Hospital M. Arriarán.
Sección Medicina Interna.
Prof. E. Cienfuegos.

VITAMINA K. Y SUS APLICACIONES EN PEDIATRIA

Por el Dr. WERNER BUSTAMANTE E.

Es a Henrick Dam, de la Universidad de Copenhague, a quien corresponde el mérito de haber iniciado las investigaciones relativas a esta nueva vitamina.

En 1929, Dam, estudiando el metabolismo de las grasas en los pollitos recién nacidos, sometidos a una dieta carente de sustancias grasas, observa que después de algunas semanas presentan hemorragias de las membranas mucosas, de las conjuntivas oculares y en la piel, en especial, en la región de la cara interna de las alas, correspondiente al punto implantación de las plumas.

Roderick había descrito en el ganado alimentado con trébol dulce, una enfermedad caracterizada por alteraciones hemorrágicas, con necrosis del hígado, que se acompañaba de disminución de la protrombina sanguínea, esta enfermedad curaba con transfusiones y alimentación con alfalfa.

Las investigaciones de Howath (1930); Mc Farlane, Graham y sus colaboradores (1931), comprueban los estudios de Dam. Analizando los distintos factores que intervienen en la coagulación, se supuso que la tendencia hemorrágica de los pollitos alimentados con dieta carente en grasa podría deberse a una falla en la protrombina sanguínea. El ácido ascórbico y el jugo de limón carecían de toda influencia para prevenir y curar estas hemorragias.

En 1934, Dam y Schonheyder, manifiestan que la diatesis hemorrágica que presentan estos pollitos, se deba tal vez a la ausencia o disminución en sus alimentos de un nuevo factor alimenticio accesorio, soluble en las grasas, que por su

acción coagulante propone llamarlo Factor K., Vitamina K. (del Danés Koagulation Vitamin).

Con el método descrito por Quick (1937), para determinar en forma práctica el nivel de protrombina en la sangre, se comprueban las experiencias e ideas anteriores y queda establecida que las hemorragias de estos animalitos se debe a un bajo valor de la protrombina sanguínea. Relacionando estos hechos, se llega a la posibilidad de que la vitamina K. intervenga en la formación de protrombina y que por esta propiedad una avitaminosis K. puede ser causa de hemorragia.

La avitaminosis K. se traduce en un descenso de la protrombina sanguínea. Esta hipoprotrombinemia puede presentarse en algunas de las siguientes circunstancias:

- 1) Alteración de la suficiencia hepática.
- 2) Inadecuada absorción intestinal, ya sea por:
 - a) escasa secreción en sales biliares;
 - b) obstrucción biliar;
 - c) fistula biliar;
 - d) alteración de la pared intestinal.
- 3) En recién nacidos.
- 4) Dieta carenciada.

Coagulación sanguínea. — Para comprender mejor el papel que desempeña esta nueva vitamina, es necesario recordar algo acerca de la coagulación sanguínea. Existen cuatro hechos de importancia que merecen tenerse presente:

1) La coagulación se verifica en la sangre por el desarrollo de un fermento, **trombina**, que existe en la sangre circulante en forma inactiva, **protrombina** (A. Schmidt 1872).

2) La fibrina se forma por la reacción de la trombina con el **fibrinógeno**. (Hammarsten, 1880).

3) El calcio es un factor esencial en la coagulación. (Arthus y Panges, 1890).

4) Las células y los tejidos aportan un componente que está en relación con la formación de trombina. (A. Schmidt, 1903).

Numerosas teorías tratan de explicar la coagulación sanguínea, solamente citaré las principales: Morawitz (1904);

Bordet (1912); Howell (1918-35); Fuchs (1929); Fisker (1934).

La teoría de Morawitz dice que el factor formado por los tejidos es una quinasa que siempre, en presencia de calcio, activa la protrombina, produciéndose así la trombina, que reacciona sobre el fibrinógeno para formar la fibrina. Esta quinasa proviene de la desintegración de las plaquetas.

Protrombina + calcio + tromboquinasa = trombina.

Trombina + fibrinógeno = fibrina.

El tiempo normal de coagulación, en estas condiciones, fluctúa en 4 - 8 minutos.

Determinación de la protrombina. — No existe aún un método que permita dosificar en forma directa la concentración en protrombina de la sangre. Todos los procedimientos empleados aprovechan el fenómeno de la coagulación sanguínea para medir indirectamente la mayor o menor riqueza en protrombina del plasma. Estos métodos, por su mayor especificidad, permiten la comprobación de alteraciones en la protrombinemia, que la determinación del tiempo de coagulación corriente podría ocultar.

En los adultos normales, las cifras obtenidas mediante el test de Quick, alcanzan a 20 - 22 segundos como tiempo de protrombina. Cifras superiores indican disminución en la concentración de la protrombina plasmática. Waddell, mediante la técnica de Quick modificada por Bray, da la cifra de 15 a 25 segundos para los niños.

Test de Quick. — Este método es de fácil uso clínico.

Diversas experiencias demostraron que el tiempo de coagulación es proporcional a la concentración en trombina de la sangre. El test de Quick aprovecha este hecho para reproducir en condiciones artificiales óptimas el proceso de la coagulación sanguínea. La prueba consiste, en líneas generales, en extraer sangre al sujeto a quien se va a determinar el tiempo de protrombina, evitando todo traumatismo que pudiera obrar como factor de liberación de tromboplastina (tromboquinasa, Morawitz). La sangre se mezcla con una solución de oxalato de sodio, que precipita exactamente el contenido en calcio de ella, y luego es centrifugada. Tenemos así un plasma incoagulable, pues no tiene tromboplastina ni sales de calcio, poseyendo sólo protrombina y fibrinógeno. Si ahora agregamos tromboplastina y sales de calcio en concentraciones óptimas, empíricamente establecidas, este plasma dará un

coágulo, cuya mayor o menor rapidez de formación indicará, en forma indirecta, la mayor o menor proporción de protrombina en el plasma examinado. La falta de control del fibrinógeno con esta prueba parece carecer de toda importancia práctica.

Existen numerosas pruebas más para determinar la protrombina, como ser: el test de Warner, Brinkhous y Smith, que se diferencian del de Quick en que a más del calcio y de la tromboplastina, se controla el fibrinógeno, dejándose como único factor variable, que determinará una coagulación más o menos lenta, la protrombina plasmática.

Tenemos también el Bed-side test de Smith, Ziffren y colaboradores; el microtest de Kato; el test de Dam, etc. Sorprende al revisar la literatura, la disparidad de técnicas preconizadas y los resultados un tanto diferentes o contradictorios que con ellas se obtienen.

Vitamina K. su distribución. — Su distribución es bastante amplia, especialmente en el reino vegetal. (Está en relación con la parte fotosintética de las hojas de las plantas). La alfalfa, espinaca, tomates, zanahorias, coles, cáscara de naranja, hojas verdes en general, etc., son ricas en vitaminas. La carne de pescado desprovista de escamas y vísceras, y sometido a la putrefacción, constituyen, junto con la alfalfa, una de las fuentes ricas en Vitamina K.

Los bacterios de la flora intestinal efectúan bajo ciertas condiciones, la síntesis de la Vitamina K. También se le ha encontrado en los extractos secos de algunos microorganismos, como ser en la *Escherichia Celi*; *Bacilus Subtilis*; *Estafilococos*, y en el bacilo de Koch. Se encuentra igualmente en las heces de los pollitos en avitaminosis y en las disposiciones humanas. La leche es pobre en Vitamina K.

Propiedades. — Almquist en Estados Unidos y Dam en Dinamarca, lograron obtener de la alfalfa un concentrado sumamente activo, liposoluble, termoestable, poco resistente a los álcalis y a la luz solar. Este preparado fué designado con el nombre de Vitamina K. 1.

Con características similares, se obtiene un preparado a partir de la carne de pescado en cierto grado de putrefacción. Para distinguirlo del concentrado de alfalfa, fué denominado Vitamina K. 2, de peso molecular más bajo. Mientras la Vitamina K. 1 es un aceite a la temperatura ordinaria, la Vitamina K. 2 se presenta cristalizada, y por su punto de fusión revela gran pureza.

De gran importancia fué el descubrimiento hecho por Almquist y Klose, quienes encuentran para el Phthiocol puro sintético (2 metil, 3 hidroxil, 1-4 naftoquinona), propiedades físicas y químicas similares a aquellas conocidas para la Vitamina K. como también considerable actividad antihemorrágica. Así se contaba con un cuerpo sintético con actividad de Vitamina K., una naftoquinona, que permitía estudios más minuciosos acerca de la constitución y propiedades de la Vitamina K.

Con todos estos antecedentes, Fieser propone la siguiente constitución química para la Vitamina K. 1: 2 metil, 3 fitil, 1,4 naftoquinona, o un derivado homólogo, y para la Vitamina K. 2, la fórmula: 2-3 difarsenil, 1,4 naftoquinona. Luego Fieser completa la síntesis de la 2 metil, 3 fitil, 1,4 naftoquinona, este producto sintético posee una actividad biológica, un espectro y caracteres colorimétricos iguales a los que presenta el extracto de Alfalfa. Los trabajos de Fieser son confirmados después por Burkley, Thayer, Doisy, etc.

Thayer, Doisy y sus colaboradores, proponen usar clínicamente, de una manera standard como Vitamina K., la 2 metil, 1,4 naftoquinona. La Liga de las Naciones, sobre esta base, define la unidad de Vitamina K. como la específica actividad vitamínica K. de una gama de la 2 metil, 1,4 naftoquinona pura.

Vitamina K. (2 metil, 1,4 naftoquinona)

Según Thayer y Doisy, todos los derivados de la 1,4 naftoquinona, con la sola excepción de 2 alil-1,4, naftoquinona, poseen actividad antihemorrágica, aunque de un grado mucho menor en relación a la metil naftoquinona o a la propia Vitamina K. 1.

Unidades. — Ya vimos la manera cómo la Liga de las Naciones define la unidad de la Vitamina K.

La Unidad Dam corresponde a una preparación especial de espinaca seca, a la cual se ha asignado en forma arbitraria, un valor de 500 U. por gr. Así, 2 mgrs. de este producto constituye una Unidad. Si a un pollo sometido a

dieta carenciada en Vitamina K, se administra diariamente y por gramo de peso 2 mgrs. de la preparación, durante 3 días sucesivos, se obtiene un tiempo de coagulación normal.

La Unidad Ansbacher, es la cantidad mínima de Vitamina K, necesaria para normalizar dentro de las 6 horas siguientes a su administración, el tiempo de coagulación de un pollo que pesa 70-100 grs.

En resumen, podemos decir que no existe aún una unidad de Vitamina K, aceptada por todos los investigadores.

Dosis y Vías de Administración. — Puede ser administrada por vía oral, intramuscular, intravenosa, subcutánea. Se le ha usado también directamente dentro del estómago o duodeno, por medio de sonda.

La administración oral de esta Vitamina liposoluble junto con sales biliares, mejora con rapidez los valores protrombínicos bajos. La Vitamina K, dada sola, no es activa si no llega bilis al intestino, por lo tanto, en todas aquellas circunstancias en que exista una falta de bilis, ya sea por secreción escasa de sales biliares, obstrucción de los conductos biliares, o derivación de la bilis, determinarán una inadecuada absorción intestinal de la Vitamina K, con descenso de la protrombina sanguínea.

Las dosis que se usan cuando la hipoprotrombinemia no es muy acentuada, son de 1 a 4 grs. de los extractos naturales junto con sales biliares, durante 5-6 días.

Con el preparado sintético, usado por vía oral en forma de cápsulas en sol hídrica u oleosa, se demuestra una acción más rápida y constante. Además, la actividad de este preparado es 4 veces mayor que la del extracto de alfalfa. (Ansbacher y Fernholtz).

En Chile ha sido sintetizada la Vitamina K, por primera vez en los Laboratorios del Instituto Sanitas, por los Dres. Eduardo Cruz Coke, Héctor y Arnaldo Croxatto (1939). Este producto (2 metil, 1.4 naftoquinona), ha servido para realizar numerosos trabajos experimentales y clínicos en los diversos Servicios Hospitalarios de Santiago. (Guerrero, García-Huidobro, Kaffman, Canessa, etc.).

Según Kaffman, esta Vitamina se mostró ampliamente activa por vía oral a una dosis media de 10 mgrs. diarios, en cápsulas gelatinosas que se administran conjuntamente con 2 grs. de ácido dehydrocólico (Dycolum). Aun con dosis superiores a la normal, no observó la menor reacción desfa-

vorable y ningún fenómeno de orden tóxico. A iguales conclusiones llegaron Guerrero y García-Huidobro. La respuesta a la Vitamina K. fué comprobada ya a las pocas horas de ser suministrada.

En el comercio se conoce la Vitamina K. elaborada por el Instituto Sanitas con el nombre de "Katin". Ultimamente ha sido preparada también por el Laboratorio Pettrizio. En Valparaíso, el Laboratorio Bioquímico lo prepara y expende bajo el nombre de "Kavitin".

Vía endovenosa. — Según Norcross y MacFarland, la solución se prepara disolviendo 10 mgrs. de la 2 metil, 1-4 naftoquinona cristalizada en 100 cc. de suero fisiológico caliente. Debe usarse de inmediato o bien protegerlo de la luz si va a ser conservada por corto tiempo. La inyección debe colocarse lentamente.

Por vía intramuscular, la Vitamina K. se inyecta en solución oleosa, en dosis de 3 y 4 mgrs. por ampolleta. En personas cuya secreción biliar funciona perfectamente, no es necesario administrar el fármaco junto con las sales biliares.

Indicaciones. — Está indicada en todos aquellos casos de hemorragia, debido a una baja del nivel de protrombina en la sangre.

La acción terapéutica de la Vitamina K. encuentra su mejor aplicación como tratamiento preventivo en las ictericias obstructivas, aplicándola antes y después de la operación. Por este tratamiento, el peligro de las hemorragias queda prácticamente suprimido. También como tratamiento curativo de las hemorragias que se presentan en el curso de una ictericia obstructiva, cuando han sido sometidos a alguna intervención. La acción de la Vitamina es tanto más lenta mientras más acentuado sea el compromiso de la célula hepática.

La Vitamina K. se muestra completamente ineficaz en las hemorragias que tienen un valor de protrombina normal, como ser: púrpuras trombopénicas secundarios, Henoch, Werloff, anemia aplásica, perniciosa, hemofilia, leucemias, etc.

En las avitaminosis K. por carencia alimenticia. Aunque hasta ahora es discutible la importancia práctica de la comprobación de avitaminosis K. por carencia alimenticia del hombre, no deja de ser interesante señalar su existencia.

Transfusión sanguínea. — Kaffman, entre nosotros, ha determinado el nivel de protrombina en la sangre conservada para transfusiones sanguíneas que posee la Asistencia Pública de Santiago. Analizó 40 muestras de sangre de diferentes días de conservación, llegando a las siguientes conclusiones: La sangre conservada de una semana o más, es prácticamente inútil por su bajo contenido en protrombina, en el tratamiento de los estados hemorrágicos dependientes de una deficiencia en protrombina, que no ha sido tratada adecuadamente con Vitamina K. Sangre con más de tres días tiene posiblemente algún valor, pero tan inferior al de la sangre recientemente extraída que su uso sólo puede recomendarse en última instancia.

Obstetricia. — Según los trabajos realizados por García-Huidobro en la Maternidad de San Vicente, la Vitamina K. es conveniente administrarla antes del parto en todos los casos en que pueda esperarse un traumatismo mayor o menor para el niño (primíparas), pelvis de dimensiones límites, embarazos gemelares, etc.).

Pediatría. — En 1937, Brinkhous, Warner y Smith, encontraron en niños normales recién nacidos, valores bajos de protrombina. En casos de hemorragias, en el recién nacido, estos investigadores demostraron que los valores de protrombina eran inferiores a los señalados como hipoprotrombemia fisiológica. Los trabajos de Wadell, Guerry, Dam y numerosos investigadores más confirman estas experiencias.

Junto a esta baja de protrombina que existe en el recién nacido, se comprobó también una variabilidad en el tiempo de protrombina, que no existe en el adulto normal. Estas cifras varían según el número de días de vida, encontrándose el período de mayor déficit protrombinico entre las 48-72 horas: después del quinto día, el tiempo de protrombina tiende a normalizarse y prácticamente la alcanzan al IX día (técnica de Quick). Este hecho sugiere una cierta relación entre la cantidad de protrombina y las hemorragias del recién nacido, que raramente ocurren después del 5.º día de vida. García-Huidobro ha confirmado también las observaciones extranjeras en el sentido de que el nivel de protrombina en el recién nacido está disminuido.

Dando Vitamina K. se corrige rápidamente (2-4 hrs.) el déficit de protrombina, lo que hace pensar que la hipopro-