LA VITAMINA K Y SU EMPLEO EN CLINICA

REVISION DE LA LITERATURA

Por el Dr. RAUL ORTEGA A. (1)

En 1929, Hernick Dam de Copenhague, practicando estudios sobre esteroides, observó que en los pollos sometidos a ciertas dietas, aparecía un cuadro hemorrágico semejante al escorbuto, caracterizado por hemorragias espontáneas, prolongación del tiempo de coagulación sanguínea y una extrema reducción de la protrombina. El ácido ascórbico no producía la curación de la enfermedad. Dam y colaboradores hablaron entonces de un "factor hemorrágico" que designaron como vitamina K (Koagulationsvitamin), que resultó ser un producto liposoluble y encontrarse en buena cantidad en la alfalfa, en la grasa de hígado de cerdo, tomates, espinacas, hojas de castaño, brotes de granos de avena, aceite soya, etc. La administración de estos alimentos producía la curación de la enfermedad hemorrágica de los animales de experimentación.

Almquist y colaboradores, algo más tarde, llegaron a semejantes resultados y aún a describir un procedimiento para obtener un concentrado del factor antihemorrágico que se encontraba especialmente abundante en la alfalfa. Posteriormente, Osterberg detalla un procedimiento para obtenerlo de la harina de pescado.

Bien pronto se iniciaron estudios sobre la naturaleza química del factor anti-hemorrágico que condujeron primero a determinar que las naftoquinonas gozaban de sus propiedades. En 1939, McKee logró aislar de la alfalfa el producto conocido como vitamina K₁ y que es una 2-metil-3 phytyl-

(1) Médico Jefe de la Sección Madre y Niño de la Caja de Seguro Obligatorio. Médico del Hospital Roberto del Río. Actualmente en The Babies Hospital, Presbyterian Medical Center, New York.

1,4 naftoquinona. De harina de pescado se aisló el cuerpo K2 que corresponde a una 2-metyl-1,4 naftoquinona, sustancias que gozan de todas las propiedades del hasta entonces inidentificado factor.

Por otro lado se allegaban pruebas clínicas y experimentales para el estudio del mecanismo de acción de la vitamina K. Desde luego, ya las experiencias de Dam y Almquist permitían deducir conclusiones de importancia: 1.º que la hipoprotrombinemia y su manifestación clínica, la hemorragia, provenían de una dieta insuficiente en un factor en ese entonces no identificado; 2.º que el factor antihemorrágico o vitamina K podía originarse también en el intestino por la acción de la flora microbiana, en tal forma que aun con dieta insuficiente, el factor puede ser encontrado. Sin embargo, hay que recalcar que esta acción parece ser insignificante, puesto que en las experiencias no es capaz de suplir a la dieta carenciada. Butt, Snell y Osterberg expresan que la vitamina K está presente en las heces humanas en cantidades grandes y más pequeñas en el hígado, que ella no existe en la bilis humana, pero sí en las deposiciones acólicas.

Experiencias de Hawkins y Brinkhous en perros con fístula biliar, lograban producir hemorragias asociadas con hipoprotrombinemia que curaban con una dieta suficiente, siempre que se la adicionara de bilis.

Con estos datos queda enunciado que no basta la presencia de la vitamina K en el intestino sino que se necesita también la presencia de bilis para su absorción, circunstancia que conviene recordar a propósito de las ictericias obstructivas.

Pero no basta tampoco la presencia de bilis y vitamina K en el intestino sino que es además necesaria, al mismo tiempo, una integridad funcional o por lo menos una suficiencia relativa del hígado. Bollman, Butt y Snell en un trabajo clínico experimental—intoxicación de ratas con tetracloruro de carbono—concluyen que lesiones severas del hígado están invariablemente asociadas con una deficiencia en protrombina; si la lesión es suficientemente severa, la administración de vitamina K no logra corregirla. Todo lo cual indica que el hígado es de fundamental importancia en la formación de protrombina y en el metabolismo de la vitamina K.

En el comercio se encuentra hoy día una variedad de productos que hacen más cómoda la administración de vitamina K. Los hay para el uso personal que deben ser dados

junto con bilis, cuando ésta falta en el intestino, y los hay también solubles. Estos últimos, inyectables, son de acción más rápida. Esto no parece ser en principio una cuestión de mayor importancia, ya que los productos perorales muestran su favorable acción ya a las dos o tres horas de administrados. El uso de una u otra forma queda, pues, sujeto a las condiciones especiales de cada caso.

La protrombina en la coagulación sanguínea.

La coagulación sanguínea se produce por la acción de cuatro sustancias presentes en la sangre: protrombina, tromboplastina, sales de calcio y fibrinógeno. Estas sustancias actuarían en dos fases que se acostumbra representar en forma de ecuaciones.

1. Protrombina $\longrightarrow$ tromboplastina + sales de calcio = trombina.
2. Trombina $\longrightarrow$ fibrinógeno = fibrina.

Es decir que la protrombina y la tromboplastina, preformadas en la sangre, en presencia de sales de calcio darían lugar a una nueva sustancia, la trombina que sumada al fibrinógeno da lugar a la fibrina.

Desde las investigaciones de Dam, que, como se ha dicho, revelaron una marcada hipoprotrombinemia en los animales de experimentación, un extraordinario interés se ha dedicado a la protrombina y a su papel en la génesis de algunos cuadros hemorrágicos.

La protrombina es probablemente una proteína o meta-proteína. Los trabajos experimentales y clínicos hacen pensar, como ya se ha insinuado y se insistirá más adelante, que se formaría en el hígado bajo la acción enzimática o catalítica de la vitamina K. Lord, por masaje del hígado de perros sanos, durante 25 minutos, logró provocar una baja de 20 a 30% del tenor en protrombina.

Hawkins y Brinkhous demostraron que la causa de las hemorragias en perros con fistula biliar en la baja protrombinemia que en ellos aparecía.

En el ganado se ha observado la aparición de un cuadro hemorrágico conocido con el nombre de enfermedad del trébol (sweet clover disease) y que se manifiesta por la aparición de hemorragias ya espontáneas, ya provocadas durante

ciertas operaciones como la castración o el desastre. Roderick, que en el campo de la veterinaria se ha ocupado especialmente de esta afección, ha demostrado que ella aparece en animales alimentados con trébol sometido al proceso de curación y descomposición en silos. Quick, provocó el cuadro en conejos y vió que la tendencia hemorrágica marcha paralela con la baja de la protrombina y que desaparece tan pronto como se cambia el trébol por alfalfa, lo cual hace pensar que la toxina originada en el trébol "en curación" actúa directamente sobre la protrombina y no produce lesión definitiva en ningún órgano, lo cual hace fácil que la vitamina K contenida en la alfalfa, entre a desempeñar su papel en la formación de la protrombina. De sus observaciones y de la experiencia clínica deduce que en la caída de la protrombina y la subsecuente aparición de hemorragias, media un amplio "margen de seguridad", es decir, que puede existir una hipoprotrombinemia, sin que se produzca hemorragia—algo así como un cuadro hemorrágico en potencia—a menos que factores adicionales (tóxicos, traumáticos, etc.) continúen actuando y hagan traspasar ese margen de seguridad. Hecho de importancia práctica, ya que si estos factores son desconocidos o incontrolables, una hipoprotrombinemia es una señal de alarma para que se actúe profilácticamente. Es lo que pasa en ciertos pacientes ictericos que no tienen hemorragias y que sangran inmediatamente después de la operación.

Métodos para la determinación de la protrombina.

Estos métodos parten de la ecuación:

Protrombina + tromboplastina + sales de calcio = trombina, según la cual si el calcio y la tromboplastina se mantienen constantes, la cifra de formación de trombina resulta proporcional a la concentración de protrombina. Empleando entonces plasma oxalatado y recalificando con una cantidad fija y óptima de calcio, este factor se ha hecho constante. Agregando una preparación activa de tromboplastina, se obtiene una máxima aceleración del tiempo de coagulación, aun con pequeñas cantidades y, significativamente, nuevas adiciones no lo acortarán. De este modo, con la adición fija de una cantidad de calcio y un exceso de tromboplastina, la protrombina es la única variable y el tiempo de coagulación del plasma oxalatado puede ser considerado una medida directa de la concentración de protrombina en la sangre.

El método original de Quick, basado en estas premisas, ha sido abandonado en vista de que requiere cantidades más o menos grandes de sangre, lo que representa un inconveniente especialmente grande en la infancia.

A continuación se transcribe la publicación de Kelley y Bray, que contiene la técnica de la determinación de la protrombina, siguiendo las líneas generales indicadas por Quick, pero con una variación de Bray, que permite usar sangre capilar y la hace, por tanto, adaptable a la infancia. Incluimos más adelante, el método de Kato, bastante sencillo y al parecer más adecuado para la rutina.

La descripción de la primera técnica mencionada comprende la preparación de la tromboplastina, su titulación y la determinación propiamente tal del tiempo de protrombina:

Preparación de la tromboplastina. — Se saca el cerebro de un conejo muerto por éter, hemorragia o inyección intravenosa de aire. Se retiran las meninges y vasos. Se muele por medio de una espátula y se reparte en capa delgada sobre una placa de vidrio; se deseca en incubadora a 37 grados por dos o tres días. Entonces se raspa y se pica finamente con una hoja de afeitar. Se conserva bien a la temperatura de la habitación y ciertas muestras mantienen su potencia por más de dos meses. **Titulación de la tromboplastina:** Se hace una solución 1:20 de tromboplastina en suero fisiológico (0.9 %); basta para eso 0.2 gr. de cerebro seco en 3.8 c.c. de suero fisiológico. Esta suspensión se calienta a 56° por 10 minutos revolviendo ocasionalmente. Se centrifuga a baja velocidad para sedimentar las partículas gruesas. Se obtiene un líquido sobrenadante, turbio, conteniendo finas partículas en suspensión. En cantidades de 0.5 c.c. se preparan las siguientes soluciones de tromboplastina: 1:20, 1:30, 1:40, 1:60, 1:80, 1:120 y 1:160 en dos etapas: 1.—Se colocan 4 tubos en el estante y en el 1 y 2 se colocan 0.5 c.c. de la solución 1:20 (es decir, 0.5 c.c. del líquido sobrenadante). En los tubos 2, 3, 4 se coloca 0.5 c.c. de suero fisiológico. Del tubo 2, después de mezclar, se pasa 0.5 al 3 y de éste 0.5 al 4 y de éste se elimina 0.5. Con esto se tiene 1:20, 1:40, 1:80, 1:160. 2.— Se colocan tres tubos y en cada uno 0.5 c.c. de suero fisiológico. En el primero se agrega 1 c.c. de solución 1:20 y después de mezclar, se bota 0.5 c.c. y se pasa 0.5 al tubo 2; después de mezclar se pasa 0.5 al 3 en el que después de mezclado se desecha 0.5. Así se tiene 1:30, 1:60, 1:120. Se colocan todos los tubos en orden ascendente y para titular se toma dos o más muestras de sangre de tiempo de protrombina conocido o de adultos normales sanos. Estas titulaciones se hacen en duplicado como se vuelve a expresar más adelante. La titulación muestra corrientemente una zona óptima de cifras bajas. Para pruebas de rutina, los AA. eligen la dilución que cae en medio de esta zona, con lo cual tienen un margen de seguridad. Ejemplo:

Tubo	1	2	3	4	5	6	7
Dilución	1:20	1:30	1:40	1:60	1:80	1:120	1:160
Tiempo en segundos	18	18	18	18	21	22	24

Con este resultado la dilución a emplear es 1:30.

La suspensión de tromboplastina que se prepara de acuerdo con esta titulación, puede ser guardada en la nevera y es adecuada para el uso durante varios días. Preparación de la sangre: Se puede usar sangre venosa o capilar. En el primer caso se usan tubos de 100 x 12 mms. Los tubos se aforan a 2 c.c.; en su interior se coloca 0,2 c.c. de solución de oxalato de sodio M/10 (1,34 gr. %) y se tapa con corcho. Para sangre capilar se usan tubos de 75 x 10 mm. que se aforan a 0,5 c.c. y se coloca 0,05 de oxalato. Con sangre venosa se necesita unos 2 c.c. que se echan lo más rápidamente posible hasta el aforo 2 c.c. y se mezclan sangre y oxalato por volteamiento unas cinco o seis veces. Esta sangre oxalatada puede guardarse en la nevera durante toda una noche sin inconvenientes para los resultados. Para sangre capilar se toma sangre del talón en el borde de la superficie plantar. Se limpia con alcohol, se untá de vaselina y se llenan los tubos hasta la marca 0,5, agitando constantemente, a fin de mezclar. Para sangre del cordón se pueden usar los tubos grandes. El plasma se obtiene centrifugando la sangre a baja velocidad. Técnica de la determinación del tiempo de protrombina. Se usan tubos de paredes delgadas de 100 x 12 mms. que se colocan en el portatubos Wassermann. Por medio de la micropipeta de Folin se coloca 0,1 c.c. de suspensión de tromboplastina en tantos tubos como sea necesario. Se agrega 0,1 c.c. de plasma; esta mezcla puede mantenerse durante 1 hora a la temperatura de la habitación, pero no debe mantenerse en el baño más allá del tiempo necesario para la preparación simultánea de un pequeño número de pruebas. Una suficiente cantidad de solución M/40 de cloruro de calcio (0,365 gr. de cristales de cloruro de calcio en 100 c.c. de agua), contenida en un tubo de ensayo se coloca en un baño de agua a 37°. La mezcla plasma-oxalato se calienta en el baño a 37° y con la pipeta de Folin se le agrega 0,1 de la solución de cloruro de calcio calentada también a 37°. Desde ese momento se empieza a observar manteniendo el tubo sumergido hasta que al fin de 15 segundos y, después, a intervalos de dos segundos, el tubo se saca momentáneamente del agua, observando la formación de coágulo, agitando ligeramente. La prueba termina con la formación de coágulo.

El tiempo normal sería de 23 segundos.

En el procedimiento de Kato, la sangre obtenida por punción profunda de la piel, se recibe en la depresión de un porta-objetos de gota colgante que se ha impregnado con 10 milímetros cúbicos de una solución doble de oxalato que tiene la siguiente composición:

Oxalato de potasio	0.75 gr.
Oxalato de amonio	1.25 "
Agua destilada	100.00 c.c.

La solución de oxalato se deja secar en el porta a la temperatura de la habitación antes de recibir la sangre. Se toma aproximadamente 0.1 c.c. de sangre y se mezcla con el oxalato seco agitando la mezcla con una fina varilla de vidrio, frotando energicamente el porta. Este se coloca en seguida en cámara húmeda que puede ser una placa de Petri con un papel de filtro humedecido y se mantiene hasta que el observador se encuentre listo para realizar la prueba. Diez mm. c.c. de solución 1/4 M. de cloruro de calcio y otros tantos de suspensión de tromboplastina se miden en pipetas separadas y se mezclan rápidamente en la superficie lisa de un vidrio plano o loza vidriada. Se agrega entonces la misma cantidad de sangre oxalada y se anota el tiempo. Después de unos cinco segundos de agitación, el vidrio o porcelana se inclinan ligeramente para observar la formación de un coágulo gelatinoso, cuya adherencia a la superficie significa la formación de fibrina y el final de la reacción. Con este método, el tiempo normal es de 20 segundos con variaciones de 2 segundos hacia arriba o hacia abajo. La preparación de tromboplastina presenta algunas variantes. El cerebro es molido en mortero hasta formar una pasta, a la cual se agrega 10 c.c. de acetona fría y se continúa moliendo. Se decanta el líquido sobrenadante y se agrega otra porción de acetona fresca, triturando los tejidos completamente después de cada adición de disolvente fresco. Después de repetir el proceso cuatro veces, el producto final es un granulado grueso, del cual debe filtrarse la última porción de acetona. Extendido sobre papel filtro se seca en la incubadora por una noche. Aproximadamente 0.1 gr. de polvo se mezcla con 2 c.c. de suero fisiológico y se coloca por unos 10 minutos en un vaso de agua calentada a una temperatura de 40 a 45 grados. Se agita la mezcla nuevamente en forma vigorosa y se deja después a la temperatura de la habitación hasta que el polvo se sedimenta. El líquido sobrenadante es la solución de tromboplastina lista para la prueba. La porción que sobre de esta solución, así como el polvo seco, pueden conservarse por semanas en la incubadora en botellas herméticamente cerradas. La solución de cloruro de calcio se prepara disolviendo 1.11 grs. de cloruro de calcio anhidro en 400 c.c. de agua destilada; la solución es permanente, pero debe evitarse su concentración por evaporación.

En este punto conviene destacar que en los primeros trabajos, la protrombinemia es expresada en porcentaje de protrombina en sangre, de tal manera que a bajos porcentajes corresponde una hipoprotrombinemia y a la inversa. En tanto que actualmente las expresiones son en tiempos de coagula-

ción de protrombina de tal modo, que mientras elevado es este tiempo mucho más intensa es la hipoprotrombinemia.

Enfermedad hemorrágica del recién nacido.

El sentido original de este diagnóstico fué el de hemorragia interna o externa, excluyendo aquéllas producidas por traumatismos, accidente o enfermedad definida. Este diagnóstico ha sido posteriormente ampliado o reducido según el criterio de los diferentes autores y, dentro de límites tan amplios, como para que en la literatura figuren cifras de mortalidad por melena vera tan dispares como 79 % y 8 %. Nosotros recordamos haber oído a Hamburger (Viena) declarar que la melena del recién nacido era un hecho tan inocente como la regla de la recién nacida y que no merecía más atención que una vigilancia acerca de una posible anemia. Los primeros trabajos de Townsend —quien definió el concepto en 1894— daban un 79 % de mortalidad por enfermedad hemorrágica del recién nacido y sólo 33 % los trabajos posteriores. Clifford, analizando el valor de la transfusión sanguínea en hemorragias del recién nacido, estima que la última es la cifra que corresponde a la verdad y que es ella la que debe servir para comparaciones o para la avaluación de un determinado tratamiento. El señala como todos los autores que quieren destacar la utilidad de la transfusión, hacer comparaciones a base de la primitiva cifra de Townsend (79 %) o en el promedio de ambos trabajos (62 %); él estima que con o sin tratamiento, desde 1894 hasta 1939 no ha habido disminución alguna de la cifra de mortalidad por hemorragia del R. N. (recién nacido) y que la transfusión sanguínea no tiene prácticamente otra utilidad que la que ofrece su aspecto antianémico.

Es discutida, además, cuál es la verdadera frecuencia con que aparecen cuadros hemorrágicos en el R. N. y en esto intervienen también factores derivados de la apreciación personal de cada autor y, además, los derivados de la circunstancia que estas hemorragias pueden ser ocultas y encontrárselas si se busca con mayor acuciosidad. Holt y McIntosh estiman que se presentan entre el 0,1 % y 0,5 % de todos los partos. Kato ha recordado la experiencia practicada en un hospital de Nueva York, en el cual sistemáticamente se hizo punción lumbar a 100 R. N., con lo cual pudo demostrarse que, a lo menos, un 25 % presentaban hemorragias que no daban manifesta-

ciones clínicas. Para explicar la génesis de este tipo de hemorragias, primordial importancia se dió hasta hace poco al traumatismo obstétrico. Sin embargo, Bessau, refiriéndose al prematuro, declara que no es el traumatismo obstétrico "mientras sea el fisiológico" el que mata al prematuro, sino su menor valencia biológica, sin poder precisar, sin embargo, el verdadero alcance de esta menor valencia. Los trabajos posteriores le dan a esta declaración mucho mayor valor.

Así Kato y Poncher anotan que es probable que el traumatismo obstétrico no actúe sino como provocador, pero que lo fundamental sea la hipoprotrombinemia que haría al paciente mucho más susceptible a la hemorragia severa con la más leve provocación. Recuerdan al respecto un caso en que se encontró una extensa extravasación sanguínea en la fosa posterior y que mostraba antes de la muerte una falla completa del sistema de coagulación. Estas comprobaciones hacen discutible la precisión que Townsend quiso dar al concepto de hemorragia del R. N.

Kugelmass, cauteloso en aceptar la amplitud que se pretende dar al valor de la vitamina K, declara que por mucho que se eleve el valor de la protrombina, no se podrá evitar la hemorragia a través de un sistema vascular dañado "a menos que toda la circulación esté coagulada". "Una coagulabilidad normal no puede impedir una lesión vascular o viceversa". Sus afirmaciones son, sin duda, verdaderas en principio, pero faltaría demostrar si es realmente el factor vascular el que en la enfermedad hemorrágica del R. N. prima sobre la coagulabilidad, en ausencia de traumatismos obstétricos demasiado intensos, o para repetir a Bessau "que no sea el fisiológico".

Waddell y Guerry, en una experiencia comparativa, en la cual tomaron 10 niños, a los cuales les administraron vitamina K y 10 niños testigos pudieron observar hechos interesantes en el tiempo de coagulación de protrombina en una y otra serie. Así, en los testigos pudo verse (1) que la sangre de R. N. difiere marcadamente, siendo comunes tiempos de protrombina desusadamente elevados (2), que la sangre de ciertos niños es especialmente deficiente en protrombina y que el período de más marcada deficiencia ocurre entre las 48 y 72 horas de edad y (4) que después del quinto día de vida el tiempo de coagulación de protrombina tiende a caer a un nivel común. La observación del tiempo de coagulación san-

guínea mostró iguales condiciones y una (5) que así como el tiempo de protrombina sube o baja, así también sube o baja el tiempo de coagulación sanguínea. En cambio, en los diez casos tratados, no se observaron cifras demasiado altas y no existía variación diaria del tiempo de protrombina. La cifra más alta encontrada en estos niños fué de 40 segundos contra 420 en uno de los testigos.

Brinkhous, Smith y Warner estudiaron el tenor en protrombina en 21 lactante sanos de diferentes edades y pudieron concluir que en el R. N. sería de sólo un 14-39 % del tenor de la sangre de adultos, que aumenta gradualmente con la edad para hacerse semejante al adulto alrededor del año.

Waddell y Lawson practicaron 2,232 pruebas del tiempo de protrombina y coagulación en 191 controles y en 181 niños tratados con vitamina K y pudieron comprobar que la mayor deficiencia ocurría en los controles entre las 48 y las 72 horas de edad. Igual característica se presenta en prematuros con la sola diferencia de que la deficiencia parece en éstos aún más marcada. Digna de destacarse fué la comprobación en los controles de un período estacional de más marcada deficiencia que ocurre en el invierno con un máximo en Marzo (fin de invierno), que podría encontrar una explicación en deficiencia de la dieta materna. Prosiguiendo en sus investigaciones los autores comprobaron que, aun cuando las cifras son en muchos aspectos objetables, existe una marcada relación entre la mortalidad infantil por lesiones del parto y la época de deficiencia en protrombina. En cambio, en los niños tratados con vitamina K, no se observó deficiencia en protrombina y tampoco, por cierto, variación estacional. Desde un punto de vista clínico, los autores informan sobre 400 casos tratados con vitamina K, en los cuales se presentaron sólo cuatro hemorragias contra 23 observadas en 219 casos no tratados.

En 20 casos de enfermedad hemorrágica del R. N. observados por Kato y Poncher, las hemorragias aparecieron en promedio, 54 horas después del parto, siendo el caso más tardío 96 horas y 24 el más precoz. En todos existía una marcada hipoprotrombinemia como se reveló por el prolongado tiempo de protrombina, que fué en promedio de 209 segundos (normal 23). Al discutir este trabajo, Graham Ross destaca el hecho observado por él en 33 niños y anteriormente por Nygaard y otros, de que la sangre del cordón muestra

valores normales que se van alargando en el niño ya desde las primeras 24 horas, para reconstituirse a cifras normales al quinto o sexto día.

Hellman y Shettles, entre otros, han demostrado una considerable diferencia en protrombina entre la sangre de madres y sus niños. Esta diferencia era aún mucho más marcada en prematuros, en los cuales se encontraron niveles tan bajos de protrombina, que estos niños bien podían ser incluidos entre los casos en que según otros autores deben aparecer hemorragias.

Shettler, Delfs y Hellman administran vitamina K a la madre antes del parto y comprueban que en sus niños se produce una mayor proporción de protrombina que alcanza hasta el triple de la mostrada en casos sin vitamina K. Los resultados son igualmente efectivos, aun cuando el producto sea administrado sólo 24 horas antes del parto.

Hellman, Shettles e Eastman practicaron un estudio comparativo que comprendió 392 madres testigos o controles y 384, a las cuales se administró durante el trabajo una dosis única de 2 miligramos de 2 —metyl— 1,4 naftoquinona. La morbilidad puerperal fué semejante en ambos grupos. No hubo mayor incidencia de tromboflebitis en las madres tratadas y no se observaron perjuicios en la madre achacables a la vitamina K. La mortalidad neonatal en la serie de control fué 4,1 % y 1,5 % en la serie de los tratados. Hubo 9 casos de hemorragia en los no tratados y sólo 1 en los tratados. Entre 92 niños del grupo control se comprobó hemorragias retinianas en 29 (32 %) y entre 75 cuyas madres habían sido tratadas, se encontraron 12 (16 %). Por otro lado, el estudio de la protrombina en los niños mostró que su contenido en la sangre puede ser elevado varias veces por la administración antenatal de vitamina K, aun cuando esta se dé sólo 4 horas antes del parto. Ciertamente es que la administración de vitamina K al niño mismo eleva también su tenor en protrombina, pero no en tanta proporción como la introducción antenatal.

Fitzgerald y Webster encuentran una elevación del tenor en protrombina en la sangre del cordón de niños, a cuyas madres se había dado un concentrado natural de vitamina K; esta elevación resulta ser mucho mayor cuando se usa la forma sintética (2 —metyl— 1,4 naftoquinona), opinión que comparten Waddell, Guerrey y Birdsong. Mac Pherson, Mac Calum y Haultain recomiendan, por su parte, la administra-

ción de vitamina K al niño o a la madre de 4-12 horas antes del parto en (1) casos de toxemia materna, (2) parto prematuro, (3) parto difícil o instrumental, (4) cuando no es posible la alimentación al pecho, (5) cuando se desarrollan síntomas cerebrales durante los primeros días de la vida, (6) en casos de diátesis hemorrágicas, ictericia grave neonatorum o anemia del recién nacido y (7) cuando se necesita operar al recién nacido.

Origen de la hipoprotrombinemia del recién nacido. — La casi totalidad de las opiniones acerca del origen de la hipoprotrombinemia —tan constante en el R. N. como la pérdida de peso— se deciden en el sentido de una insuficiencia o ausencia de vitamina K, produciendo una serie patológica: hipo o avitaminosis K — hipoprotrombinemia — hemorragia. Dentro de estas líneas generales y en un terreno casi puramente especulativo, se diseñan diferencias de opinión acerca de la forma en que la falta de vitamina se originaría.

Kugelmass relata algunos casos de madres que por una u otra razón estaban sometidas a dietas pobres en grasas y proteínas y en cuyos recién nacidos se presentaron hemorragias. En una de ellas se pudo asistir al hecho casi experimental de ver hemorragias en los recién nacidos de embarazos en que la madre se sometía a dieta pobre y alternativamente, niño sin hemorragia nacido de un embarazo en que la dieta había sido suficiente. Kato y Poncher insinúan que la hipoprotrombinemia y los valores oscilantes de protrombina observados por ellos podrían ser debidos a que sus trabajos fueron hechos en R. N. de madres de las capas socialmente bajas y alimentadas, por consiguiente, con dietas insuficientes erróneas.

Dam, Tage-Hansen y Plum estiman también que la hipoprotrombinemia dependería de una insuficiencia en vitamina K y que ésta se originaría después del parto. En los primeros días de la vida existen en efecto condiciones favorables para la aparición de tal insuficiencia, como son por una parte el poco valor de la leche como fuente de vitamina K y la no bien desarrollada pululación microbiana intestinal, que como se ha dicho, es capaz de provocar la formación de la vitamina en ausencia de ingresos. Quick y Grossman opinan en sentido semejante. Para ellos la deficiencia en protrombina del recién nacido comenzaría en un insuficiente almacenamiento de protrombina o de vitamina K en el feto; de ser esto

así, tan pronto como el niño nace, las necesidades fisiológicas agotan la producción de protrombina existente y, no habiendo formación o reservas, se reduce la caída de la protrombina sanguínea, la cual se reconstituye una vez que entran en juego otros mecanismos. Apenas el niño comienza a ingerir, empieza también la pululación microbiana en el intestino hasta entonces estéril, lo cual trae aparejada la formación de vitamina K. De este modo, hipoprotrombinemia, avitaminosis K y reaparición de la trombinemia normal serían fenómenos paralelos a insuficiente almacenamiento, ingestión, infección del intestino y formación endógena de vitamina K. Dejan abierta la cuestión de decidir si no serían éstas, razones para preconizar la vuelta a la alimentación precoz.

Grossman quiere ver alguna relación entre la tendencia hemorrágica y la pérdida fisiológica de peso. Esta última condiciona una relativa hidratación de la sangre y según él, la protrombina de la sangre pletórica es débil en poder de coagulación.

Finalmente, Tocantins, a propósito de un R. N. que presentaba una obstrucción del duodeno que impedía la pasada del alimento al intestino, de su mezcla con la bilis y la contaminación microbiana hace notar que la hipoprotrombinemia coincide cronológicamente con la ictericia neonatorum y la hiperbilirubinemia. Sienta la hipótesis de que la hipoprotrombinemia dependa de iguales factores que los fenómenos mencionados, es decir, de un hígado insuficientemente desarrollado que afronta una sobrecarga de bilirubina. De este modo, la inmadurez funcional y estructural del hígado lo haría incapaz de afrontar su papel en la formación de protrombina.

A base de lo que llevamos expresado, podríamos resumir en los siguientes puntos los nuevos conocimientos sobre enfermedad hemorrágica del recién nacido:

- 1) En el R. N. existe una marcada hipoprotrombinemia que es aún más notable en el prematuro y que muestra su mayor intensidad entre el 2.º y 4.º día de la vida, o sea en la época conocida como la de más frecuente aparición de hemorragias del R. N. El por qué de esta hipoprotrombinemia no se encuentra aún claramente explicado, pero ella es tan constante como para que algunos autores hayan propuesto la sustitución del nombre de enfermedad o diátesis hemorrágica del R. N. por el de hipoprotrombinemia hemorrágica del R. N. (Nygaard).

2) La regularidad con que en el R. N. aparece la hipoprotrombinemia y la circunstancia que este signo o acompaña a hemorragias o representa hemorragias potenciales, hacen conveniente la práctica rutinaria de la prueba del tiempo de protrombina. La prueba es imprescindible antes de cualquiera intervención quirúrgica que haya que practicar en los primeros días de la vida.

3) La administración de vitamina K al R. N. eleva el tenor de protrombina, previene las manifestaciones hemorrágicas o las cura cuando éstas aparecen.

4) La administración de vitamina K a la madre, horas antes del parto, sin alterar la sangre materna, eleva hasta el tenor sanguíneo del niño en protrombina y actúa entonces como profiláctico de las manifestaciones hemorrágicas del R. N.

5) Dada la elevada participación de la hemorragia en la mortalidad del R. N., los autores recomiendan la administración profiláctica de vitamina K al R. N., pero más especialmente a la madre antes del parto.

Hasta qué punto se hayan cifrado exageradas esperanzas en la utilidad de la vitamina K en las afecciones hemorrágicas del R. N. es un hecho que sólo posteriores investigaciones podrán determinar. Tratamientos como la transfusión que gozaron de un enorme prestigio, resultan hoy día discutidos en su verdadero valor y tienden a limitarse en sus indicaciones: al cuadro antianémico en el caso de la transfusión, aun cuando algunos prestigiosos autores estiman que su contenido en protrombina la hace de valor terapéutico indiscutible.

Los hechos que hemos señalado aparecen muy convincentes y por otra parte, la alta participación de la hemorragia en la mortalidad del R. N. y las secuelas que ésta deja en los sobrevivientes, hacen muy recomendable el empleo de la vitamina K en gran escala y bajo una científica observación de los resultados.

Vitamina K y hemorragias en la ictericia obstructiva.

En 1935, Quick, en pacientes con ictericia obstructiva y tendencia hemorrágica, demostró que existía una marcada hipoprotrombinemia.

En Abril de 1937, en un enfermo afecto de ictericia por estrechez del colédoco, con hígado gravemente enfermo, sangre prácticamente incoagulable y después de fracasar con los métodos antihemorrágicos conocidos, Snell prescribió una mezcla de alfalfa y bilis lo que trajo una mejoría notable del

tiempo de coagulación. Los resultados no fueron, sin embargo, duraderos, porque el enfermo dejó de tolerar la mezcla. A base de esta experiencia, de otros datos del enfermo y de la literatura Snell, concluye (1) que el estado hemorrágico en la ictericia es atribuible a la deficiencia en protrombina, la cual es debida, a su vez, a la falta de absorción o utilización de alguna sustancia que requiere bilis para su absorción (2) que esta sustancia puede ser la hipotética vitamina de la coagulación y (3) que factores tóxicos adicionales pueden perjudicar la producción de protrombina como pasa en la enfermedad del trébol y en la necrosis del hígado por cloroformo.

A base de este resultado, Butt, Snell y Osterberg, en 18 enfermos de ictericia obstructiva emplearon un extracto de harina de pescado y bilis con resultados dramáticos sobre la disminución del tiempo de protrombina.

Quick discute las causas que pueden provocar hemorragias en la ictericia y, desde el punto de vista sanguíneo, elimina al calcio como factor determinante, puesto que experimental y clínicamente (hipocalcemia) se ve que su acción no es decisiva y en cuanto al fibrinógeno es discutible que presente alteraciones; aun puede estar aumentado. Elimina la posibilidad de que sea la ictericia misma la causa de la hemorragia. Como en el caso de la intoxicación por el tetracloruro de carbono que provoca ictericia y hemorragia, cree que debe buscarse una causa común para ambos signos en lugar de culpar a la ictericia, sin descuidar, por cierto, el aspecto de que ambos puedan ser independientes el uno del otro. Sus observaciones y las de otros autores tienden a destacar en este sentido el papel de la vitamina K. Siendo ésta liposoluble y estando los enfermos de ictericia desprovistos de bilis y sometidos a dietas desprovistas de grasa, es fácil suponer que la vitamina no sea absorbida. Esto trae aparejada, como ya se ha insistido, la caída de protrombina y la producción de hemorragia.

La vitamina K ha entrado de este modo a representar un papel importantísimo en la curación y prevención de las hemorragias en los pacientes con ictericia obstructiva. Su administración en el preoperatorio parece imprescindible aún con tiempos normales de protrombina, ya que, conocidamente, estos pacientes suelen sangrar solamente después de la operación. Esta vendría a romper el margen de seguridad de que habla Quick. No deberá olvidarse al avaluar resultados, la circunstancia de que el hígado gravemente lesionado no

permite esperar resultados útiles. Tal es el caso en las cirrosis o hepatitis crónica (Cheney) y en los trabajos experimentales que ya señalamos en otro sitio.

La vitamina K en otras enfermedades.

Ensayos con vitamina K se han practicado en casi todas las enfermedades con tendencia hemorrágica. Como era de anticiparlo —ya que no existe en ellas la hipoprotrombinemia— ningún resultado favorable ha sido comunicado de su empleo en púrpura primario y trombocitopénico o secundario a anemia aplásica, leucemia o sepsis; púrpura anafiláctico, epistaxis, várices, esofágicas, úlceras gástricas y duodenales, hemorroides, hemorragias uterinas.

Tampoco han sido relatadas insuficiencias dietéticas en vitamina K, hecho que parece hipotéticamente discutible, puesto que, como se ha dicho, la vitamina K se puede formar por la acción de las bacterias intestinales. Las observaciones de Kugelmass son en este sentido discutibles. "Hay evidencia de que el púrpura caquéctico se debe a hipoprotrombinemia" (Holt y Mac Intosh).

Cheney hace mención de cuadros patológicos hasta ahora insuficientemente estudiados en este sentido y en los cuales la terapéutica podría ser benéfica. Desde luego, aquéllos que presentan una insuficiente absorción de la grasa, como serían el sprue, enfermedad celíaca, y ciertas enfermedades pancreáticas. En otro grupo coloca a las nefritis, hipertensión y uremia con tendencia hemorrágica de la piel y mucosas. El ha observado tres casos de cesación de la hemorragia después de la administración de vitamina K, pero naturalmente no se atreve a pronunciarse, dado el poco número de observaciones. Finalmente destaca la posibilidad de reducir el tiempo de coagulación sanguínea de personas supuestas normales y que van a ser sometidas a operaciones que usualmente dan hemorragias.

Grossman ha encontrado que diarreas infantiles severas y prolongadas pueden provocar una baja de la protrombina. Por otra parte, no se sabe, declara el mismo autor, si la melena sin úlcera que aparece en el "cholera infantum" se debe o no a una hipoprotrombinemia.

En el último tiempo se han comunicado favorables resultados en ciertas enfermedades poco comunes del recién nacido y que se han basado probablemente en la comprobación hecha en 1939 por Dam, Tage-Hansen y Plum, quienes

vieron en la hipoprotrombinemia un lazo de parentesco entre ictericia grave, anemia del R. N. y la hidropesia congénita (Hydrops congenitum) y la corrección de ella en dos casos en que emplearon vitamina K.

Como ya se dijo, Mac Pherson y colaboradores consideran la ictericia grave y la anemia neonatorum como indicaciones para una terapéutica con vitamina K.

Kukelmass la empleó en dos casos de ictericia grave con hemorragias petequiales, anemia con eritroblastosis y megaloblastosis e hipoprotrombinemia. El fracaso en uno de los niños podría atribuirse a la grave lesión hepática; el segundo caso normalizó el cuadro sanguíneo al cabo de una semana.

Mayman relata un caso de ictericia grave, en el cual la anemia se agrava hasta 1.400.000 eritrocitos y 40 % de hemoglobina, con equimosis y deposiciones acólicas. El cuadro comienza a mejorar cuando al 9.º día se da vitamina K asociada con bilis.

La experiencia es naturalmente todavía escasa, dada la rareza de estos cuadros.

Bibliografía

- 1) BENNETT, WILLIAM and SPIES, DOUGLAS. — Vitamin deficiencies in diarrheal states J. A. M. A. 115:1078, 1940.
- 2) BOLLMAN, JESSE L., BUTT, HUGH R. and SNELL, ALBERT M. — The influence of the liver on the utilization of vitamin K. J. A. M. A. 115:1087, 1940.
- 3) BRAY, W. E. and KELLEY, ORVILLE. — Prothrombin studies, specially in the newborn. Am. J. of Clin. Path. 10:154, 1940.
- 4) BRENNEMAN. — Practice of Pediatrics.
- 5) BRINKHOUS, K. M., SMITH, H. P. and WARNER, E. D. — Plasma prothrombin level in normal infancy and in hemorrhagic disease of the newborn. Am. J. of Med. Sc. 193:475, 1937.
- 6) BUTT, H. R., SNELL, A. M. and OSTERBERG, A. E. — Further observations on the use of vitamin K in the prevention and control of the hemorrhagic diathesis in case of jaundice, Proc. Staff Meet Mayo Clin. 13:753, 1938.
- 7) LOS MISMOS. — The use of vitamin K and bile in the treatment of the hemorrhagic diathesis in cases of jaundice, Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 13:74, 1938.
- 8) CHENEY, GARNETT. — The clinical value of vitamin K. J. A. M. A. 115:1082, 1940.

- 9) CHENEY, GARNETT. — The plasma coagulation time as a simple test for vitamin K deficiency. *Am. J. Med. Sc.* 200:327, 1940.
- 10) CLIFFORD, STEWART H. — Hemorrhagic disease of the newborn. A critical consideration. *J. of. Ped.* 14:33, 1939.
- 11) CULLEN, S. C., ZIFFREN, S. E., GIBSON, R. B. and SMITH, H. P. — Anesthesia and liver injury. *J. A. M. A.* 115-991, 1940.
- 12) DAM TAGE-HANSEN, E. and PLUM, H. — Vitamin-Lack in normal and sick infants. *Lancet* 237:1157, (Dic. 2) 1939.
- 13) FITZGERALD, J. E. and WEBSTER, AUGUSTA. — Effect of vitamin K administered to patients in labor. *Am. J. of Obst. and Gyn* 40:413, 1940.
- 14) GROSSMAN, ARTHUR M. — Vitamin K for the pediatrician. *J. of Ped.* 16:239, 1940.
- 15) HELLMAN, L. M. and SHETTLER, LANDRUM B. — Factors influencing plasma prothrombin in the newborn infant. Prematurity and vitamin K. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 65:138, 1939.
- 16) HELLMAN, L. M., SHETTLES, L. B. and EASTMAN, N. J. — Vitamin K in obstetrics. *Am. J. of Obst. and Gyn.* 40:844, 1940.
- 17) HOLT and MC. INTOSH. — *Holt's diseases of Infancy and childhood.* Appleton Century, 1940.
- 18) KATO, KATSUJI and PONCHER, HENRY. — The prothrombin in the blood of newborn mature and immature infants as determined by the microprothrombin test. *J. A. M. A.* 114:749, 1940.
- 19) KELLEY, ORVILLE and BRAY, W. E. — Prothrombin time determination. *Journ. Lab. and Clin. Med.* 25:257, 1940.
- 20) KUGELMASS, NEWTON. — Vitamin K in prenatal prevention and postnatal treatment of hemorrhagic disease of the newborn. *Arch. of dis. in childhood.* 15:97, 1940.
- 21) KUGELMASS, NEWTON. — Vitamin K in hemorrhagic diseases of infants and children. *Am. J. of Clin. Path.* 10:673, 1940.
- 22) MAC PHERSON, A. I. S., MAC CALLUM, E. and HAULTAIN, W. F. I. — Effect of intrapartum and neonatal administration of synthetic vitamin K analogues on the newborn. *British Med. Journ.* 1:839, 1940.
- 23) MAYMAN, EVELYN W. — Erythroblastosis in icterus gravis neonatorum successfully treated with vitamin K. *Journ. of Ped.* 17:806, 1940.
- 24) OSTERBERG, A. E. — Vitamin K. Its distribution and chemical properties; methods of preparation and assay. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.* 13:72, 1939.
- 25) PONCHER, HENRY and KATO, KATSUJI. — Treatment of hypoprothrombinemias hemorrhagic neonatorum with vitamin K. *Am. J. of Dis. Child.* 60:770, 1940.

- 26) QUICK, ARMAND J., STANLEY-BROWN, M. and BANCROFT, F. W. — A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. *Am. J. of med. Science.* 190:501, 1935.
- 27) QUICK, ARMAND, J. — The nature of the bleeding in jaundice. *J. A. M. A.* 110:1658, 1938.
- 28) QUICK, ARMAND and GROSSMAN, ARTHUR. — The nature of the hemorrhagic disease of the newborn. *Am. J. of med. Science.* 199:1, 1940.
- 29) SHETTLES, LANDRUM B., DELFS, E. and HELLMAN, L. M. — Factors influencing prothrombin in the newborn infant. Antepartum and neonatal ingestion of vitamin K concentrate *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 65:419, 1939.
- 30) SNELL, A. M. — Clinical and experimental conditions associated with a deficiency of vitamin K. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* 13:65, 1938.
- 31) SNEILING, C. E. — Vitamin K and hemorrhagic disease of the newborn. *Am. J. of Dis. of Child.* 60:1003, 1940.
- 32) TOCANTINS, LEANDRO. — Probable mechanism of the "physiologic hypoprothrombinemia of the newborn". *Am. J. of Dis. of Child.* 59:1054, 1940.
- 33) WADDELL, W. W. and GUERRY, DU PONT. — Effect of vitamin K on the clotting time of the prothrombin and the blood (with special reference to unnatural bleeding of the newly born) *J. A. M. A.* 112: 2259, 1939.
- 34) WADDELL, W. W., GUERRY, DU PONT and BIRDSONG, MAC LEMORE. — The role of vitamin K in the etiology, prevention and treatment of hypoprothrombinemia and the hemorrhagic diathesis of the newly born infant. *Southern Med. Journ.* 33:974, 1940.
- 35) WADDELL, W. W., GUERRY, DU PONT, BRAY, WILLIAM and KELLEY, ORVILLE. — Possible effects of vitamin K on prothrombin and clotting time in newly born infants. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*
- 36) WADDELL, W. W. and MC L. LAWSON, GEORGE. — Hemorrhagic diathesis of the newborn. *J. A. M. A.* 115:1416, 1940.