

## EFEECTO DE LA ADMINISTRACION DE LA VITAMINA K SOBRE LA CURVA DE BILIRRUBINEMIA EN LA PRIMERA SEMANA DE VIDA DEL PREMATURO

Drs. JORGE E. HOWARD, CLARA ROMAN, INES EBENSPERGER, PATRICIO OLIVOS, RACHEL R. PONTES.

Cátedra de Pediatría del Prof. Dr. A. Ariztía. Centro de Prematuros, Hosp. L. Calvo Mackenna.

En el recién nacido de término y alimentado con leche humana se ha podido establecer que el nivel de protrombina inicialmente es bajo, en cifras de un 25% del normal para el adulto, valor que a continuación sigue una curva descendente que alcanza su máximo a los dos o tres días, con valor de solo un 10%, para luego ascender y alcanzar su nivel primitivo a los seis o siete días.

Este descenso no es tan notorio si el recién nacido es alimentado con leche de vaca o derivados, ya que esta contiene una cantidad de vitamina K cuatro veces superior, al tiempo que esta alimentación determina un rápido desarrollo de bacilo coli en el intestino, germen que como se sabe, contribuye a la síntesis de vitamina K. Por otra parte, este descenso en el valor de protrombina no se produce si a la embarazada se le aplica vitamina K en los días previos al parto o bien si esta se le administra al recién nacido.

Por otra parte, la manifestación clínica más frecuente de la enfermedad hemorrágica del recién nacido, es la melena. Su aparición ocurre generalmente entre los 2 y 4 días de vida, coincidiendo con el momento en que el recién nacido tiene una exagerada hipoprotrombinemia. Este hecho permite pensar que la enfermedad hemorrágica esté condicionada por esta hipoprotrombinemia. Es así como Dyggve<sup>1</sup> señala que la incidencia de hemorragia es mayor en aquellos niños que muestran valores bajos de protrombina.

Concordante con estos hechos resultaba lógico administrar vitamina K a todo recién nacido, con el objeto de subir la protrombinemia y de este modo prevenir los accidentes hemorrágicos.

Sin embargo después de un amplio uso de vitamina K, todavía se discute si esta terapia reduce o no la incidencia de enfermedad hemorrágica del recién nacido. A

pesar de no existir acuerdo sobre la eficacia de la administración de vitamina K al recién nacido de término, la opinión general es que esta debe darse a todo prematuro, por la mayor frecuencia de enfermedad hemorrágica en estos, frecuencia que fluctúa entre 1,6 a  $4 \times 1000$  en los recién nacidos prematuros y sólo alcanza a  $1 \times 1000$  en los recién nacidos de término.

Las dosis recomendadas e inyectadas por vía intramuscular varían según diferentes investigaciones, y así Harryment<sup>2</sup> utiliza 5 mg y Gairdner<sup>3</sup> aconseja usar solo 0.5 mg ya que para este último autor, con esta dosis se conseguiría igual efecto que con una dosis superior.

En época más o menos reciente se consideraba inocua la administración de vitamina K al recién nacido y así se llegó a dar dosis bastante más elevadas que las recomendadas: tal es el caso de clínicos como Hottinger<sup>4</sup> que alcanzó a administrar una dosis total de 150 mg de vitamina K.

Ahora bien, últimamente han aparecido publicaciones europeas y norteamericanas en las cuales se llega a dudar seriamente sobre la inocuidad de la administración de estas sobredosis, con referencia especial al hecho de dar estas dosis elevadas al prematuro.

En efecto, diversos autores han hecho notar que la vitamina K puede producir hiperbilirrubinemia, o bien, anemia hemolítica, la que secundariamente también produce un aumento de la bilirrubina circulante. Además, y solamente en fecha más reciente, se ha descrito el cuadro de Kernicterus del prematuro, entidad en que se produce la encefalopatía bilirrubínica, sin que exista incompatibilidad sanguínea y asociado a un aumento de la bilirrubina circulante. Estos dos hechos se han relacionado estrechamente, y es así que se ha asegurado que el empleo de do-

sis elevadas de vitamina K han producido un aumento en la incidencia del Kernicterus del prematuro.

En este trabajo se ha pretendido contribuir al conocimiento del efecto que la administración de altas dosis de vitamina K tiene sobre el nivel de bilirrubinemia en la primera semana de vida del prematuro.

#### MATERIAL Y MÉTODO

El material estuvo constituido por prematuros ingresados al Centro de Prematuros del Hospital Luis Calvo Mackenna en el período comprendido entre el 11-III-1957 y el 11-X-1957.

Los prematuros se seleccionaron al azar alternativamente, obteniéndose dos grupos: el Grupo en Estudio al cual se administró vitamina K y el Grupo Testigo al cual no se administró dicha vitamina.

En ambos grupos se clasificaron los niños de acuerdo a su peso de nacimiento en: niños de 1501 gr de peso o más y niños de menos de 1500 gr de peso.

A los prematuros del grupo en estudio, se les inyectó una dosis diaria de 10 mg de vitamina K\* por vía intramuscular en sus tres primeros días de vida.

A los prematuros, tanto del grupo en estudio como del grupo testigo, se les hicieron determinaciones de bilirrubinemia diarias, durante los siete primeros días de vida. Para dicha determinación se empleó el micrométodo de Hsia<sup>3</sup>, modificado para el colorímetro de Lange.

De este modo se analizaron 162 prematuros que se distribuyeron en la siguiente forma:

Peso de nacimiento	Grupo en estudio	Grupo testigo
Con peso superior a 1501 gr.	50	60
Con peso inferior a 1500 gr.	22	30
Total de niños	72	90

NOTA: Los grupos no resultaron iguales por haber tenido que eliminarse del estudio algunos niños que fallecieron antes del 7º día de vida o porque no se hicieron todas las bilirrubinemas requeridas en este estudio.

\* La Vitamina K utilizada fué el producto comercial Eatin (Santitas) bisulfato de menadiona.

#### PROMEDIO REAL DE LOS PESOS DE NACIMIENTO DE LOS PREMATUROS DEL GRUPO EN ESTUDIO Y DEL GRUPO TESTIGO

	Grupo en estudio	Grupo testigo
	Peso promedio	Peso promedio
Niños con peso de nacimiento superior a 1501 gr	1849 gr	1821 gr
Niños con peso de nacimiento inferior a 1500 gr	1251 gr	1320 gr

Con el objeto de establecer si existían diferencias en los valores de bilirrubinemas encontrados, estos se analizaron estadísticamente para:

1. Conocer los promedios de bilirrubinemas en cada día de edad.

2. Estudiar en el total de las determinaciones, el porcentaje de bilirrubinemas iguales o superiores a 15 mg%.

3. Apreciar el porcentaje de prematuros con bilirrubinemas iguales o superiores a 16 mg%.

4. Analizar el porcentaje de bilirrubinemas iguales o superiores a 15 mg%.

4. Analizar el porcentaje de bilirrubinemia iguales o superiores a 15 mg% en cada día de edad.

#### RESULTADOS

Al analizar los promedios de bilirrubinemia en el total de los prematuros, prescindiendo del peso de nacimiento, se desprende que los promedios de bilirrubinemia del grupo en estudio son siempre mayores que los del grupo testigo, pero

TABLA I

#### PROMEDIO DE LOS VALORES DE BILIRRUBINEMIA EN LOS 7 PRIMEROS DÍAS DE VIDA EN LA TOTALIDAD DE LOS PREMATUROS

Influencia de la administración de la Vitamina K.  
Centro de Prematuros - Hospital Luis Calvo Mackenna.  
1957

Edad en días	Grupo en estudio		Grupo testigo		Dif. de los promedios Bil. (mg %)
	N. Det.	Prom. Bil. (mg %)	N. Det.	Prom. Bil. (mg %)	
1	34	4,1	32	3,9	0,2
2	54	5,5	61	5,5	0
3	51	7,3	71	7,3	0,5
4	56	10,1	78	9,4	0,7
5	57	11,6	77	10,8	0,8
6	53	13,2	67	12,1	1,1
7	57	13,7	74	12,2	1,5

las diferencias no son estadísticamente significativas. (Gráfico I).

TABLA II

PROMEDIO DE LOS VALORES DE BILIRRUBINEMIA EN LOS 7 PRIMEROS DÍAS DE VIDA EN PREMATUROS CON PESO DE NACIMIENTO SUPERIOR A 1501 Gr.

Influencia de la administración de la Vitamina K.

Centro de Prematuros - Hospital Luis Calvo Mackenna.

1 9 5 7					
Edad en días	Grupo en estudio		Grupo testigo		Dif. de los promedios
	N. Det.	Prom. Bil. (mg %)	N. Det.	Prom. Bil. (mg %)	
1	25	4,2	23	4	0,2
2	38	5,9	42	5,9	0
3	34	8	45	7,5	0,5
4	33	10,3	50	9,8	0,5
5	38	11,7	51	11	0,7
6	32	13,2	45	11,7	1,5
7	38	13,7	48	11,7	2,0

Se observa que los promedios de las bilirrubinemias en los prematuros con peso de nacimiento superior a 1501 g, son mayores en el grupo en estudio que en el grupo testigo. Sin embargo las diferencias no son estadísticamente significativas. (Gráfico II).

TABLA III

PROMEDIO DE LOS VALORES DE BILIRRUBINEMIA EN LOS 7 PRIMEROS DÍAS DE VIDA EN PREMATUROS CON PESO DE NACIMIENTO INFERIOR A 1500 Gr.

Influencia de la administración de la Vitamina K.

Centro de Prematuros - Hospital Luis Calvo Mackenna.

1 9 5 7					
Edad en días	Grupo en estudio		Grupo testigo		Dif. de los promedios
	N. Det.	Prom. Bil. (mg %)	N. Det.	Prom. Bil. (mg %)	
1	9	4	9	3,8	0,2
2	16	4,7	19	4,9	0,2
3	17	7,6	26	7	0,6
4	18	9,4	28	8,9	0,5
5	19	11,5	28	10,5	1
6	21	13,4	22	12,8	0,6
7	19	13,8	26	12,9	0,9

Los promedios de las bilirrubinemias en los prematuros con peso de nacimiento inferior a 1.500 g, son mayores en el grupo en estudio que en el grupo testigo, pero las diferencias no tienen un valor estadístico significativo. (Gráfico III).

TABLA IV

PORCENTAJE DE BILIRRUBINEMIA IGUALES O SUPERIORES A 15 mg % EN LOS PRIMEROS 7 DÍAS DE VIDA, EN LA TOTALIDAD DE LOS PREMATUROS.

Centro de Prematuros - Hospital Luis Calvo Mackenna.

1 9 5 7					
Edad en días	Grupo en estudio		Grupo testigo		Dif. de los porcentajes
	Nº Det.	%	Nº Det.	%	
1	0	0	0	0	0
2	0	0	1	1,6	--1,6
3	3	5,6	3	4,2	1,6
4	5	8,9	8	10,2	--1,3
5	10	17,5	11	14,3	3,2
6	14	23,4	13	19,3	5,1
7	22	39,5	15	20,2	18,3
Total de determinaciones	54	14,9	51	11,1	3,8

Analizando esta tabla se ve que los porcentajes de bilirrubinemias iguales o superiores a 15 mg% son mayores en el grupo en estudio. Las diferencias van aumentando del primero al séptimo día de vida y en este último día hay una diferencia estadísticamente significativa. (Gráfico IV).

$$(7^{\circ} \text{ día: } \frac{x}{T} = 2,3).$$

TABLA V

PORCENTAJE DE BILIRRUBINEMIAS IGUALES O SUPERIORES A 15 mg % EN LOS 7 PRIMEROS DÍAS DE VIDA, EN PREMATUROS CON PESO DE NACIMIENTO SUPERIOR A 1501 gr.

Centro de Prematuros - Hospital Luis Calvo Mackenna.

1 9 5 7					
Edad en días	Grupo en estudio		Grupo testigo		Dif. de los porcentajes
	Nº Det.	%	Nº Det.	%	
1	0	0	0	0	0
2	0	0	1	2,4	--2,4
3	2	5,8	2	4,4	1,4
4	5	13,1	6	12	1,1
5	7	18,0	8	15,6	2,4
6	9	23,1	6	13,3	14,8
7	14	36,7	8	16,6	20,1
Total de determinaciones	37	15,2	31	10,2	5,0

Del análisis de esta tabla se desprende que los porcentajes de bilirrubinemias iguales o superiores a 15 mg% en los prematuros con peso nacimiento superior a 1501 gr, son mayores en el grupo en estudio, la diferencia en este porcentaje es mayor al 7º día de vida y tiene valor estadísticamente significativo. (Gráfico V).

$$(7^\circ \text{ día de v. } \frac{x}{T} = 2,1).$$

TABLA VI

PORCENTAJE DE BILIRRUBINEMIAS IGUALES O SUPERIORES A 15 mg % EN LOS 7 PRIMEROS DIAS DE VIDA, EN PREMATUROS CON PESO DE NACIMIENTO INFERIOR A 1500 gr.

Centro de Prematuros - Hospital Luis Calvo Mackenna.

1957

Bil. de 15 mg % o superiores					
Edad en días	Grupo en estudio Nº Det.	%	Grupo testigo Nº Det.	%	Dif. de los porcentajes
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	1	5,8	1	3,8	2
4	0	0	2	7,1	-7,1
5	3	15,7	3	15,2	0,5
6	5	23,8	7	31,8	-8,0
7	8	42,1	7	26,9	15,2
Total de determinaciones	17	14,2	20	12,8	1,4

Se aprecia que existe un mayor porcentaje de prematuros en el grupo en estudio que presentan bilirrubinemias iguales o superiores a 15 mg%, siendo las diferencias estadísticamente significativas. (Gráfico VI).

$$((\text{Total de niños presenta } \frac{x}{T} = 2,1)$$

TABLA VII

PREMATUROS CON BILIRRUBINEMIAS IGUALES O SUPERIORES A 15 mg % EN EL GRUPO EN ESTUDIO Y GRUPO TESTIGO.

Centro de Prematuros - Hospital Luis Calvo Mackenna. 1957.

Peso de Nacimiento	Grupo en estudio		Grupo testigo		Diferencias de los porcentajes		
	Nº de niños	Bil. 15 mg % o superiores	Nº de niños	Bil. 15 mg % o superiores			
		Nº		%		Nº	%
Superior a 1501 gr	50	17	34,0	60	10	16,6	17,4
Inferior a 1500 gr	22	9	40,9	30	8	30	10,9
Total de niños	72	26	36,1	90	19	21,1	15,0

Gráfico I

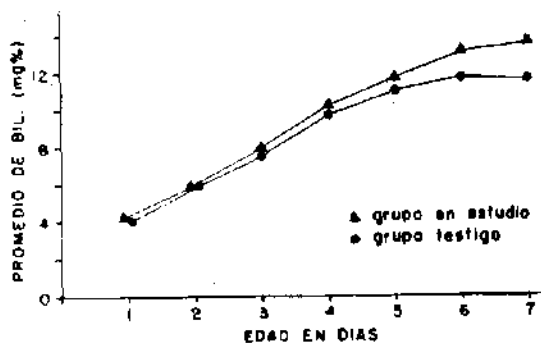


Gráfico II

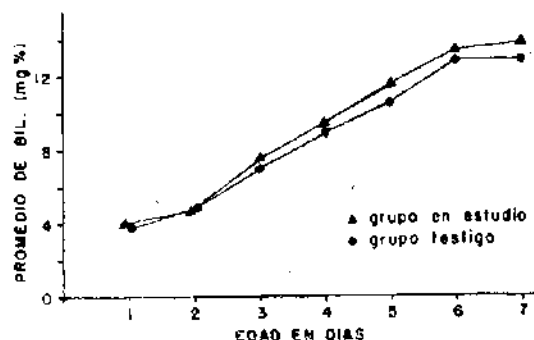
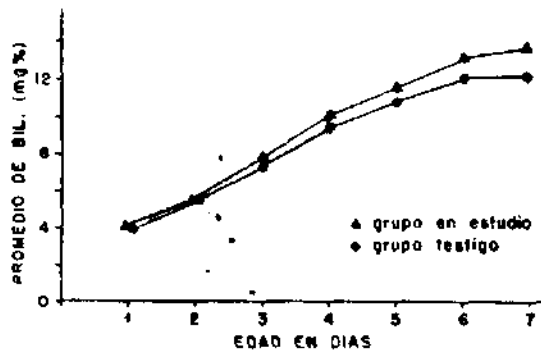


Gráfico III



Se aprecia que los porcentajes de bilirrubinemias iguales o superiores a 15 mg% en los prematuros con peso inferior del grupo en estudio, existiendo la mayor a 1500 gr son mayores en los prematuros diferencia en el 7º día, diferencia que no tiene valor estadístico significativo.

(7º día:  $\frac{x}{T} = 1,4$ ).

Gráfico IV

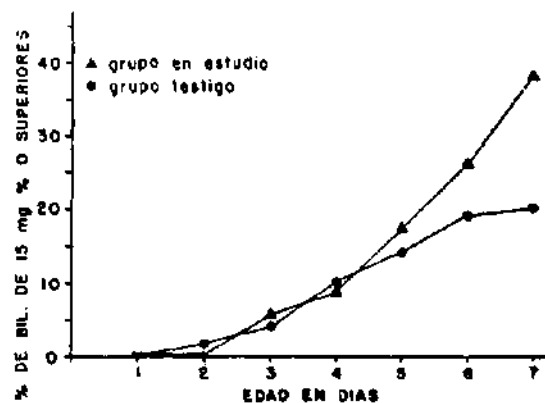


Gráfico V

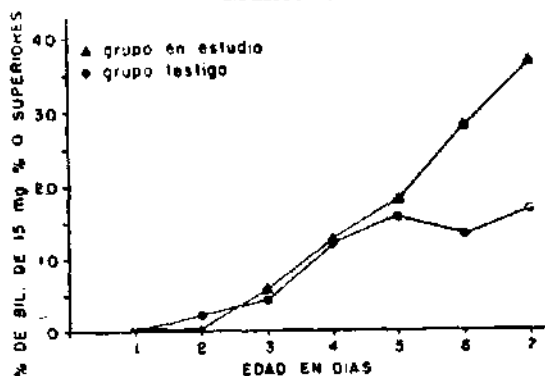
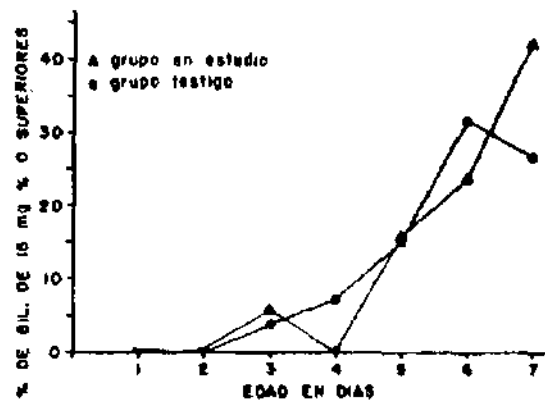


Gráfico VI



## COMENTARIO

Experiencias realizadas en 1940 por Molitor y Robinson<sup>6</sup> señalaron que en ratas la administración de dosis masivas de vitamina K determinaba la aparición de una notable disminución de los glóbulos rojos y hemoglobina. Igual conclusión obtienen Moore y Sharman en 1955<sup>7</sup> en ratas sometidas a una dieta carenciada en vitamina E, a las que administran dosis elevadas de vitamina K, determinando la aparición de una intensa hemolisis.

Gasser en 1953<sup>8</sup> publica un estudio efectuado en 14 prematuros a los que administra vitamina K. Atribuyó a este agente un rol etiológico en la aparición de una intensa anemia hemolítica. Igual fenómeno observó Allison en 1955<sup>9</sup> estudiando prematuros de pocos días de edad a los que dió dosis masivas de vitamina K. Ambos autores comprobaron un evidente aumento de la bilirrubina indirecta circulante.

Meyer y Angus en 1956<sup>10</sup> publican los resultados de una investigación efectuada en recién nacidos y en los que estudian las cifras de bilirrubinemia. El estudio incluyó 106 recién nacidos de término, de los cuales 46 recibieron al nacer 10 mg de vitamina K y los 60 restantes constituyeron el grupo testigo. Un estudio similar hicieron en 93 prematuros. De estos, 47 recibieron vitamina K en dosis promedio de 30 mg, dejando a 46 prematuros como testigos. Del análisis de sus resultados se desprende que aunque había una gran dispersión de los valores de las bilirrubinemias encontradas en cada grupo, los valores medios de las bilirrubinemias entre los que recibieron vitamina K, ya fueran recién nacidos de término o prematuros, fueron superiores a los valores encontrados en los recién nacidos del grupo testigo, y que no recibieron vitamina K.

Bound<sup>11</sup> presenta resultados similares en el Congreso Internacional de Copenhague en 1956, mostrando que entre 55 prematuros a los que administró 30 mg de vitamina K (10 mg diarios intramuscular por tres días seguidos), 21 de ellos (38%), tuvieron al 5º día de vida niveles de bilirrubina circulante superiores a 18 mg% y que solamente 2 (4%) de 51 prematuros a los que dió solo 1 mg de vitamina K alcanzaron a sobrepasar dicha

cifra de bilirrubinemia. El valor promedio de bilirrubinemia en el grupo que recibió 30 mg de vitamina K fué de 15,4 mg%, y esta cifra fué solo de 9,7 mg% en el grupo que recibió 1 mg de vitamina K, diferencia esta, considerada significativa.

Hottinger<sup>4</sup> en el mismo año, compara las cifras de bilirrubinemia de un grupo de 106 prematuros a los que administró vitamina K en dosis variables de 10 a 50 mg con otro grupo de 105 prematuros y a los que dió dosis fluctuantes de vitamina K, entre 40 y 150 mg. Del análisis de sus resultados se desprende que no hubo diferencia significativa en los valores de bilirrubinemia de los dos grupos.

Es de pensar que estos resultados se debe al hecho de haber dado en ambos grupos dosis de vitamina K que se pueden considerar masivas, careciendo por la tanto, de un verdadero grupo testigo que no hubiere recibido vitamina K, o al menos, le hubiere sido administrada en dosis mínima.

Rossier<sup>12</sup> en 1957 tampoco encuentra diferencias en las cifras de bilirrubinemia, pero en su publicación no indica las cantidades de vitamina K empleadas.

Asteriadou-Samartzis y cols. en 1958<sup>13</sup> estudian las modificaciones en los valores de bilirrubinemia en el 3º día de vida de recién nacidos de término y en el 5º día de recién nacidos prematuros, a los que suministran vitamina K o vitamina K<sub>1</sub>, agentes que les fueron administrados por distintas vías. Los resultados señalan que en aquellos prematuros que recibieron 30 mg de vitamina K (10 mg diarios por tres días) por vía intramuscular, las bilirrubinemias fueron significativamente más elevadas que las de los prematuros que no recibieron esta terapia o que solo se les administró 1 mg. de vitamina K. El valor promedio pudo ser mucho más elevado, si previo al 5º día, no se hubiera efectuado en algunos de estos prematuros una exanguíneo transfusión, con el objeto de atenuar la concentración de bilirrubina que amenazaba subir exageradamente. En los prematuros y recién nacidos de término que recibieron 25 mg de vitamina K<sub>1</sub> endovenosa en una sola dosis, la concentración media de bilirrubina fué más baja que en el grupo testigo. Finalmente, cuando se utilizó la vía oral,

administrándose 25 mg de vitamina K<sub>1</sub> en una sola dosis, la concentración media de bilirrubinemia fué aproximadamente la misma que en los testigos.

La vitamina K podría actuar exclusivamente produciendo una hemólisis y secundariamente hiperbilirrubinemia de tipo indirecto, que el hígado inmaduro del prematuro sería incapaz de escretar. Es probable que no sea éste el único mecanismo que intervenga en la producción de la hiperbilirrubinemia en el prematuro, ya que es posible, como lo aseguran Meyer y Angus, (10, que estas dosis masivas tengan una acción hepato-tóxica directa, y en consecuencia, estos dos mecanismos: hemólisis y daño hepático, causados ambos por la Vitamina K, serán los responsables de esta hiperbilirrubinemia.

El análisis de los resultados expuestos en este trabajo, considerando la totalidad de los casos estudiados, nos permite concluir que los valores de bilirrubinemia son más elevadas en el grupo de estudio, pero que este aumento no es estadísticamente significativo. (Tabla I). Igual conclusión se obtiene al hacer el análisis de los casos según su peso de nacimiento (Tabla II y III).

De este modo, al analizar todo el material se puede suscribir ampliamente lo anotado por Meyer y Angus<sup>10</sup> en el sentido que existe gran superposición de los valores individuales de bilirrubinemia en ambos grupos, pero que se encuentran valores medios de bilirrubinemia más elevados entre los que recibieron vitamina K.

Por otra parte, al considerar sólo aquellos prematuros que en algún momento del período de estudio hicieron bilirrubinemia iguales o superiores a 15 mg%, y tomando como medida el porcentaje de determinaciones, es posible apreciar que hay un mayor porcentaje de bilirrubinemias altas entre los que recibieron vitamina K, sin que estas diferencias sean estadísticamente significativas. (Tabla IV).

Además en nuestro análisis es posible apreciar que del total de 72 prematuros que recibieron vitamina K, 36,1% hicieron bilirrubinemia sobre 15 mg% y que esta incidencia fué sólo de 21,1% en el grupo testigo que no recibió vitamina K (Tabla V).

Por último, si se analizan los casos que tuvieron bilirrubinemias superiores a

15 mg% y se sigue la evolución de esta a través de los 7 días comprendidos en este estudio, es posible apreciar que los porcentajes de bilirrubinemias sobre 15 mg son más elevados al 7º día en los prematuros que recibieron vitamina K y este aumento tiene valor estadístico significativo. (Tabla VI). Esta diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de bilirrubinemia, se observa también al 7º día en aquellos prematuros de peso superior a 1501 gr y que recibieron vitamina K. (Tabla VII).

En los de peso inferior a 1500 gr, también se encuentra un claro aumento de los valores de bilirrubinemia al séptimo día, pero como el número de observación es muy pequeño, el resultado no es estadísticamente aceptable. (Tabla VIII).

En consecuencia, si comparamos nuestros resultados con los publicados por Meyer y Angus<sup>10</sup> o Bound y Telfer<sup>11</sup>, se puede concluir que la vitamina K administrada en dosis elevadas, es capaz de producir en numerosas ocasiones una elevación de la bilirrubinemia, aumento que por las conexiones que tiene con el Síndrome de Kernicterus, resulta potencialmente peligroso.

En el Centro de Prematuros del Hospital Luis Calvo Mackenna no se ha logrado reunir un material suficiente para apreciar si en verdad disminuye la incidencia del Kernicterus al disminuir las dosis de vitamina K. Esta complicación se produce en un porcentaje inferior al 4% del total de ingresos a un Centro de atención de prematuros, lo que explica que se necesite acumular un número muy grande de ingresos para lograr una conclusión en tal sentido.

En resumen, de este trabajo se desprende que la vitamina K dada en dosis de 30 mg, eleva la bilirrubinemia a niveles que pueden resultar peligrosos favoreciendo la aparición del K. I.

Por otra parte no hay razón alguna que aconseje utilizar dosis mayores de 1 mg de vitamina K diario, ya que Hardwicke<sup>15</sup> ha demostrado que dicha dosis es suficiente para prevenir la enfermedad hemorrágica del recién nacido, y que en los casos establecidos de esta enfermedad, basta administrar 2 mg de vitamina K para normalizar las cifras de la protrombina.

Concordante con esta observación es

que en la actualidad en el Centro de Prematuros del Hospital Luis Calvo Mackenna solo se administra 1 mg de vitamina K diario intramuscular por tres días. Igual norma ha implantado el "Comité de el Prematuro" de la Asociación de Pediatría Británica, recomendando no sobrepasar la dosis de 1 mg intramuscular diario<sup>16</sup>. Así también la Asociación Americana de Pediatría en su publicación "Normas y Recomendaciones para la atención del recién nacido en hospitales" dice textualmente: "la vitamina K en dosis de 2,5 mg debe ser suministrada, por lo menos una vez a todos los prematuros. La sobredosificación de vitamina K puede ser dañina".<sup>17</sup>.

#### RESUMEN

Los autores estudian el efecto de la vitamina K en los niveles de bilirrubina durante la primera semana de vida en 162 prematuros, los cuales estuvieron divididos en dos grupos: uno que recibió 10 mgrs de vitamina K durante 3 días seguidos, y otro grupo control que no recibió vitamina K.

De acuerdo con sus resultados se demuestra que:

1. Los valores promedios de bilirrubinemias son más elevados en el grupo que recibió vitamina K, pero las diferencias con el grupo control no son estadísticamente significativas.

2. El porcentaje de prematuros que presentaron bilirrubinemias iguales o superiores a 15 mgrs %, es mayor en el grupo que recibió vitamina K, y este valor es estadísticamente significativo.

3. Al séptimo día de vida del prematuro, los porcentajes de bilirrubinemia son más elevados en el grupo que recibió vitamina K. Este hallazgo es estadísticamente significativo.

4. Habiéndose establecido por diversos autores que el síndrome de kernicterus del prematuro está asociado a una hiperbilirrubinemia, todo factor que aumenta a esta es potencialmente peligroso. En consecuencia, se recomienda no administrar dosis superiores a 2,5 mgrs de vitamina K en los prematuros.

## SUMMARY

## THE EFFECT OF VITAMIN K ON THE BILIRRUBIN CURVE DURING THE FIRST WEEK OF LIFE IN PREMATURE INFANTS.

The authors studies the effect of vitamin K on the bilirubin curve during the first week of life in 162 prematures who were divided in 2 groups: those who recived 3 daily dosis of 10 mgrs. of vitamin K, and a control group that did not recive any vitamin K. From their study they conclude:

1. The averages values of bilirubin are higher in the group that received 10 mgrs. of vitamin K on 3 successive days than in the control group, but these differences are not statistically significant.

2. The percentage of prematures that presented bilirubin levels of 15 mgrs. % or higher, is greater in the group that received vitamin K, and this value has a statistical significance.

3. On the seventh day of life percentage of bilirubin are higher in the group that received vitamin K, and this findings is also of statistical significance.

4. As different authors have established that kernicterus of the premature is associated with hiperbilirubinemia, any substance that might increase this is potentially dangerous. Based on this premise the authors recomend not to give doses over 2.5 mgrs. of vitamin K to premature infants.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.—DYGGVE, H. — Prophylactic treatment with vitamin K. 6th Int. Congress of Pediat., 1950.
- 2.—HARBYMENT-H.; PATERSON-Mc.— Cready-Pediatrics-Ed. 1957.
- 3.—GAIRDNER, D. — The care of the newborn infant. Recent Advances in Paediatrics. J. & A. Churchill Ltd.-London, 1954.
- 4.—HOTTINGER, H. — L'Ictère nucléaire chez les prématurés. Journées du prématuré. Ecole du Puériculture, Paris, 1956.
- 5.—HSIA, D. Y. Y.; HSIA, H. H. and GELLIS, S. S. — A micromethod for Serum Bilirubin. Journal of Lab. and Cl. Med., 40:610, 1952.
- 6.—MOLITOR, H. and ROBINSON, H. J. — Oral and Parenteral Toxicity of Vitamin K<sub>1</sub>, Phtholcel and 2 Methyl 1,4. Naphthoquinone. Proc. Soc. Exp. Soc. Exp. Biol and Med. (N. Y.), 43:125, 1940.
- 7.—MOORE, T. and SHARMAN, I. M. — Danger of vitamin K analogues to newborn. Lancet, 1:819, 1955.
- 8.—GASSER, C. — Die hamolytische Frñngburtenanämie mit spontaner Innenkörperbildung. Helv. paediat. Acta, 8:491, 1953.

- 9.—ALLISON, A. C. — Danger of vitamin K to newborn. Lancet 1:669, 1955.
- 10.—MEYER, T. C.; ANGUS, J. — The effect of large dosis of "Synkavit" in the newborn. Arch. of Dis. In Childhood, 31:212, 1956.
- 11.—BOUND, J. P. — Kernicterus and Vitamin K. International Pediatric Congress Copenhagen, 1956.
- 12.—ROSSIER, A. — L'Ictère nucléaire du prématuré. Etudes Neo-Natales, 6:51, 1957.
- 13.—ASTERIADOU-SAMARTZIS, E. and LEKIN, S. — The relation of Vitamin K to Hyperbilirubinemia. Pediatrics, 21:397, 1958.
- 14.—BOUND, J. P. and TELFER, T. P. — Effect of Vitamin K on plasmabilirubin level in premature infants. Lancet: 1:720, 1956.
- 15.—HARDWICKE, S. H. — Studies on the minimal effective dose of a water-soluble Vitamin K substitute in the prevention of hypoprothrombinemia in the newborn infant. J. of Pediatrics, 24:259, 1944.
- 16.—ROLE OF VITAMIN K. — Danger of large doses. Lancet 1:902-1956.
- 17.—Normas y Recomendaciones para la atención del recién nacido en hospitales. Academia Americana de Pediatría, p. 64.

## DISCUSIÓN

*Dr. Gantes:* Reconoce que los pediatras han usado la vitamina K en dosis altas y a veces mantenidas. El trabajo presentado confirma las experiencias extranjeras y nos sugiere ser un poco más cauteloso en las dosis. Convendría que estos hechos llegaran a conocimiento de los tocólogos debido a que ellos usan en general dosis de 10 mgrs.

*Dr. Garcés:* Considera que las dosis de vitamina K corrientemente usadas son excesivas. En el Hospital Roberto del Río han reducido las dosis y actualmente usan 2.5 mgrs. en una sola inyección.

*Dr. Roselló:* Manifiesta que después del quinto día el aumento de bilirubinemia no tiene importancia en el recién nacido de término, pero sí en el prematuro, donde puede producir kernicterus.

*Dr. Garcia:* Expresa que en este trabajo se demuestra la acción que tiene la vitamina K sobre la bilirubinemia. Respecto a la acción de la vitamina, esta sería sobre un aspecto de la coagulación, ya que hay también problemas de fragilidad vascular. Actualmente tienden a bajarse las dosis de 10 mgrs a 2.5 mgrs, y es posible que se llegue a suprimir.

*Prof. Steeger:* Se refiere a la acción que tendría la vitamina K sobre la bilirubinemia, fenómeno que no está aún bien aclarado.

*Dr. Howard:* Manifiesta que es conveniente no confundir los términos "hemorragia del recién nacido" con la "Enfermedad hemorrágica", siendo esta última por hipoprothrombinemia y con tratamiento específico a base de vitamina K. Con referencia a la acción de esta vitamina sobre los niveles de bilirubinemia, no está bien claro. Es posible que exista o se produzca una alteración dentro del parénquima hepático.