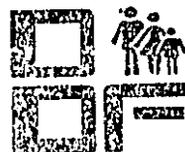




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

11237
Sij
200



Dirección General de Servicios Médicos del D.D.F.
Dirección de Enseñanza e Investigación
Subdirección de Enseñanza Médica
Departamento de Postgrado

Curso Universitario de Especialización en Pediatría Médica

VALORACION DEL USO DE LA VITAMINA K EN EL
RECIEN NACIDO EUTROFICO

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

P R E S E N T A :

DR. VALDES MEJIA JUAN ANTONIO
PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

DIRECTOR DE TESIS:
DRA. CATALINA LOPEZ MARICHE

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1 9 8 7



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

Introducción -----	4
Hipótesis -----	12
Material y Metodos -----	12
Resultados -----	14
Discusión -----	24
Conclusiones -----	26
Resúmen -----	27
Bibliografía -----	29

I N T R O D U C C I O N

El término " Enfermedad Hemorrágica del Recién Naci---do " fué utilizada por primera vez en 1894 cuando Townsend - (1) reportó 50 infantes con sangrado durante las dos prime--ras semanas de vida. La hemorragia se presentó entre el se--gundo y tercer día de vida, y más frecuentemente del tracto gastrointestinal.

La vitamina K se descubrió en 1929 por Dam. Inmediata--mente después, Brinkhous y colaboradores (2) observaron ba--jos niveles de protrombina en recién nacidos normales. Otros observaron que esos niveles bajos se incrementaban con la --administración de vitamina K (3,4). La enfermedad hemorrági--ca por deficiencia de vitamina K fué subsecuentemente dife--renciada de sangrados secundarios a otras causas, y la efec--tividad de la administración de vitamina K en la prevención de sangrados por deficiencia de vitamina K fué establecida.

En 1961 el Comite de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría (5), revisó el papel de la vitamina K en perio--do postnatal. El comite sugirió que la enfermedad hemorrági--ca del recién nacido, se define como un desorden hemorrágico de los primeros días de vida, causada por una deficiencia de

vitamina K, caracterizada por la deficiencia de protrombina y proconvertina y probablemente de otros factores. Este, recomendó que la vitamina K profiláctica se administrara parenteralmente en todos los recién nacidos, en dosis de 0.5 a -- 1 mg.

El recién nacido humano no está dotado de una cantidad extra de vitamina K. Y algunos tienen deficiencia al naci--- miento. Trabajos recientes sugieren que éste estado precario de vitamina K puede ser el resultado de una barrera placen--- taria para la vitamina K. Usando la cromatografía, Shearer -- y colaboradores (6) establecieron que la vitamina K fué inde--- tectable en la sangre del cordón de 9 infantes a pesar de -- los niveles de 0.13 a 0.29 ng/ml encontrados en sus madres. . Otras madres recibieron vitamina K intravenosamente antes -- del parto, con lo cual su concentración de vitamina K se ele--- vó entre 45 y 93 ng/ml. Los valores establecidos en la san--- gre del cordón de sus infantes varió desde indetectable a -- únicamente 0.14 ng/ml. Tal vez los niveles bajos de vitamina K en el plasma del cordón de un recién nacido normal, expli--- caría la hipoprotrombinemia fisiológica y sugiere la necesi--- dad de revalorar la practica clínica actual con respecto a -

la profilaxis con vitamina K.

Sann y colaboradores (7) estudiaron las concentraciones séricas de vitamina K1 y la actividad de los factores de coagulación vitamino K-dependientes en la sangre materna y del cordón fetal.

La concentración sérica de vitamina K1 se midió en 34 madres sanas y en la sangre arterial del cordón de sus recién nacidos. Además, la actividad de los factores II y de los factores VII y X fueron determinados simultáneamente en 16 muestras de sangre materna y fetal. La concentración sérica de vitamina K1 en 27 madres fué: 9.03 ± 4.9 mcg por litro con una concentración simultánea de 10.4 ± 5.3 mcg por litro en sangre de cordón de sus infantes. 6 madres mostraron altas concentraciones séricas de vitamina K1 de 40 a 240 mcg por litro y la concentración en sangre del cordón osciló de 25 a 150 mcg por litro. Una madre tuvo una concentración normal de vitamina K1 9 mcg por litro y no fué detectable vitamino K1 en su infante. La actividad del factor II y los factores VII y X fué de 7% en éste último infante y 100% en su madre. Todas las demás madres mostraron actividad normal del factor II y de los factores VII y X; mientras en

la sangre del cordón la actividad media fué de 47% para el factor II y de 75% para los factores VII y X. Estos datos sugieren que la vitamina K puede atravesar la barrera placentaria, pero no en todos los casos. Por lo tanto la administración sistemática de vitamina K1 en los recién nacidos parece ser requerida para prevenir la presentación de la enfermedad hemorrágica.

La dieta es una fuente importante de vitamina K inmediatamente después del nacimiento. Esto fué apreciado en 1932 - basado en los reportes de dietas suplementarias tempranas, - pudieran reducir la incidencia de hemorragia durante la primera semana de vida (8). La vitamina K liposoluble es la principal forma de vitamina K en plantas y aceites vegetales (9). La mayoría de las fórmulas comerciales en los Estados Unidos contienen más de 50 mcg de vitamina K. En contraste - con el contenido de vitamina K de la leche humana varía ampliamente, pero es generalmente menos de 20 mcg por litro - (10).

La absorción de vitamina K ocurre en el intestino delgado y requiere la presencia de ácidos biliares. Estudios en animales sugieren que la vitamina K es absorbida a través de

la mucosa intestinal por transporte dependiente de energía - (11).

La flora intestinal sintetiza vitamina K en forma de vitamina K2. Las bacterias difieren ampliamente en ésta capacidad: bacteroides fragilis y algunas cepas de E. coli son eficientes productores de vitamina K, en contraste con algunos lactobacilos y pseudomonas son incapaces de ésta síntesis. - Ha sido demostrado la absorción de vitamina K a partir del colón del recién nacido humano; pero la relativa importancia de la flora intestinal en el abastecimiento de vitamina K en el infante es desconocida (12).

La flora intestinal de los infantes alimentados al seno materno producen menos vitamina K, que la flora de los recién nacidos alimentados con fórmula, si así fuera, una relativa insuficiencia de la producción endógena de vitamina K - puede ser responsable parcialmente de la aumentada incidencia de la hemorragia por la deficiencia de la vitamina K en los recién nacidos alimentados al seno materno (13).

Controversias.- ¿ Todos los recién nacidos requieren profilaxis?.- La literatura médica reciente contiene numerosas oposiciones en la recomendación de que todos los recién

nacidos reciban vitamina K al nacimiento. Muchas de estas ob
jecciones han sido basadas en la falla de algunos investigado
res para encontrar evidencia de deficiencia de vitamina K en
pequeñas series de infantes. Malia y colaboradores(14) estu-
dieron 24 muestras de sangre de cordón y encontraron eviden-
cia de deficiencia de vitamina K con varios ensayos diferen-
tes. Gßbel y colaboradores (15) estudiaron 154 infantes sa-
nos entre las 72 y 94 horas de edad quienes no habían recibi-
do vitamina K al nacimiento y no encontraron niveles deprimi-
dos de protrombina en ningun infante que haya recibido una -
alimentación durante las primeras 24 horas de edad, aunque -
ninguno fué alimentado exclusivamente al seno materno. Final
mente, Mori y colaboradores (16) no establecieron beneficio
de la vitamina K en los niveles de los factores vitamino K-
dependientes en 31 infantes prematuros.

Partidarios del uso profiláctico de la vitamina K han -
contado con importantes objeciones. La profilaxis con vita--
mina K fué iniciada para prevenir la enfermedad que, en la -
mayoría de las series ocurrió en uno de 200 a 400 neonatos;
conclusiones basadas en pequeñas muestras no son válidas. --
Aballi (17) ha sugerido que la falla para encontrar PIVKA en

la sangre del cordón, no excluye la posibilidad de la deficiencia de vitamina K se desarrolle 48 a 72 horas más tarde. También, el efecto benéfico de la leche de vaca o la fórmula dada tempranamente en la prevención de la enfermedad hemorrágica está bien establecida. La falla para establecer evidencia de vitamina K en infantes quienes han recibido tal alimentación no debería ser citada como razón para cesar la profilaxis en otros recién nacidos.

Datos recientes sugieren que algunos recién nacidos son de hecho vitamino K dependientes al nacimiento. En un estudio, 15 de 25 neonatos de término tenían evidencia de protrombina no carboxilada en el plasma (18). Corrigan y Kryc (19) establecieron niveles deprimidos de factor II en 7 de 40 recién nacidos de término, pero sugirieron que esto no ocurre en ausencia de complicaciones perinatales. Sin embargo Yoshioka y colaboradores (20) encontraron niveles disminuidos en 6 de 8 recién nacidos normales de término a los 3 días de edad, estos infantes no tuvieron complicaciones perinatales, no recibieron vitamina K al nacimiento y fueron alimentados al seno materno. En un reporte preliminar, Blanchar y colaboradores (21) aplicaron el inmunoensayo para protrom-

bina anormal en 99 mujeres embarazadas y en la sangre de cordón de sus infantes. Ellos establecieron evidencia de deficiencia de vitamina K en 33% de las madres y 75% de los infantes.

Un editorial de 1978 en el Lancet sugiere que la profilaxis seguramente puede ser rechazada con seguridad en infantes que no tuvieron complicaciones perinatales, no son alimentados al seno materno, no tienen sangrado obvio, no recibieron antibióticos, no requieren cirugía y no fueron separados de enfermería tempranamente (22).

La recomendación de que todos los niños recién nacidos reciban la vitamina K como profilaxis de la enfermedad hemorrágica del recién nacido, no se ha aceptado uniformemente y ha dejado controversia. Ya que algunos grupos apoyan que su uso está indicado solo en recién nacidos de pretérmino y de alto riesgo al nacimiento y no así en aquellos recién nacidos de término eutróficos provenientes de madres sanas y sin presentar patología; basta con ser alimentados a temprana edad, para que sintetisen vitamina K. Más sin embargo, otros apoyan que la aplicación de vitamina K como profilaxis debe ser indicada en todos los recién nacidos, dado los niveles -

bajos de vitamina K encontrados en sangre del cordón de todos los recién nacidos, por tal motivo se estudiará dicha problemática en recién nacidos de término eutróficos sin patología al nacimiento. Para aceptar o desechar el uso de la vitamina K como profilaxis de la enfermedad hemorrágica del recién nacido.

HIPOTESIS

Todos los recién nacidos de término eutróficos sin patología, no presentan enfermedad hemorrágica del recién nacido, sin la aplicación de vitamina K. Ya que una alimentación temprana, induce a la producción de la misma, por las bacterias intestinales, produciendo niveles séricos de vitamina K profilácticos.

MATERIAL Y METODOS

Se tomaron a recién nacidos de término eutróficos, con peso de 2.5 a 3.5 Kg, sin patología, que tuvieran entre 38 a 42 semanas de gestación, sin antecedentes de sufrimiento fetal agudo o crónico, que no hayan recibido medicamentos, procedente de un parto eutócico, de madres sanas. Llevado a cabo en el servicio de gineco-obstetricia del hospital Gregorio Salas de la Dirección General de Servicios Médicos del -

Departamento del Distrito Federal, durante el mes de junio - de 1986.

A todos los niños recién nacidos, al momento del nacimiento se les determinó tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina; y se repitió dicho examen a los 5 días de vida extrauterina. A la mitad del grupo de niños en estudio se les aplicó un miligramo de vitamina K en una sola ocasión inmediatamente después de la toma de sangre para la determinación de tiempos de sangrado, siendo este el grupo en estudio. Y al grupo control no se les aplicó ningún medicamento.

A los cinco días de vida extrauterina se les realizó una valoración clínica a todos los niños, para en forma específica buscar sitios de sangrado: gastrointestinal (hematemesis, melena), cicatriz umbilical, vías urinarias (hematuria), retina, sistema nervioso central, piel y mucosas.

RESULTADOS

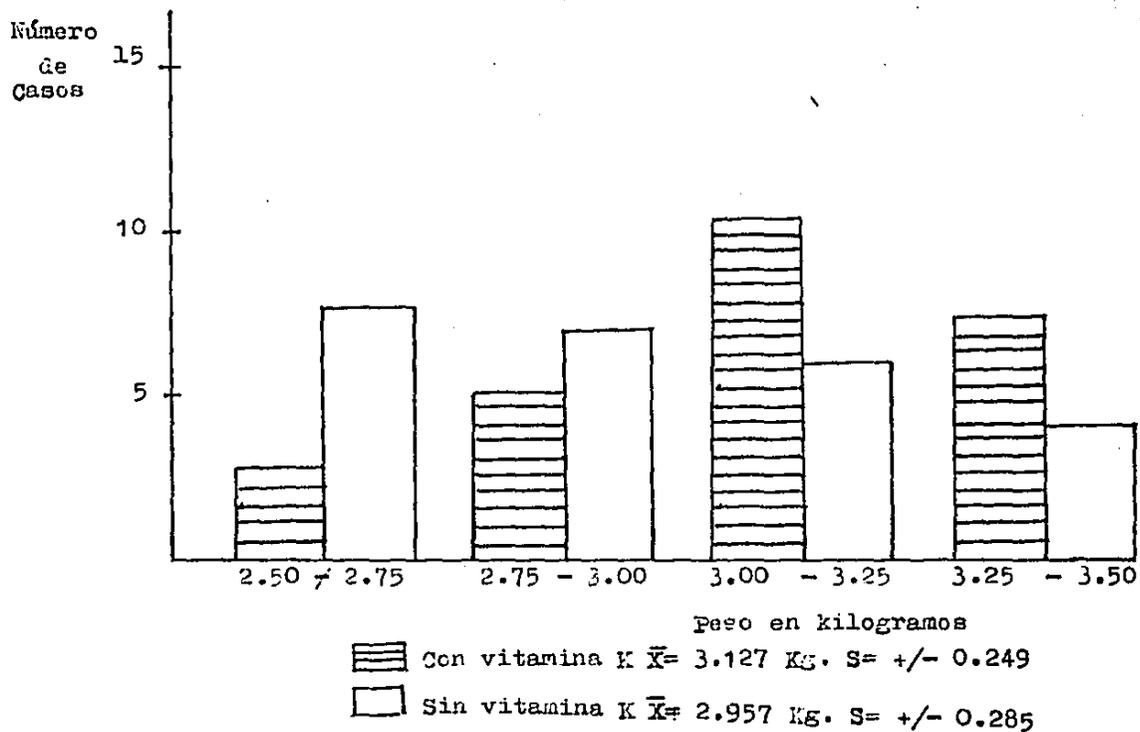
Se estudiaron 50 recién nacidos en forma aleatoria simple, resultaron dos grupos: un grupo de 25 recién nacidos a quienes se les administró vitamina K. Siendo de estos 13 -- masculinos 52%, 12 femeninos 48%; el peso de este grupo varió de 2.6 a 3.5 Kg, dos casos de 2.5 a 2.750 Kg, 5 casos - de 2.751 a 3 Kg, 11 de 3.001 a 3.250 y 7 de 3.251 a 3.500 - Kg con una \bar{X} = 3.127Kg, S= +/- 0.249. Comparado con el grupo control a quienes no se les administró vitamina K siendo 13 masculinos y 12 femeninos. Con un peso que varió de 2.5 a - 3.475 Kg, de estos 8 entraron en el prupo de 2.5 a 2.750, - 7 de 2.751 a 3 Kg, 3 de 3.001 a 3.250 Kg y por último 4 de - 3.251 a 3.500 Kg (cuadro 1, gráfica 1).

CUADRO 1
PESO DE LOS RECIEN NACIDOS EN ESTUDIO

Kilogramos	con vitamina K		sin vitamina K	
	Casos	%	Casos	%
2.500 a 2.750	2	8	8	32
2.751 a 3.000	5	20	7	28
3.001 a 3.250	11	44	6	24
3.251 a 3.500	7	28	4	16
total	25	100	25	100

GRAFICA 1

PESO DE LOS RECIEN NACIDOS EN ESTUDIO



El tiempo testigo del tiempo de protrombina fué de 11 a 15 segundos y del tiempo parcial de tromboplastina fué de 30 a 45 segundos.

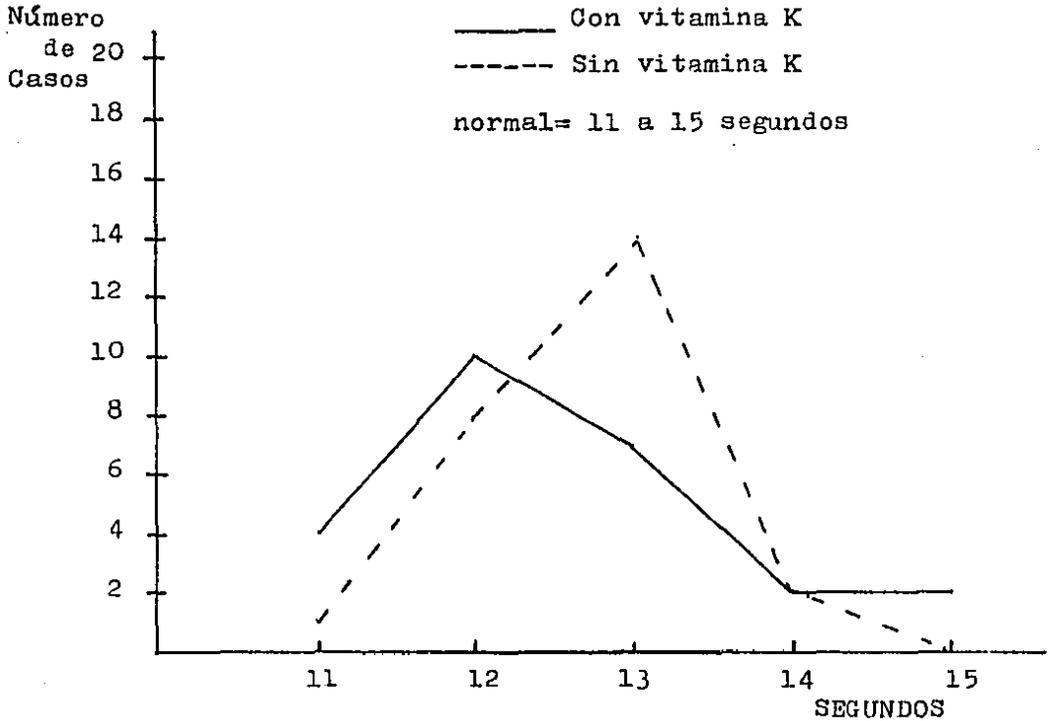
A ambos grupos se les determinó tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina al nacimiento: el grupo en estudio presento un tiempo de protrombina que varió de 11 a 15 segundos de los cuales el mayor porcentaje se encontraba entre los 12 segundos 10 casos, 7 casos de 13 segundos, 4 casos de 11 segundos y 2 casos de 14 y 15 segundos cada uno; - con una \bar{X} = 12.52 segundos, S = +/- 1.12. Comparado con los -- del grupo control donde el mayor porcentaje se encontraba en los 13 segundos 14 casos, 8 de 12 segundos, 2 casos de 14 segundos y un caso de 11 segundos con una \bar{X} = 12.68 segundos, - S = +/- 0.69 (cuadro 2, gráfica 2).

CUADRO 2
TIEMPO DE PROTROMBINA AL NACIMIENTO

Segundos	con vitamina K		sin vitamina K	
	Casos	%	Casos	%
11	4	16	1	4
12	10	40	8	32
13	7	28	14	56
14	2	8	2	8
15	2	8	0	0
total	25	100	25	100

GRAFICA 2

TIEMPO DE PROTROMBINA AL NACIMIENTO



Con vitamina K \bar{X} = 12.52 segundos S= +/- 1.12

Sin vitamina K \bar{X} = 12.68 segundos S= +/- 0.69

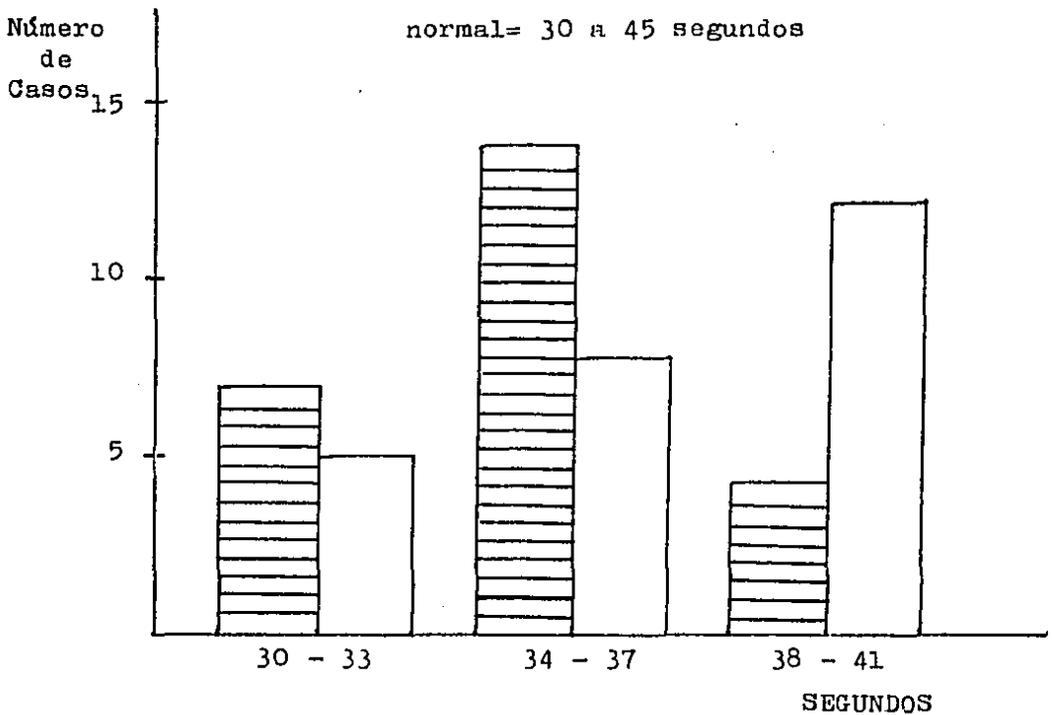
El tiempo parcial de tromboplastina en el grupo control presentó 12 casos de 38 a 41 segundos, 8 casos de 34 a 37 segundos y 5 casos de 30 a 33 segundos con una \bar{X} = 36.36 segundos, $S = \pm 3.78$. Algo similar a lo mostrado al grupo en estudio con 7 casos con 30 a 33 segundos, 14 casos de 34 a 37 segundos y 4 casos de 38 a 41 segundos con una \bar{X} = 34.80 segundos, $S = \pm 2.81$ (cuadro 3, gráfica 3).

CUADRO 3
TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA
AL NACIMIENTO

Segundos	con vitamina K		sin vitamina K	
	Casos	%	Casos	%
30 - 33	7	28	5	20
34 - 37	14	56	8	32
38 - 41	4	16	12	48
total	25	100	25	100

GRAFICA 3

TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA
AL NACIMIENTO



 Con vitamina K \bar{X} = 34.80 segundos S= +/- 2.81
 Sin vitamina K \bar{X} = 36.36 segundos S= +/- 3.78

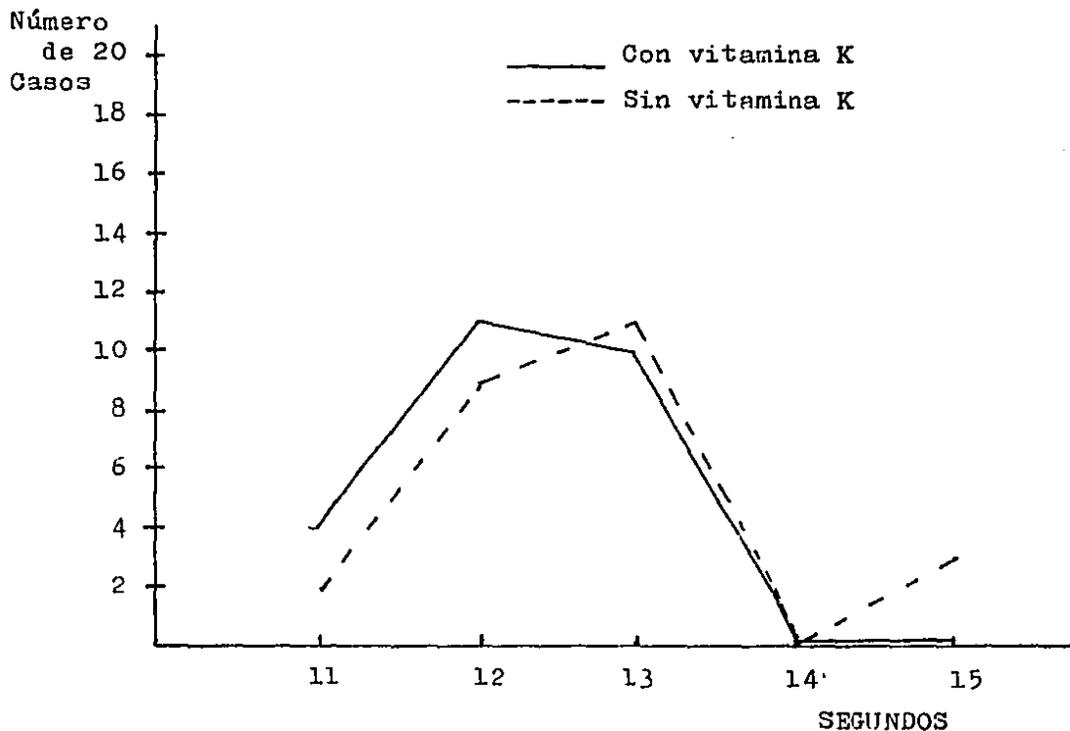
A los cinco días de vida extrauterina se revisó clínicamente a todos los recién nacidos, para buscar específicamente sitios de sangrado, no encontrándolo en ninguno de todos ellos. Ese mismo día se les determinó nuevamente tiempo de protrombina; en el grupo en estudio, la mayoría de los casos se encontraron entre 12 y 13 segundos (21 casos) y únicamente 4 casos de 11 segundos, una \bar{X} = 12.24 segundos, S = +/- 0.72. Comparado con el grupo control el cual mostró 20 casos entre los 12 y 13 segundos, 3 casos en el tiempo máximo de 15 segundos y solo 2 casos de 11 segundos, con una \bar{X} = 12.64 segundos, S = +/- 0.95 (cuadro 4, gráfica 4).

CUADRO 4
 TIEMPO DE PROTROMBINA
 A LOS CINCO DIAS DE VIDA

Segundos	con vitamina K		sin vitamina K	
	Casos	%	Casos	%
11	4	16	2	8
12	11	44	9	36
13	10	40	11	44
14	0	0	0	0
15	0	0	3	12
total	25	100	25	100

GRAFICA 4

TIEMPO DE PROTROMBINA
A LOS CINCO DIAS DE VIDA



Con vitamina K \bar{X} = 12.24 segundos S= +/- 0.72

Sin vitamina K \bar{X} = 12.64 segundos S= +/- 0.95

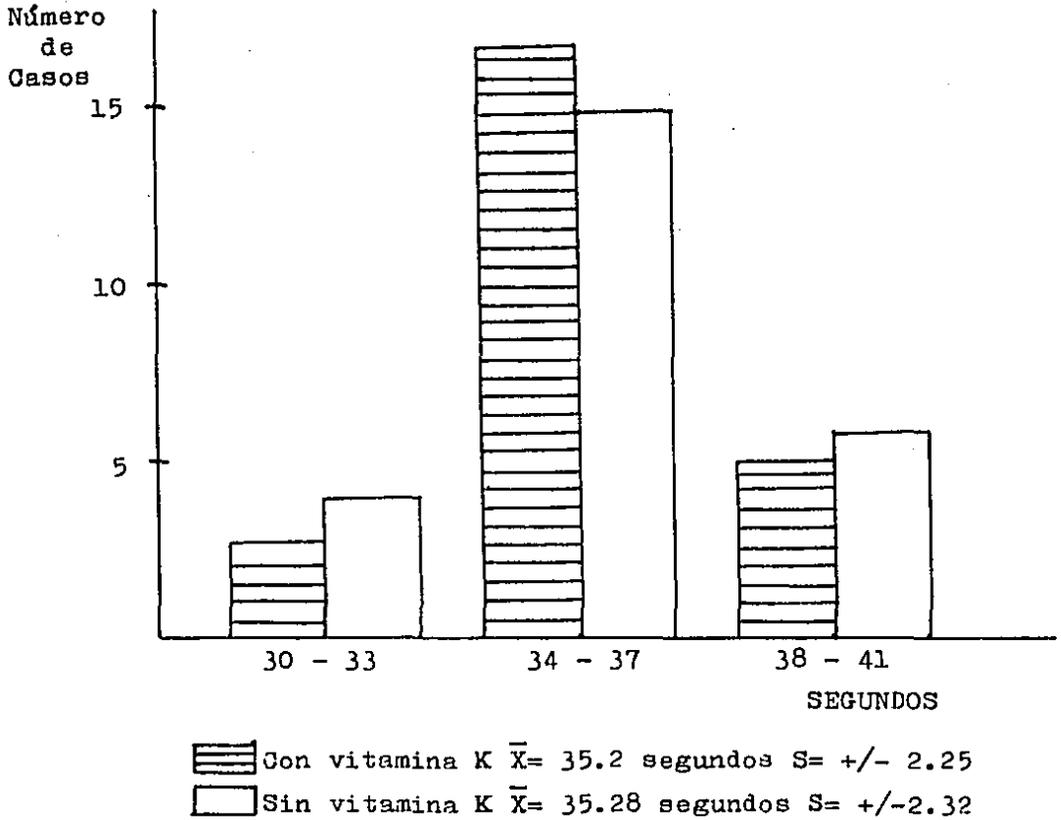
Por último el tiempo parcial de tromboplastina del grupo en estudio mostro 17 casos entre 34 a 37 segundos, 5 casos de 38 a 41 segundos, y 3 casos de 30 a 33 segundos, con una \bar{X} = 35.2 segundos, $S = +/- 2.25$. Así mismo el grupo control concentro su mayor número de casos entre los 34 y 37 segundos (15 casos), 6 casos de 38 a 41 segundos y por último 4 casos de 30 a 33 segundos, una \bar{X} = 35.28 segundos, $S = +/- 2.32$ (cuadro 5, gráfica 5).

CUADRO 5
TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA
A LOS CINCO DIAS DE VIDA

Segundos	con vitamina K		sin vitamina K	
	Casos	%	Casos	%
30 - 33	3	12	4	16
34 - 37	17	68	15	60
38 - 41	5	20	6	24
total	25	100	25	100

GRAFICA 5

TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA
A LOS CINCO DIAS DE VIDA



DISCUSION

Los resultados obtenidos en el estudio, demostraron que en el grupo de recién nacidos, a quienes se les administró vitamina K, no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$), en los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina al nacimiento y a los cinco días de vida de este grupo.

Así mismo los recién nacidos que no recibieron administración de vitamina K, no mostraron cambios tanto en el tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina al nacimiento y a los cinco días de vida estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Tratando de buscar diferencia entre los tiempos tanto de protrombina y parcial de tromboplastina en ambos grupos, con y sin aplicación de vitamina K no encontramos diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en los resultados de ambos grupos.

Mostrando en primer lugar, que los recién nacidos de término sin patología, no mostraron niveles bajos de protrombina al nacimiento. Lo cual es similar al estudio realizado por Göbel y colaboradores (15) en 154 infantes entre las 72

y 94 horas de edad sin recibir vitamina K. Mori (16) tampoco establece beneficio en los niveles de los factores vitamínicos K-dependientes; solo que su estudio difiere en que fué realizado en prematuros.

Además, no encontramos deficiencia de vitamina K después de los cinco días de nacimiento, demostrado indirectamente por los resultados normales de tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina en todos los recién nacidos sin aplicación de vitamina K. Algo que esta en controversia con los resultados de algunos autores por ejemplo Aballi (17) que no esta de acuerdo que la falla para encontrar deficiencia de vitamina K, excluye la posibilidad que tal deficiencia pueda desarrollarse 48 a 72 horas más tarde. Otro estudio (18) que no concuerda con los datos obtenidos, es el de 15 de 25 recién nacidos de término que tenían evidencia de protrombina no carboxilada en el plasma.

Más sin embargo Corrigan y Kryc (19) estan de acuerdo en que niveles deprimidos de factores K-dependientes no ocurre en recién nacidos de término con ausencia de complicaciones perinatales.

Por lo tanto, deducimos que la profilaxis con vitamina

K, seguramente se^ñ rechasada, en infantes que no presenten - complicaciones perinatales, que sean de término, que provengan de madres sanas y que no reciban ningún medicamento al nacimiento. Hecho que es provado al no encontrar diferencia en los tiempos de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina tanto en los pacientes a quienes se les administro vitamina K, como aquellos que carecieron de su aplicación. Así mismo no encontrar clínicamente sitios de sangrado en ambos grupos. Concordante con un editorial en el Lancet de 1978 -- (22) donde se sugiere que la profilaxis con vitamina K puede ser rechasada con seguridad en infantes que no tuvieron complicaciones perinatales, no son alimentados al seno materno, no tienen sangrado obvio, no reciben antibióticos, no requieren cirugía y no fueron separados de enfermería tempranamente.

CONCLUSIONES

El hallazgo de no encontrar diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre los valores del tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina de ambos grupos hace pensar que hubo aleatoriedad en la muestra estudiada.

Sin embargo llama la atención, que si hubo una diferen-

cia en los pesos de ambos grupos, donde se encontro diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

El resultado de no encontrar diferencia en los valores iniciales y los valores finales del tiempo de protrombina - y tiempo parcial de tromboplastina y no encontrar clínicamente sitios de sangrado, conduce a la afirmación de que no existe diferencia en el efecto ocasionado por la administración positiva o carencia en la administración de vitamina K en los recién nacidos.

Concluyendo por último que todo aquel recién nacido de término eutrófico sin patología al nacimiento, no requiere la administración de vitamina K para la profilaxis de la enfermedad hemorrágica del recién nacido.

RESUMEN

Se estudiaron todos los recién nacidos de término eutróficos, sin patología, procedentes de madres sanas, sin complicaciones perinatales; que nacieron durante el mes de junio, en el servicio de gineco-obstetricia del hospital Gregorio Salas. Para determinar la eficacia del uso de la vitamina K en la profilaxis de la enfermedad hemorrágica del recién nacido. Formandose dos grupos en forma aleatoria simple

de 25 recién nacidos cada uno; siendo el grupo en estudio aquellos que recibieron administración de vitamina K al nacimiento y el grupo control, aquellos que no se les administró la vitamina K al nacimiento.

A ambos grupos se les determinó al nacimiento tiempo -- parcial de tromboplastina y tiempo de protrombina y poste---riormente a los cinco días de vida extrauterina se les revisó clínicamente en buscas de sitios de sangrado; así mismo - se les determinó nuevamente tiempo de protrombina y tiempo - parcial de tromboplastina.

Los resultados obtenidos en el estudio revelaron que -- tanto los tiempos iniciales y finales de ambos grupos no mostraron diferencia estadísticamente significativa (p 0.05).

Concluyendo que la vitamina K en un paciente recién nacido de término, sin patología al nacimiento se puede evitar su uso como profilaxis de la enfermedad hemorrágica del recién nacido.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Townsend CW, The haemorrhagic disease of the newborn. -- Arch Pediatr. 1894, 11:559.
- 2.- Brinkhous, Smith, Warner. Plasma prothrombin level in - normal infancy and in hemorrhagic disease of the newborn Am J Med Sci. 1937, 193:475.
- 3.- Waddell, Guerry. The role of vitamin K in the etiology, prevention, and treatment of hemorrhagic in the newborn infant. J Pediatr. 1939, 15:802.
- 4.- Nygaard. Prophylactic and curative effect of vitamin K - in hemorrhagic disease of the newborn. Acta Obstet Gynecol Scand. 1939, 19:361.
- 5.- Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics - vitamin K compounds and the water-soluble analogues; use in therapy and prophylaxis in pediatrics. Pediatrics. -- 1961, 28:501.
- 6.- Shearer, Rahim, Barkhan, et al. Plasma vitamin K1 in mothers and their newborn babies. Lancet. 1982, 2:460.
- 7.- Sann, Declercq. Serum vitamin K concentration and vitamin K dependent clotting factor activity in maternal and - fetal cord blood. Am J Gynecol. 1985, 153(7):771-774.
- 8.- Sanford, Gesteyer, Wyat. The substances involved in the coagulation of blood of the newborn. Am J Dis Child --- 1932, 43:58.
- 9.- Corrigan. The vitamin K-dependent proteins. Adv Pediatr 1981, 28:57.
- 10.- Haroon, Shearer, Rahim, et al. The content of phyllo-- quinone (vitamin K1) in human milk, cow,s milk and infant formula foods determined by high-performance li-- quid chromatography. J Nutr. 1982, 112:1105.

- 11.- Aballi, Howard, Triplett. Absorption of vitamin K from the colon in the newborn infant. *J Pediatr.* 1966, 68: - 305.
- 12.- Bentley, Meganathan. Biosynthesis of vitamin K (mena--- quinone) in bacteria. *Microbiol Rev.* 1982, 46:241.
- 13.- Keenan, Jewett, Glueck. Role of feeding and vitamin K - in hypoprothrombinemia of the newborn. *Am J Dis Child* - 1971, 121:271.
- 14.- Malia, Preston, Mitchell. Evidence against vitamin K de-
ficiency in normal neonates. *Thromb Haemost.* 1980, 44:-
159.
- 15.- Göbel, Sonnenschein-Kosenow, Petrich, et al. Vitamin K
deficiency in the newborn(letter). *Lancet.* 1977, 2:187.
- 16.- Mori, Bisogni, Odino, et al. Vitamin-K deficiency in --
the newborn(letter). *Lancet.* 1977, 2:188.
- 17.- Aballi, Vitamin K deficiency in the newborn (letter) --
Lancet. 1977, 2:559.
- 18.- Muntean, Petek, Rosanelli, et al. Immunologic studies -
of prothrombin in newborns. *Pediatr Res.* 1979, 13:1262.
- 19.- Corrigan, Kryc. Factor II (prothrombin) levels in cord
blood: Correlation of coagulant activity with immuno---
reactive protein. *J Pediatr.* 1980, 97:979.
- 20.- Yoshioka, Kinoshita, Takamiya, et al. Abnormal antigens
of factors II, VII, and IX in newborns and breast-fed -
infants with vitamin K deficiency. *Acta Haematol Jpn.* -
1982, 45:860.
- 21.- Blanchard, Furie, Peck, et al. Subclinical vitamin K de-
ficiency in newborn and their mothers. (abstract) *Blood*
1983, 62(Suppl):272a.
- 22.- Editorial_____ Vitamin K and the newborn. *Lancet.* ---
1978, 1:755.