

## PRETROMBOSIS EN LA DESNUTRICION INFANTIL

*Rafael Jiménez, Elías Jiménez, Luis A. Mora, William Vargas,  
Fernando Atmetlla<sup>1</sup> y Juan M. Carrillo*

Unidad de Investigación, Hospital Nacional de Niños,  
San José, Costa Rica

### RESUMEN

Se estudiaron 30 niños desnutridos severos y 40 niños eutróficos, a los cuales se les practicó cuantificación sérica de antitrombina III (AT III). Luego se analizó la variación de esta proteína en presencia de dos concentraciones de heparina.

Los niños desnutridos mostraron una significativa disminución de AT III y falta de estimulación de la síntesis de esta proteína con heparina, lo cual es un signo definido de pretrombosis.

Estos hallazgos concuerdan con la mayor incidencia de trombosis encontrada previamente en niños con desnutrición severa.

### INTRODUCCION

En el niño con desnutrición severa se han encontrado múltiples anormalidades en relación con el mecanismo de la coagulación sanguínea, observándose alteraciones vasculares (1), púrpura por deficiencia cualitativa y/o cuantitativa de plaquetas (1, 2), deficiencia de factor 3 plaquetario (3), disminución de varios factores

---

Manuscrito modificado recibido: 23-7-80.

1 Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

plasmáticos de la coagulación (1, 4, 5) y coagulación intravascular diseminada (6).

Sin embargo, aunque es un hecho conocido que la presencia de trombosis constituye otra de las complicaciones que pueden surgir en niños con desnutrición severa (7-9), este problema se ha estudiado relativamente poco.

Quick (10) en 1938 observó que en la fracción de la albúmina había un constituyente que inhibía progresivamente la acción de la trombina plasmática, y que, en la actualidad se conoce como anti-trombina III (AT III). Posteriormente se demostró que la deficiencia hereditaria o adquirida de esta fracción proteínica conduce a múltiples episodios de trombosis (11-13).

La AT III es una globulina alfa-2, pero la antitripsina alfa-1 y la macroglobulina alfa-2 también poseen acción de antitrombina (14). Además de neutralizar la trombina, la AT III es el cofactor de la heparina y tiene la capacidad de neutralizar el factor X activado (15).

Innerfield *et al.* (16) estudiando la capacidad coagulante de la AT III con y sin heparina, lograron demostrar diversos estados de susceptibilidad a la trombosis en grupos con alto riesgo de presentar tal complicación.

El objetivo del trabajo aquí descrito fue determinar los niveles de AT III, con y sin heparina, para establecer si estos niños presentan susceptibilidad a la trombosis.

#### MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 10 niñas y 20 niños de seis meses a seis años y medio, durante los dos primeros días de internamiento en el Servicio de Nutrición del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera". Todos presentaban desnutrición proteínico-calórica severa: 18 eran marasmáticos y 12 acusaban el tipo marasmokwashiorkor según la clasificación de Wellcome (17). Todos tenían alguna complicación clínica.

Como grupo control se utilizaron 40 niños eutróficos (peso para edad entre el décimo y noventa percentil del estándar de Harvard (18)) de las mismas edades que ingresaron al Hospital para cirugía menor electiva, los cuales no presentaban ninguna complicación clínica.

Todos los pacientes se sometieron a los siguientes estudios: tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial

(TTP), tiempo de trombina (TT), cuantificación de fibrinógeno (19), investigación de productos de degradación del fibrinógeno (PDF) por el método del Thrombowellcotest, capacidad coagulante de AT III sin y con dos concentraciones de heparina (0.5 y 1.0 U/ml), siguiendo los métodos de Innerfield *et al.* (16), hemograma completo con cómputo de plaquetas, cuantificación de proteínas séricas por el método del Biuret, exámenes parasitológicos y hemocultivo.

Los niños del grupo control sólo se sometieron a los exámenes de coagulación.

Las diferencias estadísticas entre los promedios de los diferentes grupos se obtuvieron mediante el valor "t" de Student, usando límites del 950/o.

## RESULTADOS

De los 30 niños desnutridos, 25 padecían de enfermedades infecciosas, 21 tenían anemia y 17 presentaban parasitosis intestinal múltiple (Tabla 1). Todos los hemocultivos fueron negativos.

Tal como se aprecia en la Tabla 2, no se encontraron diferencias significativas en lo que a niveles de proteínas plasmáticas y valores hematológicos se refiere, entre el grupo de niños con marasmo y los que presentaban el tipo marasmo-kwashiorkor.

Las anomalías individuales en las pruebas de coagulación no mostraron un patrón diferente en los niños desnutridos con niveles normales de AT III y aquéllos con valores bajos de la misma, presentándose igual frecuencia de pruebas alteradas en ambos grupos.

Entre los 13 niños con AT III normal se encontró un caso con el TP alargado, siete con el TTP prolongado, cuatro con el TT largo y tres con el fibrinógeno bajo. Entre los 17 niños con AT III disminuido se constataron tres casos con el TTP anormal, cuatro con el TT prolongado y tres con el fibrinógeno disminuido. Los PDF fueron negativos en todos los casos excepto en uno, el cual no mostraba complicación clínica alguna. En ningún caso se encontró trombocitopenia.

Los resultados de los estudios de coagulación en los niños eutróficos y desnutridos se muestran en la Tabla 3, observándose una disminución significativa de AT III, con y sin estimulación con heparina, en ambos grupos de niños desnutridos,

**TABLA 1**  
**COMPLICACIONES CLINICAS EN LOS 30 NIÑOS CON**  
**DESNUTRICION SEVERA**

Problema	No. de casos
Anemia, <10 g/dl	21
Bronconeumonía	8
Diarrea	18
Otitis media	6
Parasitosis intestinal	17
<i>Ascaris lumbricoides</i>	4
Protozoarios	6
<i>Trichuris trichiura</i>	13
Otros	2
Sinusitis	1

Los niveles de AT III en presencia de heparina muestran valores significativamente más bajos con las dos concentraciones de heparina, tanto en los eutróficos como en los desnutridos. Sin embargo, en los gravemente desnutridos se observa una curva plana que denota ausencia de estimulación de AT III con cantidades crecientes de heparina (más de 0.5 U/ml) en contraposición al incremento observado en los eutróficos. Los promedios de variabilidad (DE) de AT III, con y sin heparina, en ambos grupos de niños se muestran en la Figura 1.

#### DISCUSION

La deficiencia hereditaria o adquirida de AT III predispone a una alta incidencia de enfermedad tromboembólica (20, 21). No obstante, la mayoría de los autores han estudiado este problema en patologías del adulto y sólo unos pocos lo han analizado en la infancia (14, 22, 23).

En la serie estudiada por nosotros se encontró que la patología asociada fue la misma que la observada previamente (9) en niños severamente desnutridos que desarrollan trombosis. Sin embargo, ningún niño del presente estudio desarrolló trombosis clíni-

TABLA 2

## HALLAZGOS EN LOS NIÑOS CON DESNUTRICION SEVERA

	Marasmáticos	M-kwashiorkor	Total
No. de casos	18	12	30
Edad, meses	31 (25)	34 (19)	33 (23)
Sexo, M/F	12/6	8/4	20/10
Hb, g/dl	8.2 (2.0)	9.1 (2.9)	8.8 (2.2)
Leucocitos, / $\mu$ l x 10 <sup>3</sup>	11.1 (3.8)	11.8 (2.4)	11.3 (3.3)
Plaquetas, / $\mu$ l x 10 <sup>3</sup>	413 (167)	385 (171)	401 (166)
Proteínas totales, g/dl	6.0 (1.0)	5.5 (1.0)	5.8 (1.0)
Albúmina, g/dl	3.3 (0.5)	3.0 (0.9)	3.2 (0.7)
Globulinas, g/dl	2.5 (1.0)	2.5 (0.4)	2.5 (0.8)

Promedio ( $\pm$  desviación estándar).

ca, a pesar de que fueron observados durante su hospitalización, la que, en promedio, fue de un mes.

No se encontró coagulación intravascular diseminada en ninguno de los pacientes y los tiempos de protrombina y trombina mostraron resultados significativamente prolongados en los niños con desnutrición severa, observándose que estas alteraciones se presentaban con igual frecuencia en desnutridos con niveles normales de AT III, y en aquéllos con valores bajos de esa proteína. Las alteraciones de la coagulación reveladas por los tiempos de protrombina y trombina probablemente reflejen deficiencias de los factores sintetizados en el hígado y de aquéllos que dependen de la vitamina K, ya que valores disminuidos de estos factores han sido descritos en la desnutrición severa (1, 5).

**TABLA 3**  
**RESULTADOS DE COAGULACION EN NIÑOS EUTROFICOS**  
**Y DESNUTRIDOS**

	Eutróficos	Marasmáticos	M-kwashiorkor
No. de casos	40	18	12
Tiempo de protrombina, seg	13.0 (0.8)	14.1 (1.2)	13.6* (2.0)
Tiempo de tromboplastina parcial, seg	38.3 (3.4)	43.8* (15.8)	41.6* (20.3)
Tiempo de trombina, seg	9.6 (0.8)	10.7* (2.3)	11.4 (2.9)
Fibrinógeno, mg/dl	300 (88)	263* (109)	256* (66)
AT III, seg	50.5 (15.8)	42.3 (11.2)	43.0 (8.8)
AT III con heparina, seg			
0.5 U/ml	16.0 (4.2)	13.6 (3.6)	12.7 (2.3)
1.0 U/ml	26.6 (10.8)	17.0 (7.7)	16.1 (3.8)

Promedio ( $\pm$  desviación estándar).

\* Diferencia no significativa comparada con los eutróficos.

Entre los niños con marasmo y con marasmo-kwashiorkor no se constataron diferencias significativas en cuanto a los niveles de proteínas séricas, valores hematológicos, fibrinógeno plasmático, ni niveles de AT III. Es por esta razón que los resultados obtenidos en este estudio pueden generalizarse a niños con desnutrición severa, independientemente del tipo de desnutrición que presenten.

La actividad coagulante de AT III se encontró disminuida en los desnutridos ( $P < 0.05$ ), así como su actividad coagulante después del estímulo con dos concentraciones de heparina ( $P < 0.01$  con 0.5 U/ml de heparina y  $P < 0.001$  con 1.0 U/ml de heparina).

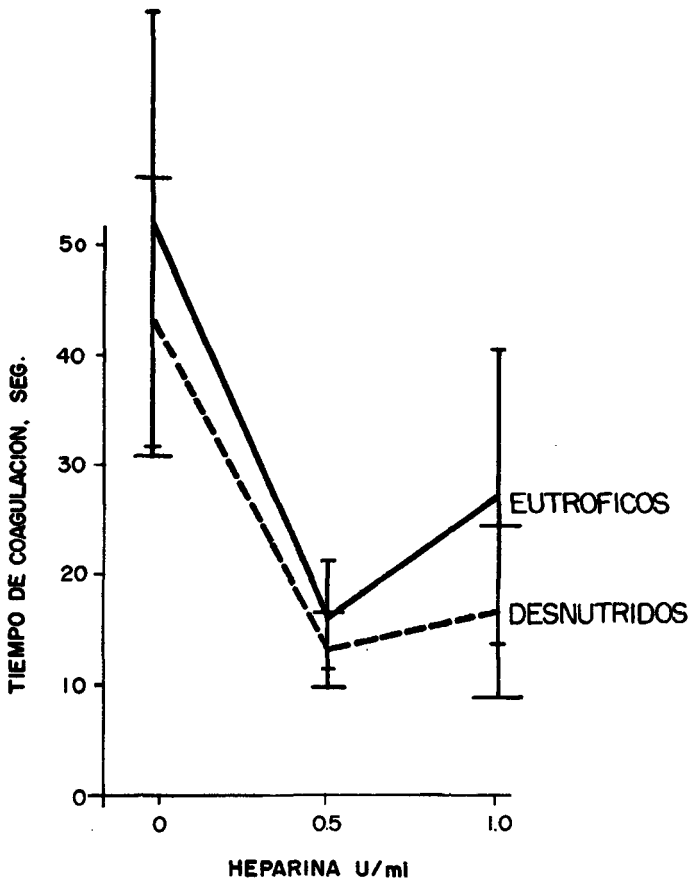


FIGURA 1

Resultados de AT III, con y sin heparina, en niños eutróficos y desnutridos de tercer grado, mostrando las desviaciones estándar

Esto indica claramente que los niños severamente desnutridos presentan deficiencia de AT III, hallazgo que por sí solo implica que estos pacientes son más susceptibles a la trombosis.

Sin embargo, lo más notorio de estos hallazgos fue el patrón

sérico de AT III. De acuerdo al trabajo de Innerfield *et al.* (16), una disminución de AT III, asociada a una falta de estimulación de la capacidad coagulante de esta proteína con cantidades crecientes de heparina, denota un patrón sérico de pretrombosis.

En la Figura 1 se observa que en los eutróficos se obtuvo una prolongación significativa de la capacidad coagulante de AT III con 1.0 U/ml de heparina con respecto al valor encontrado con 0.5 U/ml de heparina ( $P < 0.001$ ). A pesar de ello, en los desnutridos no se observó prolongación significativa de la capacidad coagulante de AT III con el uso de dos concentraciones de heparina ( $P > 0.05$ ), observándose que la curva es prácticamente plana. Esto refleja una falta de estimulación de la AT III, la que, asociada con el descenso de AT III sin heparina que se encontró en los desnutridos, señala un estado de pretrombosis.

La etiología de la disminución de la AT III observada en los niños severamente desnutridos no se pudo esclarecer con este trabajo, aunque se cree que el descenso de la globulina alfa-2 se debe a una deficiencia en la síntesis de la proteína (14).

La disminución de AT III por sí sola favorece el desarrollo de trombosis, y este hallazgo podría estar asociado con la mayor incidencia de trombosis encontrada previamente en niños severamente desnutridos (7-9). La falta de estimulación de AT III con heparina, sin embargo, resulta en un patrón sérico de pretrombosis, lo que hace más serio el problema. El mecanismo final que conduce al desarrollo clínico de trombosis en casos de desnutrición severa probablemente sea la interacción conjunta de varios factores asociados a la disminución de AT III, como podrían ser las enfermedades infecciosas, una disminución del gasto cardíaco, disminución de la velocidad de flujo sanguíneo y otros problemas presentes similares.

## SUMMARY

### PRE-THROMBOSIS IN CHILDHOOD MALNUTRITION

Antithrombin III (AT III) and heparin antithrombin assay were estimated in 30 severely malnourished children and 40 normal children.

The AT III was found significantly depressed and the heparin antithrombin assay showed a flat curve in the patients, which reflects a pre-thrombotic pattern in this group of children.

**These findings agree with the high incidence of thrombosis reported in childhood malnutrition.**

### BIBLIOGRAFIA

1. Dorantes, S., I. Barrón, N. Arias, J. Vásquez & R. Soto. Pathogenesis of purpura in the child with severe malnutrition. *J. Pediat.*, **65**: 438, 1965.
2. Bello, A., S. Dorantes, J. L. Márquez & M. L. Jaime. Physical and biochemical characteristics of platelets in severely malnourished children with purpura. *Scan. J. Haematol.*, **8**: 321, 1971.
3. Jiménez, E., S. Dorantes & M. C. Pérez. Concentración de factor 3 plaquetario en niños con desnutrición severa. *Acta Méd. Costarricense*, **12**: 141, 1969.
4. Hassanein, E. A. & I. Tankowsky. Disturbances of coagulation mechanism in protein-calorie malnutrition. *Trop. Geogr. Med.*, **25**: 158, 1973.
5. Merskey, C. & J. D. L. Hansen. Blood coagulation defects in kwashiorkor and infantile gastroenteritis. *Brit. J. Haematol.*, **3**: 39, 1957.
6. Hassanein, E. A. & I. Tankowsky. Disseminated intravascular clotting in kwashiorkor. *Arch. Dis. Child.*, **50**: 308, 1975.
7. Loría, R., R. Céspedes, E. Quesada & L. López. Enfermedad tromboembólica en desnutridos parasitados. *Rev. Med. Hosp. Nac. de Niños (Costa Rica)*, **2**: 61, 1967.
8. Jiménez, E., G. Madrigal, E. Mohs & S. Valle. Enfermedad tromboembólica y desnutrición: consideraciones sobre diagnóstico y manejo. *Acta Méd. Costarricense*, **13**: 37, 1970.
9. Jiménez, E., F. Mirambell & F. Mülner. Trombosis de venas profundas de los miembros inferiores en niños con desnutrición severa. *Acta Pediat. Latinoamer.*, **3**: 5, 1972.
10. Quick, A. J. The normal antithrombin of the blood and its relation to heparin. *Am. J. Physiol.*, **123**: 712, 1938.
11. Von Kaulla, E. & K. N. Von Kaulla. Antithrombin III and diseases. *Am. J. Clin. Pathol.*, **48**: 69-80, 1967.
12. Sas, G., G. Blasko, D. Bánhegyi, J. Jakó & L. A. Pálos. Abnormal antithrombin III (AT III, Budapest) as a cause of a familial thrombophilia. *Throm. et Diath. Haemorrh.*, **32**: 105, 1974.
13. Fagerhol, M. K., U. Abilgard, P. Bergajo & J. H. Jacobsen. Oral contraceptives and low antithrombin III concentration. *Lancet*, **1**: 1175, 1970.
14. Jiménez, R., E. Jiménez, G. I. C. Ingram, L. A. Mora, F. Atmetlla, J. M.

- Carrillo & W. Vargas. Antithrombin activities in childhood malnutrition. *J. Clin. Pathol.* En prensa.
15. Yin, E. T., S. Wessler & P. J. Stoll. Identify of plasma activated factor X inhibitor with antithrombin III and heparin cofactor. *J. Biol. Chem.*, **246**: 3712, 1971.
  16. Innerfield, I., M. L. Stone, W. Mersheimer, R. D. Clauss & J. Greenberg. Antithrombin and heparin antithrombin patterns in pre-thrombosis and thrombosis. *Am. J. Clin. Pathol.*, **65**: 384, 1976.
  17. Classification of infantile malnutrition. *Lancet*, **2**: 302, 1970.
  18. Nelson, W. E. *Tratado de Pediatría*. Tomo I, 4a ed. Madrid, Salvat Editores, 1960, p. 53-59.
  19. Ruiz-Reyes, G. & T. Jiménez. Técnica rápida de microprecipitación en tubo capilar para determinación de fibrinógeno. *Rev. Méx. Lab. Clin.*, **17**: 3, 1965.
  20. Seegers, W. H. Antithrombin III. Theory and clinical applications. *Am. J. Clin. Pathol.*, **69**: 367, 1978.
  21. Barrowcliffe, T. W., E. A. Johnson & D. Thomas. Antithrombin III and heparin. *Brit. Med. Bull.*, **34**: 143, 1978.
  22. Bjarke, B., P. Herin & M. Blombäck. Neonatal aortic thrombosis. *Acta Paediat. Scand.*, **63**: 297, 1974.
  23. Teger-Wilson, A. C. Antithrombin in infancy and childhood. *Acta Paediat. Scand.*, **64**: 624, 1975.