

1/237
2es
130



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO "LA RAZA" I.M.S.B.
CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA MEDICA

**"ANTITROMBINA III EN LACTANTES DESNUTRIDOS
DE TERCER GRADO INFECTADOS"**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TESIS RECEPCIONAL
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A
MARIA GUADALUPE PINEDA ALDACO

MEXICO, D. F.

1985



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 está 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.

INDICE

INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	3
HIPOTESIS.....	7
MATERIAL Y METODOS.....	8
RESULTADOS.....	11
DISCUSION.....	35
CONCLUSIONES.....	38
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	39

INTRODUCCION

Si consideramos que aproximadamente las dos terceras partes de nuestra población infantil, sufren algún grado de desnutrición, y que a nivel de hospitalización encontramos en forma frecuente lactantes con desnutrición de segundo y tercer grado, la mayoría de ellos infectados (85%), con diversas complicaciones, entre ellas la coagulación intravascular diseminada (CID) sobretodo en el desnutrido de tercer grado, como resultado de un estado de pretrombosis, nos vemos en la necesidad de encontrar métodos de diagnóstico temprano, que reflejen alteraciones de la coagulación antes de la instalación de CID (antitrombina III baja), para decidir la terapéutica adecuada, ya que es alto el índice de mortalidad en este tipo de pacientes.

Se plantean otras interrogantes en el niño con desnutrición severa; ¿ el estado pretrombótico del desnutrido, propicia la instalación de CID o es una fase de ella? ; - ¿ el desnutrido de tercer grado infectado, cursa siempre con estado pretrombótico ?

Por lo mencionado anteriormente, se consideró conveniente realizar un estudio, para investigar tales alteraciones, con los siguientes objetivos:

- 1.-Objetivo general: Detectar en forma temprana datos de pretrombosis que pudieran condicionar CID, en los lactantes desnutridos de tercer grado infectados.

2.-Objetivos específicos:

a).- Demostrar que los niveles séricos de antitrombina III (AT III), están disminuidos en mayor proporción en los desnutridos de tercer grado infectados, que en los no infectados.

b).-Buscar si los niveles bajos de AT III - (dato de pretrombosis), se alteran antes que la prueba de agregación por estafilococo (dato de CID).

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La desnutrición es un proceso patológico frecuente en los países en desarrollo como México y constituye un problema de salud, ya que las dos terceras partes de la población infantil sufren algún grado de desnutrición.

Los lactantes con desnutrición severa frecuentemente sufren de infecciones y alteraciones en la coagulación (1,2) y presentan secundariamente complicaciones que contribuyen al elevado índice de mortalidad (2-4).

La desnutrición se define como un estado patológico inespecífico, sistémico y potencialmente reversible, que se origina como resultado de la deficiente utilización de las células del organismo de los nutrientes esenciales, que se acompaña de variadas manifestaciones clínicas de acuerdo a factores ecológicos, y que reviste diversos grados de intensidad (5).

Se clasifica en primaria, cuando faltan los nutrientes y secundaria cuando hay una inadecuada utilización de éstos (6).

De acuerdo al déficit de peso, en relación al promedio para la edad, el Dr. Federico Gómez la clasificó en 3 grados:

- a).-Desnutrición de primer grado: déficit de peso igual o mayor del 10%, pero menor del 25%.
- b).-Desnutrición de segundo grado: déficit de peso entre el 25 y 39%.
- c).-Desnutrición de tercer grado: déficit de peso de 40% o más (5).

Existen diversas clasificaciones, en cuanto a las características clínicas y al déficit calórico-proteico, así se considera de tipo Marasmo cuando predomina el déficit calórico, y Kwashiorkor cuando predomina el déficit proteico, que además se acompaña de edema, sin embargo es frecuente observar las formas mixtas (6).

En cuanto al tiempo de evolución, y al predominio de déficit de agua, calorías o proteínas, se considera desnutrición aguda, subaguda y crónica (7).

Para identificar la desnutrición se buscan diferentes signos conocidos como universales, circunstanciales y agregados (6).

En la desnutrición severa se han observado las siguientes alteraciones en el mecanismo de la coagulación:

- a).-trastornos vasculares
- b).-púrpura trombocitopénica y por alteraciones en la función plaquetaria.
- c).-deficiencia del factor III plaquetario.
- d).-disminución de los factores séricos de la coagulación, principalmente los vitamino K dependientes.
- e).-incremento en la frecuencia de CID.
- f).-deficiencia de AT III, que favorece enfermedades tromboembólicas (3,8,9).

Se ha informado que los niños con marasmo o marasmo - kwashiorkor, no cursan con diferencias significativas, en cuanto a niveles séricos de proteínas, factores de coagulación, fibrinógeno y AT III, por lo que las alteraciones descritas se encuentran en la desnutrición severa, independientemente del tipo de ésta (3,9).

La AT III es una alfa-2-globulina que tiene acción antitrombínica, es un cofactor de la heparina, y tiene la capacidad de neutralizar al factor X activado (3,8-12).

Quick desde 1938, observó que había un constituyente en el plasma que inhibía la acción de la trombina plasmática (3,9,11).

La AT III se considera, el más importante inhibidor natural de la trombosis en el hombre, pero también la alfa 2 macroglobulina y la alfa 1 antitripsina tienen actividad antitrombínica (8).

Jiménez R. y colaboradores en 1982 (8), determinaron valores séricos de AT III más bajos en los recién nacidos que en los escolares.

Teger-Nilson en 1975 (13) informó que se alcanzan valores semejantes al adulto, después de los 6/12 de edad.

En el Hospital General Centro Médico la Raza del IMSS se determinaron los siguientes valores séricos de AT III - en 1983.

En lactantes eutróficos (sin infección aparente), por el método de inmunodifusión radial: 26.4 ± 4.98 mg/dl y por el método funcional: 109.59 ± 21.75 %.

En lactantes desnutridos de tercer grado NO infectados por el método de inmunodifusión radial: 24.93 ± 7.7 y por el método funcional 92.13 ± 36.89 %.

La deficiencia hereditaria o adquirida de AT III, pre dispone a una alta incidencia de enfermedad tromboembólica y la presencia de CID (12-15), cuando es hereditaria, se presenta en forma familiar y frecuentemente cursa con fenómenos tromboembólicos severos, detectándose niveles bajos de AT III, tanto en su actividad funcional como en los niveles inmunológicos (10,12,15).

La AT III se ha encontrado disminuida en pacientes con insuficiencia hepática (13,16), en mujeres que toman anti-conceptivos orales (13), durante embarazo y postparto (13) durante postoperatorios (cirugía abdominal) (13,17), diabetes mellitus (18), síndrome nefrótico (19), síndrome urémico hemolítico (20), enfermedad intestinal inflamatoria (21) en la CID (13,22), en recién nacidos prematuros, en el cordón umbilical del recién nacido de término, y en el recién nacido con síndrome de insuficiencia respiratoria (8,13), - así como en la desnutrición severa (3,9).

En 1983 en Centro Médico la Raza, se encontró que el desnutrido de tercer grado cursa con las siguientes alteraciones en la coagulación: a)- factor VIII elevado, b)-plaquetosis, c)-plasminógeno disminuido d)-AT III baja; los datos anteriores contribuyen al estado pretrombótico del desnutrido.

La AT III participa en el 50% de la actividad antitrombínica, la alfa 1 antitripsina y la alfa 2 macroglobulina - con un 25% cada una (8,11).

Una vez instalada la CID la prueba de aglutinación - por estafilococo, demuestra productos lúcticos de fibrina, con una confiabilidad del 100% (2), sin embargo es necesario confirmar el diagnóstico con el cuadro clínico y otras alteraciones hematológicas manifiestas en otros datos de laboratorio, como son las plaquetas, TP, TTP, fibrinógeno, factor V, y DSSP (dilución seriada de sulfato de protamina)

Para determinar AT III, se pueden utilizar dos métodos de laboratorio:

- a)-funcional: se utiliza el sustrato cromógeno Chromozin - TH (boheringer manheim).
- b)-inmunológico: por inmunodifusión radial, en placas específicas M partigen (Behringworko) (8,11,15).

Para el tratamiento de la deficiencia congénita de AT III se han administrado concentrados de AT III (22), so los o combinados con warfarina, plasma, o heparina, manteniendo niveles adecuados durante 2 o 3 días (14) o 3 a 5 días (10), sin demostrarse utilidad de la warfarina administrada en forma conjunta. Cuando la AT III se administra al inicio de la terapia con heparina, se observa mayor eliminación de AT III, con una vida media de 8 a 14 horas, por lo que se recomienda el uso de AT III y heparina en la prevención de trombosis (23).

Al transfundir concentrados de AT III, se inhibe la actividad del factor XI y se logra más sobrevivencia de las plaquetas transfundidas, lo que permite mayor control de las infecciones (24), que frecuentemente se asocian en los niños desnutridos, y debido al estado de pretrombosis manifiesto por AT III disminuída, es necesaria la transfusión de AT III, plasma y heparina (5,24).

En nuestro medio no se cuenta con concentrados de AT III, sin embargo se dispone de plasma y heparina.

HIPOTESIS

a).- Los lactantes infectados con desnutrición severa tienen niveles séricos más bajos de AT III, que los lactantes con desnutrición severa no infectados.

NULA: Los lactantes infectados con desnutrición severa tienen niveles séricos similares de AT III que los lactantes con desnutrición severa no infectados.

b).- Los lactantes con desnutrición de tercer grado infectados tienen niveles séricos más bajos de AT III que los lactantes eutróficos.

NULA: Los lactantes con desnutrición de tercer grado infectados tienen niveles séricos similares de AT III que los lactantes eutróficos.

c).- Los lactantes con desnutrición severa infectados y niveles séricos de AT III bajos consecutivamente presentan CID.

NULA: Los lactantes con desnutrición severa infectados y niveles séricos de AT III bajos, no presentan consecutivamente CID.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 50 lactantes con desnutrición de tercer grado infectados, hospitalizados en el servicio de Pediatría Médica Lactantes del Hospital General Centro Médico la Raza del IMSS, del 1° de agosto al 30 de noviembre - de 1984.

Los criterios de inclusión fueron:

- a).-Edad: mayores de 30 días, pero menores de 2 años.
- b).-Con desnutrición de tercer grado, de acuerdo a la clasificación del Dr. Federico Gómez (marasmo, kwashiorkor o mixta).
- c).-Con presencia de infección.

Los criterios de exclusión fueron:

- a).-Pacientes que por padecimientos hereditarios o adquiridos tenían alteraciones en los mecanismos de la coagulación.
- b).-Pacientes que ya presentaran datos clínicos o laboratoriales de CID.

Se tomó muestra de sangre venosa periférica, determinándose:

- a).- Antitrombina III por el método funcional y por inmunodifusión radial.

- b).-Factores de la coagulación: I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI y XII.
- c).-Plasminógeno por el método funcional.
- d).-Tiempo de trombina, tiempo de protrombina, y tiempo de tromboplastina parcial.
- e).-Prueba de agregación por estafilococo.
- f).-Biometría hemática completa.

La infección se detectó por el cuadro clínico, exámenes de laboratorio y gabinete, tales como: biometría hemática, - cultivos a diferentes niveles (coprocultivo, urocultivo, hemocultivo, exudado faríngeo, de secreciones óticas y dérmicas, y en los pacientes que lo ameritaron cultivo de LCR), - estudio radiológico de tórax y en algunos casos radiografías de articulaciones.

Para la investigación etiológica de la diarrea (infecciosa o parasitaria), se realizaron además: coproparasitoscópicos en serie, moco fecal, amiba en fresco, búsqueda de giardia y cultivo cuantitativo de líquido duodenal. No se investigaron agentes virales.

De acuerdo al cuadro clínico y gravedad del caso, se llevaron a cabo estudios complementarios tales como: electrolitos séricos (sodio, potasio, cloro, calcio, fosforo, magnesio) glucosa, urea, creatinina, proteínas por índice de refracción o electroforesis, examen general de orina, y estudio radiológico de abdomen.

Se registraron la evolución clínica y tratamientos instituidos: El 46% de los lactantes recibieron plasma y vitamina K antes de la toma de muestras sanguíneas, para la determinación de factores de la coagulación, plasminógeno, antitrombina III y biometría hemática.

Para comparar los resultados, se utilizaron 2 grupos de referencia (ya citados):

- 1.- 54 lactantes eutróficos (sin evidencia de infección en las dos semanas previas a la toma de los estudios), en los que se determinó antitrombina III, plasminógeno, estafilococo, factores y tiempos de coagulación.
- 2.- 52 lactantes con desnutrición de tercer grado no infectados, en quienes se determinaron los mismos estudios.

Los resultados se analizaron por métodos estadísticos que incluyeron: medidas de tendencia central, medidas de -tendencia dispersivas, métodos paramétricos y no paramétricos: " t " de student, " X^2 ", r (regresión lineal) y prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

De los 50 lactantes desnutridos de tercer grado infectados, el 50% fueron del sexo masculino y el 50% del sexo femenino.

El rango de edad osciló entre 1 y 24 meses, con promedio de 6.7 ± 5.6 meses (1 DE).

El 64% fué menor de 6 meses y el 12% mayor de 1 año.

Todos los pacientes presentaron datos clínicos de desnutrición severa, con promedio del déficit de peso de: $46.3 \pm 6.8\%$, el déficit mayor fué de 62% y el menor de 30% (tipo kwashiorkor).

En el 68% de los pacientes la evolución fué favorable (34 lactantes), y se egresaron a su domicilio después de una estancia hospitalaria de 30 ± 18 días.

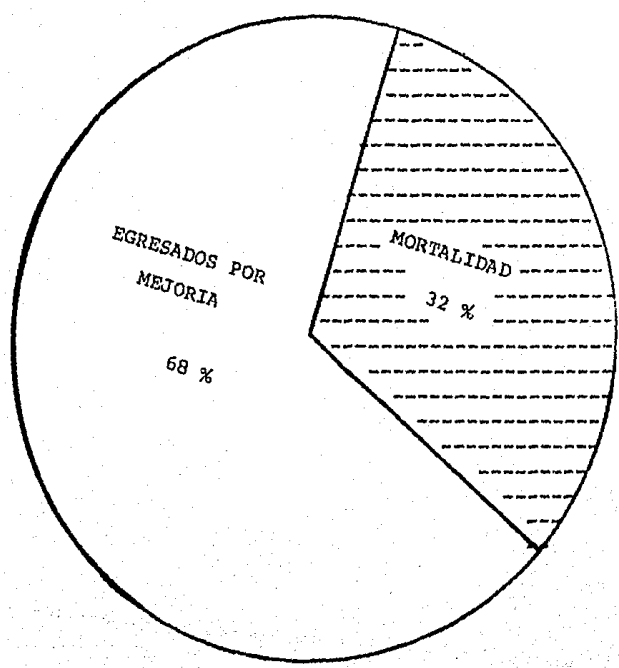
Falleció el 32% (16 pacientes), y tuvieron un promedio de hospitalización de 26 ± 24 días; cinco de estos pacientes murieron durante la primera semana de estancia.

Se detectaron 119 infecciones en los 50 lactantes estudiados. Las más frecuentes fueron: diarrea, bronconeumonía, infecciones dérmicas, septicemia, e infección de vías urinarias.

Se encontró un promedio de 2.3 infecciones por paciente. Se complicó con neumatosis intestinal un 20% de los lactantes estudiados. (GRAFICAS 1, 2)

MORTALIDAD EN DESNUTRIDOS DE TERCER GRADO
INFECTADOS.

GRAFICA NUM. 1



Diarrea	50	pacientes.....	100 %
(prolongada...)	43	"	86 %)
(aguda.....)	7	"	14 %)
Bronconeumonía.....	19	"	38 %
Infecciones dérmicas...	12	"	24 %
Septicemia.....	11	"	22 %
Inf. Vías Urinarias....	10	"	20 %
Otitis.....	4	"	8 %
Moniliasis.....	4	"	8 %
Otras.....	9	"	18 %

TOTAL = 119 INFECCIONES

Sólo en el 48% de los lactantes (24 niños), se detectó que la etiología de la diarrea era infecciosa o parasitaria. No se efectuaron estudios específicos para identificar virus.

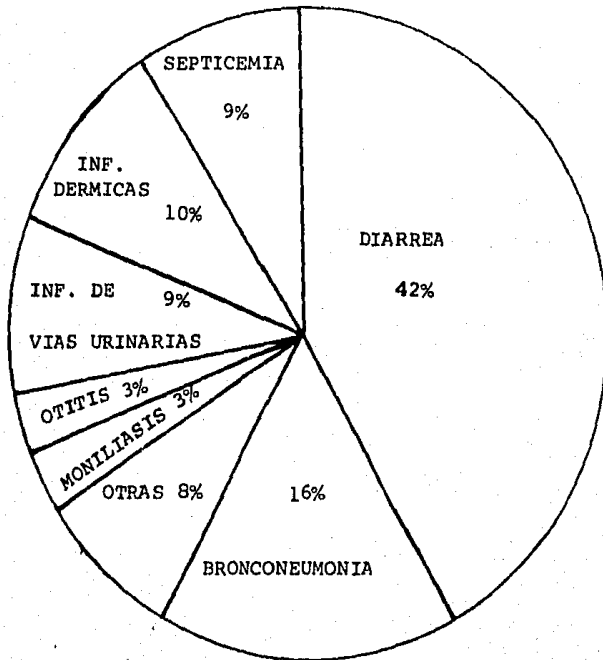
agentes etiológicos	porcentaje %
Salmonela.....	16
Entamoeba histolytica.....	12
Shigella.....	8
Giardia lamblia.....	4
Ascaris lumbricoides.....	4
Echerichia coli.....	4

Respecto a la etiología no infecciosa de la diarrea, se encontró que 86% de los pacientes cursaron con intolerancia a disacáridos.

En el 14% no se encontró intolerancia a lactosa, lo que permitió alimentarlos con leche de vaca industrializada.

Se alimentó con soya el 10% (Sobee), con fórmula de pollo el 42%; con vivonex el 8% y requirió alimentación parenteral un 26%.

FRECUENCIA DE INFECCIONES EN LOS DESNUTRIDOS
DE TERCER GRADO INFECTADOS



ANTITROMBINA III

(AT III)

Los niveles séricos de AT III por el método de inmuno difusión radial fueron de 28.44 ± 7.94 mg/dl, cifras similares a las encontradas en los desnutridos de tercer grado no infectados y en los lactantes eutróficos.

Por el método funcional, los niveles séricos de AT III se encontraron entre 35 y 100 % (de actividad), con promedio de 70.59 ± 15.78 % cifras bajas con significancia estadística ($p < 0.01$), respecto a los desnutridos de tercer grado no infectados, y los lactantes eutróficos.

Los niveles séricos de AT III no correlacionaron con los siguientes datos:

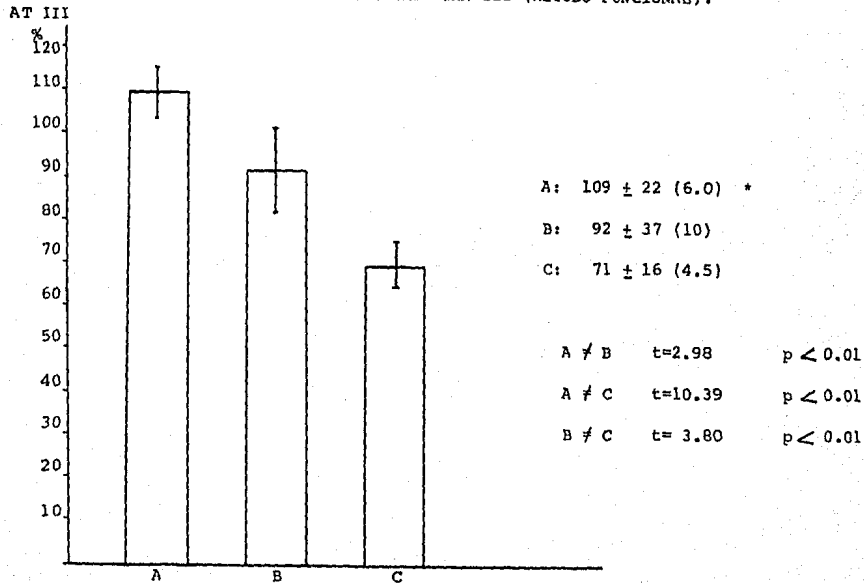
- a).- Edad
- b).- Déficit de peso
- c).- Frecuencia y gravedad de las infecciones
- d).- Administración previa de plasma
- e).- Mortalidad

Los 21 lactantes con cifras bajas de AT III (menos de 70% de actividad) tuvieron evolución variable, 67% se egresó a su domicilio por mejoría, falleció el 33%, y sólo el 9% de estos pacientes desarrollaron CID.

Los lactantes con cifras normales de AT III, también tuvieron curso variable, el 69% se egresó por mejoría y el 31 % falleció.

(GRAFICA 3 ; CUADRO 1).

NIVELES SERICOS DE ANTITROMBINA III (METODO FUNCIONAL).



A= 54 lactantes eutróficos.

B= 52 desnutridos de tercer grado no infectados.

C= 50 desnutridos de tercer grado infectados.

*= $x + DE(tEE) \approx 0.05$

CUADRO 1

=====

ANTITROMBINA III Y PLASMINOGENO SERICOS.

	GRUPO "A" 54 lactantes eutroficos	GRUPO "B" 52 lactantes Desn.III NO Inf.	GRUPO "C" 50 lactantes Desn.III infectados
	X D.E.	x D.E.	X D.E.
AT III (IDR).	26.40 ± 4.98	24.93 ± 7.70	28.44 ± 7.94 (n=38)
		B ≠ C p < 0.05	
AT III Func.	109.59 ± 21.75	92.13 ± 36.89	70.59 ± 15.78
	A ≠ B p < 0.01	A ≠ C p < 0.01	B ≠ C p < 0.01
Plasm. IDR	11.30 ± 3.06	9.25 ± 4.55	No determinado.
	A ≠ B p < 0.01		
Plasm. Func.	121.49 ± 41.87	108.24 ± 57.63	85.92 ± 17.03
	A ≠ C p < 0.01		B = C p < 0.05

PLASMINOGENO

Los niveles séricos de plasminógeno por el método funcional, resultaron más bajos en los desnutridos de tercer grado infectados, que en los no infectados, y que en los lactantes eutróficos.

La significancia estadística fué de $p < 0.05$ y $p < 0.01$ respectivamente.

Las cifras oscilaron entre 60 y 135 % con promedio de 85.92 ± 17.03 %. Las cifras bajas de plasminógeno no correlacionaron con la severidad de las infecciones ni con la mortalidad. (GRAFICA 4, CUADRO 1)

FACTORES PLASMATICOS DE LA COAGULACION

Los factores de la coagulación que tuvieron diferencia estadística fueron: II, VIII, XI y XII, en relación a los dos grupos de referencia.

El factor VIII se encontró aumentado con cifras de 135.69 ± 73.07 % con respecto al grupo de lactantes eutróficos (106.52 ± 45.83 %), que demuestra diferencia estadística con $p < 0.05$.

Los desnutridos de tercer grado no infectados tuvieron cifras de 158.85 ± 85.65 %, ligeramente más elevados, pero sin significancia estadística. (GRAFICA 5, CUADRO 2).

En comparación con los lactantes sanos, en los desnutridos infectados, las cifras disminuyeron hasta 79.15 ± 25.6 % de factor II ($p < 0.01$) y 87.17 ± 43.38 % de factor XI ($p < 0.05$).

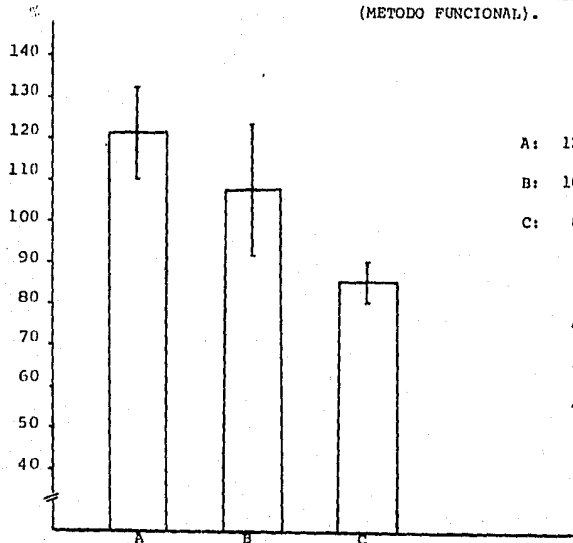
Entre los desnutridos no infectados y los lactantes eutróficos, los factores II y XI, no mostraron diferencia significativa. (GRAFICAS 7,6; CUADRO 2).

GRAFICA NUM. 4

=====

Plasminógeno

NIVELES SERICOS DE PLASMINOGENO
(METODO FUNCIONAL).



A: 121 ± 42 (11) *

B: 108 ± 58 (16)

C: 86 ± 17 (5)

A = B t= 1.35 N.S.

B ≠ C t= 2.39 p < 0.05

A ≠ C t= 5.12 p < 0.01

A= 54 lactantes eutróficos.

B= 52 lactantes desnutridos de tercer grado no infectados.

C= 50 lactantes desnutridos de tercer grado infectados.

* x + DE(tEE) α 0.05

=====

NIVELES SERICOS DE FACTOR VIII.

F VIII

%

150

140

130

120

110

100

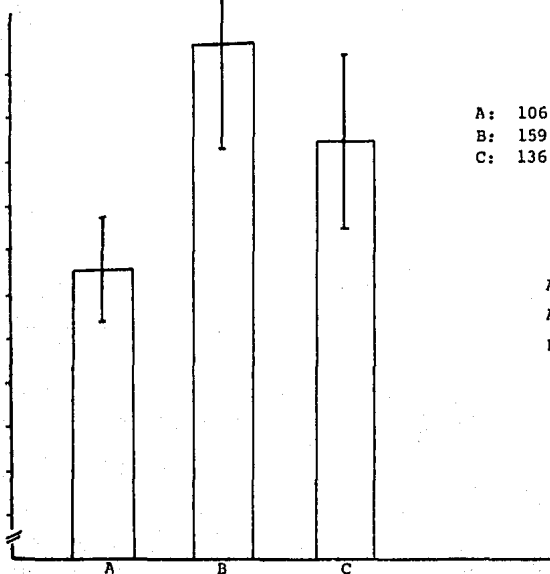
90

80

70

60

50



A: 106 ± 46 (12.5) *
 B: 159 ± 86 (24)
 C: 136 ± 73 (21.)

A ≠ B t= 3.94 p < 0.01

A ≠ C t= 2.46 p < 0.05

B = C t= 1.47 N.S.

A= 54 lactantes eutróficos.

B= 52 desnutridos de tercer grado no infectados.

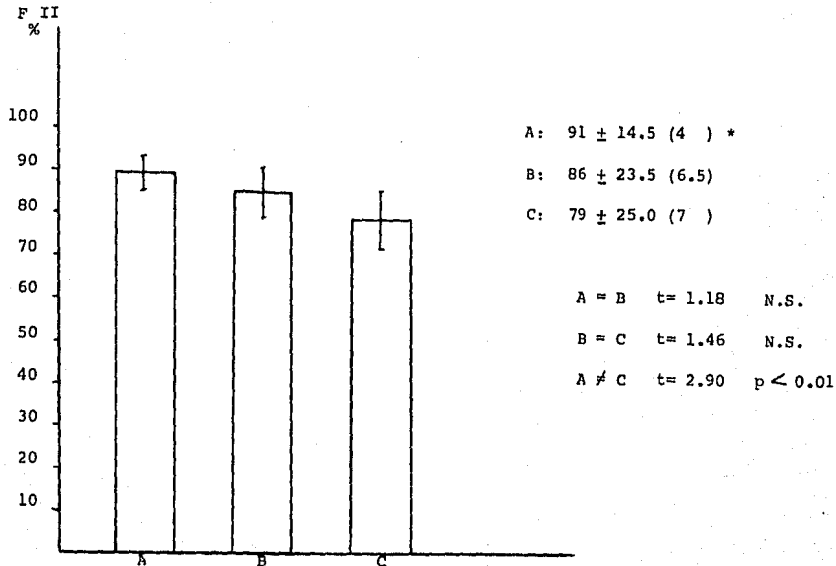
C= 50 desnutridos de tercer grado infectados.

*= x + DE(tEE) < 0.05

GRAFICA NUM. 6

=====

NIVELES SERICOS DE FACTOR II.



A= 54 lactantes eutróficos.

B= 52 lactantes desnutridos de tercer grado no infectados.

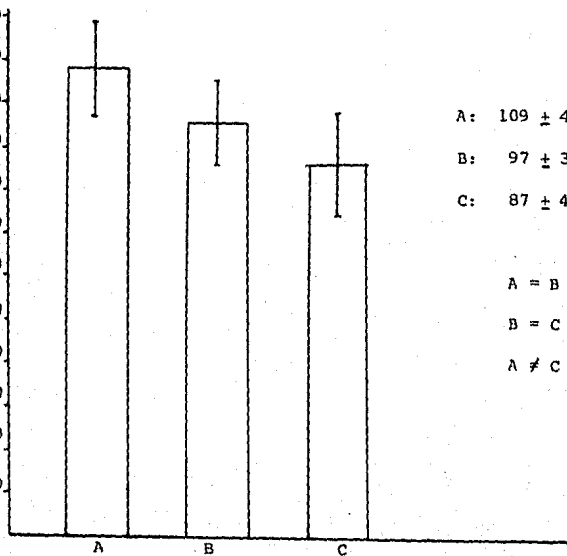
C= 50 lactantes desnutridos de tercer grado infectados.

* x + DE(tEE) α 0.05

NIVELES SERICOS DE FACTOR XI.

F XI

120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10



A: 109 ± 42 (11) *

B: 97 ± 36 (10)

C: 87 ± 43 (12)

A = B t= 1.58 N.S.

B = C t= 1.20 N.S.

A ≠ C t= 2.57 p < 0.05

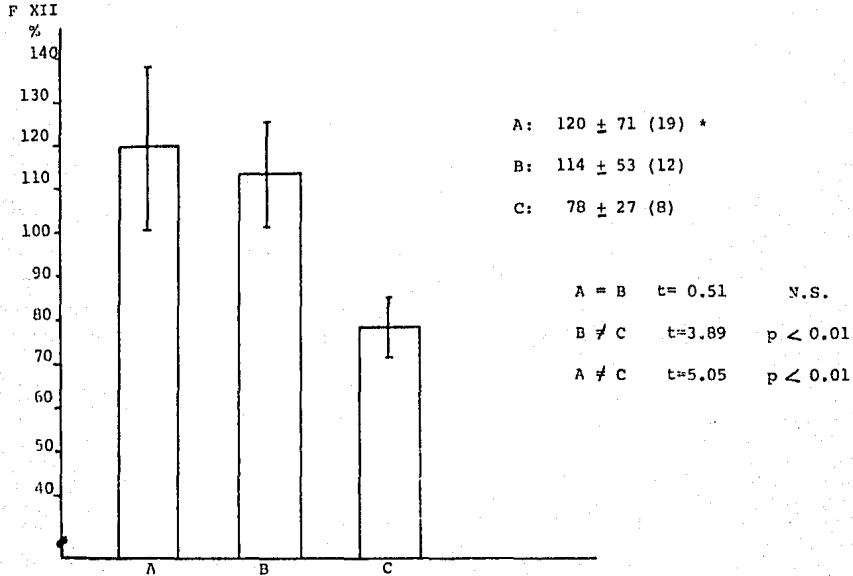
A= 54 lactantes eutróficos.

B= 52 lactantes con desnutrición de tercer grado no infectados.

C= 50 lactantes con desnutrición de tercer grado infectados.

* x + DE (tEE) α 0.05

NIVELES SERICOS DE FACTOR XII.



A= 54 lactantes eutróficos.
 B= 52 lactantes con desnutrición de tercer grado no infectados.
 C= 50 lactantes con desnutrición de tercer grado infectados.
 * $\bar{x} \pm DE$ (tEE) α 0.05

CUADRO 2.

=====

FACTORES SERICOS DE LA COAGULACION.

Fact.	GRUPO "A" 54 lactantes eutroficos.		GRUPO "B" 52 lactantes Desn. no infectados		GRUPO "C" 52 lactantes Desn. infectados.	
	X	DE.	X	DE.	X	DE.
I %	258.76	54.78	272.26	86.97	281.64	118.92
II %	90.69	14.44	86.21	23.57	79.15	25.06
	$A \neq C \quad p < 0.01$					
V %	106.80	22.24	113.97	30.74	118.72	42.02
VII %	90.81	21.89	88.99	46.04	81.72	32.62
VIII %	106.52	45.83	158.85	85.65	135.69	73.07
	$A \neq B \quad p < 0.01$			$A \neq C \quad p < 0.05$		
IX %	98.98	63.34	86.36	30.85	81.81	33.91
X %	87.95	16.82	88.35	36.89	82.34	32.71
XI %	108.67	41.75	96.67	36.04	87.17	43.38
	$A \neq C \quad p < 0.05$					
XII %	119.73	71.20	113.78	42.54	77.93	27.10
	$A \neq C \quad p \quad 0.01$			$B \neq C \quad p \quad 0.05$		

La disminución del factor XII en los desnutridos de tercer grado infectados, fué más evidente, existiendo diferencia significativa respecto a los dos grupos anteriores ($p < 0.01$), con las siguientes determinaciones:

Lactantes eutróficos	120 ± 71 %
Desnutridos no infectados	114 ± 42 %
Desnutridos infectados	78 ± 27 %

(GRAFICA 8; CUADRO 2).

El fibrinógeno y el factor V, presentaron cifras ligeramente más altas que los grupos controles, pero sin diferencia significativa. (CUADRO 2).

Los factores VII, IX y X, disminuyeron sus cifras respecto a los lactantes eutróficos y desnutridos no infectados, pero sin diferencia estadística.

TIEMPOS DE COAGULACION

El tiempo de protrombina representado en segundos y porcentaje de actividad, estuvo prolongado en los desnutridos de tercer grado infectados y no infectados, respecto al grupo de lactantes eutróficos, con diferencia significativa ($p < 0.01$), sin embargo entre los 2 grupos de desnutridos no se encontró diferencia. (GRAFICA 9; CUADRO 3).

El tiempo parcial de tromboplastina estuvo disminuido significativamente en los desnutridos de tercer grado infectados, en comparación con los lactantes eutróficos - $p < 0.05$

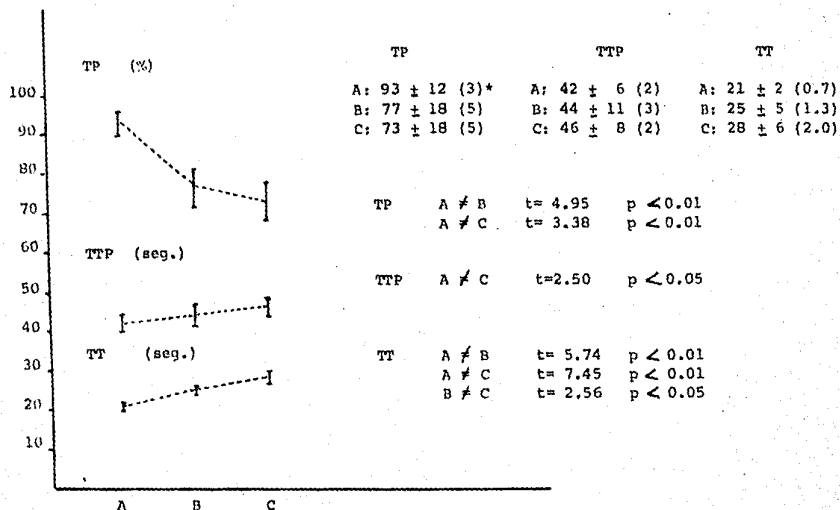
El tiempo de trombina se encontró prolongado en los desnutridos infectados y no infectados, en forma significativa, respecto al grupo de lactantes eutróficos ($p < 0.01$)

Existió también diferencia significativa al comparar los dos grupos de desnutridos. En los infectados, el tiempo de trombina resultó más prolongado ($p < 0.05$).

En 12 pacientes (24%) el TP se encontró disminuido (menos de 60%), de ellos 5 fallecieron (41%); se observó -

GRAFICA NUM. 9

TIEMPOS DE COAGULACION (TP, TTP; TT)



A= 54 lactantes eutróficos,

B= 52 lactantes desnutridos de tercer grado no infectados.

C= 50 lactantes desnutridos de tercer grado infectados.

* x + DE (tEE) < 0.05

CUADRO 3

TIEMPOS DE COAGULACION, "ESTAFILOCOCO" y PLAQUETAS.

	GRUPO "A" 54 lactantes eutróficos	GRUPO "B" 52 lactantes Desn.III NO Infect.	GRUPO "C" 50 lactantes Desn.III infectados
	x DE	x DE	x DE
T P seg.	11.87 ± 1.02 A ≠ B p < 0.01	13.45 ± 2.10 A ≠ C	13.18 ± 2.64 p < 0.01
T P %	93.08 ± 11.96 A ≠ B p < 0.01	76.75 ± 18.07 A ≠ C	72.80 ± 18.47 p < 0.01
TTP seg	42.22 ± 6.22	43.88 ± 10.84 A ≠ C p < 0.05	45.70 ± 7.91
TT seg	21.08 ± 2.47 A ≠ B p < 0.01	25.29 ± 4.76 A ≠ C p < 0.01	28.18 ± 6.51 B ≠ C p < 0.05
Estaf. ug/ml	4.09 ± 2.18 A ≠ C	4.20 ± 2.75 p < 0.01	2.34 ± 2.04 B ≠ C p < 0.01
Plaq. xmm ³ .	370 000 ± 136 000	390 000 ± 210 000	370 000 ± 260 000

que en estos pacientes la administración de plasma o vitamina K no corrigieron el TP.

En el 52% de los lactantes desnutridos infectados, el TTP estuvo prolongado (10 segundos o más) respecto a los controles utilizados para su determinación; el 35% de estos pacientes falleció. (GRAFICA 9; CUADRO 3).

El TT se encontró prolongado (más de 5 segundos) en el 72% de los pacientes, y de éstos falleció el 33%.

PLAQUETAS

Las cifras de plaquetas mostraron gran variación, sin determinarse diferencia significativa.

Se observó que en los desnutridos infectados, el 52% (26 lactantes), tenían cifras entre 100 000 y 500 000; 12 pacientes tuvieron plaquetopenia (menos de 100 000), todos ellos cursaron con infecciones severas y el 66% de éstos, falleció, observando diferencia significativa, con los que tenían número de plaquetas normales o aumentadas.

Se encontró plaquetosis en el 24% de los desnutridos infectados, de éstos falleció el 4%.

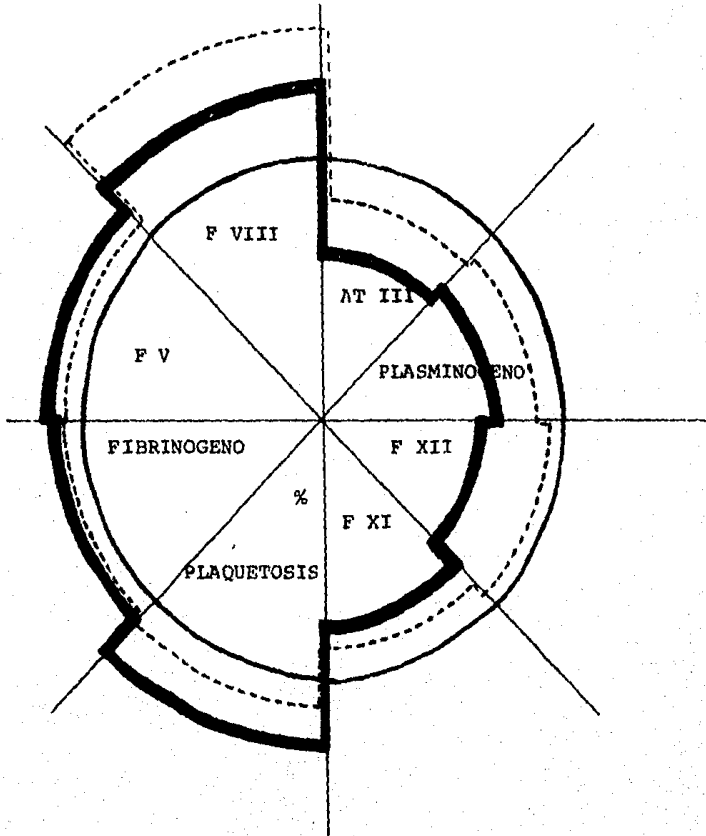
El estado de pretrombosis en los desnutridos de tercer grado, se esquematiza en la gráfica 10.

PRUEBA DE AGREGACION POR ESTAFILOCOCO

La prueba de estafilococo tuvo un promedio de 2.34 ± 2.04 mcg/ml (cifras normales), sólo 2 de los lactantes desnutridos infectados, tuvieron cifras elevadas de estafilococo (9.6 mcg/ml), uno de ellos falleció y el otro se egresó por mejoría; en estos 2 lactantes no hubo evidencia de CID.

Los 2 pacientes que posteriormente desarrollaron CID, tuvieron valores normales de estafilococo al inicio del estudio, (con AT III baja) (CUADRO 3).

ESTADO DE PREtrombosis EN LOS DESNUTRIDOS DE
TERCER GRADO



- LACTANTES EUTROFICOS
- DESNUTRIDOS DE TERCER GRADO INFECTADOS
- DESNUTRIDOS DE TERCER GRADO NO INFECTADOS

CUADRO 4.

CORRELACIONES

GRUPOS COMPARADOS	NUM PACIENTES n	r	" t "	SIGNIFICAN CIA
AT III y PLASMINO- GENO	41	0.08	0.5	N.S.
AT III Y F VIII	50	0.18	1.26	N.S.
AT III Y F XII	50	0.003	0.02	N.S.
F VIII Y PLASMINO- GENO	41	0.19	1.2	N.S.
F XII Y PLASMINO- GENO	41	0.02	0.12	N.S.
F VIII Y F XII	50	0.11	0.75	N.S.

DESNUTRIDOS DE TERCER GRADO INFECTADOS

BIOMETRIA HEMATICA

La hemoglobina tuvo un rango de 3.8 a 16 gr/dl, con promedio de 9.52 ± 2.15 ; en 54% de los lactantes desnutridos infectados se encontraron cifras menores de 10 gr/dl.

El hematocrito tuvo un promedio de 31.53 ± 6.65 %, - en 18 pacientes resultó menor de 30%.

Las cifras de leucocitos oscilaron entre 1700 y -- $19300/\text{mm}^3$, con promedio de 8900 ± 3900 , sólo el 8% tuvo cifras menores de 4500 leucocitos y el 28% leucocitosis de más de $10\ 000/\text{mm}^3$.

El promedio de linfocitos fué de 46 ± 19 % y los segmentados de 43.3 ± 18.5 %.

Se encontró que el 22% de los pacientes tuvieron linfopenia (menos de 2500 linfocitos totales).

El 26% tuvieron menos de 2000 segmentados totales por mm^3 y sólo en el 10% había bandemia (más de 500).

La relación de estas alteraciones con la mortalidad fué la siguiente:

Leucopenia	75%
Leucocitosis	36%
Menos 2000 segmentados	46%
Linfopenia	63%

Respecto a la linfopenia, hubo diferencia estadística en la mortalidad al compararla con los que no presentaron esta alteración. (CUADROS 5,6)

ELECTROLITOS SERICOS

Se encontró hiponatremia (menos de 130 mEq/l) en el 29% de los lactantes desnutridos de tercer grado infectados; hipokalemia (menos de 3mEq/l) en el 29%.

Hipocalcemia (menos de 8 mg/dl), hipofosfatemia (menos de 3.5 mg/dl), e hipomagnesemia (menos de 1.5 mg/dl), en el 43, 44, y 32 % respectivamente. (CUADRO 7).

CUADRO 5

BIOMETRIA HEMATICA EN DESNUTRIDOS
DE TERCER GRADO INFECTADOS

	Rango	\bar{x}	DE	Déficit	NUM. PACIENTES
Hb	3.8-16 gr/dl	9.52	2.15	< 10	27
Hto	13.6-53.7 %	31.53	6.65	< 30	18
CMHb	27.3-32.4 %	30.13	1.23	< 30	21
Leucoci- tos	1 700 a 19 300	8 900	3 900	< 4500 mm ³	4
Segmen- tados		43.3 %	18.5	< 2000 mm ³	13
Linfoci- tos		3998 mm ³	2146	< 2500	11
Bandas				< 500	5

CUADRO 6.

PRONOSTICO DE PACIENTES CON PLAQUETOPENIA

PLAQUETAS	DEFUNCION	ALTA	TOTAL
<100 000	8	4	12
>100 000	8	30	38
TOTAL	16	34	50
	$\chi^2 = 6.75$ Prueba de	$p < 0.01$ Fisher :	$p = 0.0049$

PRONOSTICO DE PACIENTES CON LINFOPENIA

LINFOCITOS	DEFUNCION	ALTA	TOTAL
2500	7	4	11
>2500	9	30	39
TOTAL	16	34	50
	$\chi^2 = 4.75$ Prueba de	$p < 0.05$ Fisher :	$p = 0.014$

EN DESNUTRIDOS DE TERCER GRADO INFECTADOS

CUADRO 7ELECTROLITOS SERICOS EN
DESNUTRIDOS DE TERCER GRADO INFECTADOS

ION	NUM. PACIENTES	mEq/l \bar{x}	D.E.	DEFICIT	PORCENTA JE
Na ⁺	42	133	9	< 130	29
K ⁺	42	3.8	1.2	< 3	29
Cl ⁻	42	102	9	< 90	7
Ca ^{**}	21	8.3 mg%	1.3	< 8	9
P ^{***}	18	3.7 mg%	2	< 3.5	44
Mg ^{**}	19	2.5mg%	1.5	< 1.5	32

CUADRO 7

ELECTROLITOS SERICOS EN
DESNUTRIDOS DE TERCER GRADO INFECTADOS

ION	NUM. PACIENTES	mEq/l \bar{x}	D.E.	DEFICIT	PORCENTA JE
Na ⁺	42	133	9	< 130	29
K ⁺	42	3.8	1.2	< 3	29
Cl ⁻	42	102	9	< 90	7
Ca ⁺⁺	21	8.3 mg%	1.3	< 8	9
P ⁺⁺⁺	18	3.7 mg%	2	< 3.5	44
Mg ⁺⁺	19	2.5mg%	1.5	< 1.5	32

DISCUSION

En el presente estudio se corroboró que la AT III se encuentra disminuída en los lactantes desnutridos de tercer grado infectados.

El método inmunológico (inmunodifusión radial), no es útil para su detección, ya que en los tres grupos estudiados se encontraron cifras similares (lactantes eutróficos, desnutridos de tercer grado no infectados y desnutridos de tercer grado infectados).

La determinación de AT III por el método funcional, reveló cifras bajas en los desnutridos de tercer grado, siendo más evidente esta disminución en los infectados.

Las alteraciones asociadas a esta disminución de la AT III como el factor VIII elevado, tendencia del factor V a incrementarse, plaquetosis y plasminógeno bajo, sugieren que el desnutrido de tercer grado infectado cursa con un estado de pretrombosis; sin embargo encontramos que de nuestro estudio, sólo 2 pacientes desarrollaron CID, sin haber sido posible la predicción de su evolución, mediante los niveles séricos de AT III.

Así mismo encontramos que la AT III baja no correlacionó con el estado clínico, tipo de tratamiento ni mortalidad, lo anterior está sujeto a muchos factores, y no solamente a las alteraciones hematológicas, siendo determinante en este grupo el tipo y severidad de la infección, así como el desequilibrio hidroelectrolítico y metabólico, a los que es más vulnerable el desnutrido de tercer grado.

La administración previa de plasma, no modificó las cifras de AT III, siendo semejantes los resultados en aquellos que lo recibieron y en quienes no se administró.

Desconocemos los factores que contribuyeron a esto, tales como: la cantidad de antitrombina III que contenían los plasmas administrados, el tiempo necesario que debe transcurrir entre la administración del plasma y la determinación de los niveles séricos, así como el volumen y la frecuencia con la que deberían administrarse para modificar los resultados.

Al comparar los niños eutróficos con los desnutridos no infectados, se encontraron diferencias significativas respecto al incremento del factor VIII, la plaquetosis, la disminución de AT III, el plasminógeno bajo y la prolongación de los tiempos de coagulación (TP, TTP, TT).

Al relacionarlos con los desnutridos infectados, se encontraron además, diferencias significativas en la disminución de los factores II, XI y XII; probablemente porque el estado de pretrombosis estimula la coagulación y secundariamente se consumen factores que el organismo es capaz de producir o suplir para evitar el desarrollo de CID.

Los niveles séricos bajos de AT III, no sugieren desarrollo de CID, la baja frecuencia de esta complicación probablemente esté en relación con el tratamiento instituido y con los factores homeostáticos del niño desnutrido.

No fué posible la determinación oportuna de las cifras de AT III y plasminógeno en nuestros pacientes, lo que dificultó una detección temprana de los lactantes con AT III baja que permitiera seleccionar los candidatos para tomas subsecuentes y valorar los cambios que ocurren con diferentes tratamientos.

En este estudio, los factores que probablemente modificaron los resultados fueron: el prolongado tiempo de almacenamiento de las muestras antes de ser procesadas, para la determinación de AT III y plasminógeno (hasta 4 meses); el congelamiento de 13 de ellas antes de efectuarse las determinaciones; la utilización de un método de instalación reciente en el laboratorio. También contribuyó a lo anterior la escasez de reactivos y la difícil disponibilidad de los mismos.

De acuerdo a lo descrito en la literatura, los lactantes menores de 6 meses tienen cifras más bajas de AT III, - lo cual no observamos en nuestro estudio, ya que los lactantes menores y mayores de 6 meses tuvieron cifras similares de AT III.

El motivo de hospitalización en el 100% de los lactantes estudiados fué la diarrea, y se detectó septicemia en el 22% lo que puede correlacionarse con las desventajas inmunológicas del desnutrido de tercer grado, que favorecen la diseminación y gravedad de la infección; así como la instalación de otros cuadros infecciosos que frecuentemente son causa de reingreso hospitalario. En nuestro estudio se encontró que - el 24% tenía antecedente de hospitalización previa; lo anterior también está en relación con el estrato socioeconómico y cultural al que pertenecen este tipo de pacientes.

De las alteraciones en la biometría hemática, observamos que la leucopenia, linfopenia y plaquetopenia se asociaron a las infecciones graves y al pronóstico de muerte en - los pacientes.

Con la determinación de electrolitos séricos corroboramos que el desnutrido de tercer grado cursa con un estado - dilucional y déficit iónico (por el escaso ingreso), manifestados por hiponatremia, hipokalemia, hipocalcemia etc.

Es conveniente la realización de investigaciones ulte - riores, con determinaciones periódicas de AT III para valo - rar la utilidad de diferentes tratamientos.

CONCLUSIONES

- 1.- Los niveles séricos de antitrombina III estuvieron disminuídos en los lactantes desnutridos de tercer grado infectados, en comparación con los lactantes eutrófi--cos y los desnutridos de tercer grado no infectados -- ($p < 0.01$).
- 2.- En los lactantes con desnutrición severa infectados, la cifra de plasminógeno estuvo disminuída en relación a los lactantes eutróficos ($p < 0.01$) y a los desnutridos de tercer grado no infectados ($p < 0.05$).
- 3.- Se corroboró en los desnutridos de tercer grado infectados, un estado de pretrombosis manifiesto por elevación de factor VIII y plaquetas; así como disminución de plasminógeno y antitrombina III.
- 4.- No se encontró relación entre las cifras bajas de antitrombina III y el desarrollo de CID.
- 5.- Los niveles séricos disminuídos de antitrombina III, no se relacionaron con la evolución clínica, severidad de las infecciones ni mortalidad de los pacientes estudiados.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.-Chávez T R: Valor pronóstico de linfocitos T formadores de rosetas tempranas en lactantes desnutridos de tercer grado infectados. Tesis recepcional, Curso Universitario de Pediatría Hosp. Gral. CMR, I.M.S.S. 1983 2-5,24.
- 2.-Martínez S: Valor de la prueba de estafilococo en el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada en el lactante infectado. Tesis Recepcional del Curso Universitario de Pediatría del Hosp. Gral. CMR, I.M.S.S. - 1980: 24.
- 3.-Jiménez R, Jiménez E, Mora L A, Vargas W, Atmetlla F, - Carrillo J M. Pretrombosis en la desnutrición infantil. Arch Lat Nutr 1980: 30: 580-589.
- 4.-Tamayo R: Desnutrición, infección e inmunodeficiencia. Bol Med Hosp Inf Mex 1982; 39: 391-393.
- 5.-Gómez F: Desnutrición. Bol Med Hosp Inf Mex 1946; 3:543 551.
- 6.-Ramos-Galván R, Mariscal A C, Viniegra C A, Pérez O B: Desnutrición en el niño, México: Ediciones médicas del Hospital Infantil de México, 1969: 5.
- 7.-Palacios J L, Picazo E: Desnutrición Infantil. Introducción a la Pediatría. Ed Méndez Oteo 1983; 135-149.
- 8.-Jiménez R, Navarrete M, Trejos R, Mora L, Jiménez E: Actividad antitrombínica total en recién nacidos sanos. Bol Hosp Inf Mex 1982; 39: 405-408.
- 9.-Jiménez R, Jiménez E, Ingram I, Mora LA, Atmetlla F, Carrillo JM, Vargas W: Antithrombin activities in childhood malnutrition. J Clin Pathol 1979; 32: 1025-1029.
- 10.-Tengborn L, Frohm B, Nilsson IM: Antithrombin III concentrate its catabolism in health and in the antithrombin III deficiency. Scand J Clin Lab Invest 1981; 41: 469-477.
- 11.-Lane SL, Bird P, Rizza CR: A new assay for the measurement of total progressive antithrombin. Br J Hematol 1975 30: 103-115.

- 12.-Griffith MJ, Carraway T, White GC, Dombrose FA: Heparin cofactor activities in a family with hereditary antithrombin III deficiency: evidence for a second heparin cofactor in human plasma. *Blood* 1983; 61: 111-118.
- 13.-Teger-Nilsson AC; Antithrombin in infancy and childhood. *Acta paed Scand* 1975; 64: 624-628.
- 14.-Mannucci PM, Boger C, Wolf M, Tripodi A, Larrieu MJ : Treatment of congenital antithrombin III deficiency - with concentrates. *Br J Haematol* 1982; 50: 531-535.
- 15.-Velasco F, Torres A, Andrés P, Echeverría P, Durán M: Déficit Familiar de AT III. *Sangre* 1982; 27: 564-571.
- 16.-James R, Bhrute H: Hepatic Failure and DIC treated -- with concentrates of AT III. *Thromb Res* 1981; 22: 701-704.
- 17.-Seyfer AE, Seaber AV, Dombrose FA, Urbaniak JR; Coagulation changes in elective surgery and trauma. *Ann Surg* 1981; 193: 210-213.
- 18.-Corbella E, Miragliotta G, Masperi R, et al: Platelet aggregation and antithrombin III levels in diabetic -- children. *Haemost* 1979; 8: 30-37.
- 19.-Jorgensen K A, Stoffersen E; Antithrombin III and the nephrotic syndrome. *Scand Haematol* 1979; 22: 442-448.
- 20.-Monnens J, Jong M, Van Dostrom, Muster P: Antithrombin III levels in children with epidemic for hemolytic uremic syndrome. *Nephron* 1982; 32: 261-262.
- 21.-Atewart MJ, Lake AM, Stanffer JQ: Hemostatic alterations in inflammatory bowel disease: response to therapy. *Am J Dis Child* 1978;23: 897-902.
- 22.-Haak LA, Torres A, Andrés P, Gratama JW, Hulsteyn H, - Briet E: Use of antithrombin concentrate in stable diffuse intravascular coagulation. *Acta Haematol* 1982; 68: 28-33.
- 23.-Marciniak E, Gockerman JP; Kinetics of elimination of antithrombin III concentrate in heparinized patients. *Br J Haematol* 1981; 48: 617-625.

24.-Scott Ch F, Schapira M, Colman RW: Effect of heparin -
on the inactivation of rate of human factor XI a by an
tithrombin III. Blood 1982; 60: 940-947.