



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA
UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

11237
54
24

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INVESTIGACION
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
SECRETARIA DE SALUD

FIBRONECTINA PLASMATICA EN PACIENTES
PEDIATRICOS

TESIS QUE PRESENTAN

DR. PEDRO GUTIERREZ CASTRELLON

PARA OBTENER EL TITULO DE SUBESPECIALISTA
EN URGENCIAS PEDIATRICAS

Y

DRA. SYDNEY RENEE GREENAWALT RODRIGUEZ

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN PEDIATRIA MEDICA

FALLA DE ORIGEN



MEXICO, D. F.

1995



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

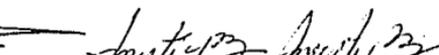
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

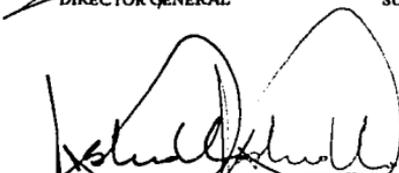
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOJA DE APROBACION




DR. HECTOR FERNANDEZ VARELA
DIRECTOR GENERAL


DR. RIGOBERTO MARTINEZ BENAVIDEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA


DR. LUIS HESHKIN NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
PRE Y POSGRADO


DR. HECTOR FERNANDEZ VARELA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO


DRA. IRENE MAULEN RADOVAN
ASESOR DE LA TESIS



FIBRONECTINA PLASMÁTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.

Dra. Irene Maulén-Radován, Dr. Pedro Gutiérrez Castellón, Dra. Sydney Renee Greenawalt.

Departamento de Urgencias. Instituto Nacional de Pediatría. Secretaría de Salud. México.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la concentración plasmática de fibronectina (FBN) en pacientes pediátricos de acuerdo a grupos de edad y su correlación con la albúmina sérica (ALB).

Metodología: Estudio prospectivo y observacional en el que se determinó la concentración plasmática de FBN por nefelometría y ALB por análisis enzimático en 95 muestras de plasma obtenidas de pacientes pediátricos de diferentes edades provenientes de la consulta externa de cirugía ambulatoria.

Resultados: La FBN plasmática fue similar en hombres y mujeres ($x \pm D.S.$) 273 ± 90 y 268 ± 106 mcg/dl respectivamente. Por grupos de edad la FBN fue significativamente diferente ($p < 0.01$) observándose los valores más bajos en los menores de 6 meses. 7 pacientes tuvieron ALB < 3.0 gr/dl; En esta población la FBN fue significativamente inferior en comparación con los pacientes normoalbuminémicos ($p < 0.01$). Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre FBN y ALB.

Conclusiones: La FBN plasmática tiene una concentración significativamente inferior en la edad pediátrica en comparación a la reportada en adultos. Los menores de 6 meses de edad tienen las concentraciones más bajas, las cuales representan el 72% de las encontradas en otras edades pediátricas. Existe una correlación significativa de los niveles séricos de FBN con la albúmina. Se plantea la similitud de resultados in vivo de la reducción de la función opsonica del sistema retículo_endotelial con la baja en la concentración de la FBN plasmática en los menores de 6 meses con comparación con los adultos.

Palabras clave: Fibronectina, albúmina, capacidad opsonica, sistema reticuloendotelial.

ABSTRACT

Objective: To Determine the concentration of plasma fibronectin (FBN) in pediatric patients according to groups of age and correlate it with serum albumin (ALB).

Methodology: Prospective and observational study where we measured FBN by nephelometry and ALB by enzymatic analysis in 95 plasma samples taken from healthy pediatric patients seen in the ambulatory surgery department.

Results: FBN was similar in men and women (mean \pm S.D.) 273 ± 90 and 268 ± 106 mcg/dl respectively. For groups of age FBN was significantly different ($p < 0.01$) with lowest values in patient less than 6 months. We found 7 patient with ALB < 3.0 gr/dl; in this group FBN was significantly low in comparison with the normoalbuminemic patient. Additionally we found a significant correlation between FBN and ALB.

Conclusions: FBN has a significantly inferior concentration in pediatric patients in comparison with adults. Patients less than 6 old months had the lowest FBN concentrations (72% of FBN concentration seen in the other pediatric population). We propose a correlation between FBN values seen in pediatric patients less than 6 old months and the reduction in their opsonic function.

INTRODUCCION

La FBN es una glicoproteína de alto peso molecular (440 000 daltons) presente en forma insoluble en las superficies celulares y en el tejido conectivo y en forma soluble en el plasma y otros líquidos corporales como el líquido cefalorraquídeo, sinovial, amniótico, seminal y salival. Esta glicoproteína posee una vida media de 24 a 72 horas y es sintetizada por una variedad de células como fibroblastos, macrófagos, células endoteliales y hepatocitos, siendo estos últimos la principal fuente de producción (1). La FBN participa en la depuración que el sistema retículo endotelial (SRE) efectúa de detritus, fibrina, plaquetas y complejos inmunes. Además tiene propiedades opsonicas uniéndose a numerosos patógenos gram positivos y gram negativos y es modulador de la función del SRE y de las defensas del huésped a la infección (2). La FBN se une a los componentes de la membrana basal y actúa como agente de opsonización ante algunas partículas vírales, *Cándida albicans*, *Staphylococcus*, *Escherichia coli*, *Treponema pallidum*, *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania* (3-15). Desde el punto de vista funcional, participa en las uniones intercelulares, se adhiere a las membranas basales, facilita la estabilización del coágulo, aumenta la actividad plaquetaria, facilita el depósito de colágena y fibrina en los tejidos lesionados, facilita la fagocitosis, la migración de fibroblastos, la proliferación celular, la unión de linfocinas a los macrófagos y la quimiotaxis. Adicionalmente se ha observado que promueve la neovascularización al estimular la migración de células endoteliales y sirve como guía para el movimiento de células epidérmicas en el tejido de granulación, siendo además importante en la embriogénesis y en la regeneración nerviosa (16-28). Reportes de la literatura muestran que las concentraciones plasmáticas de FBN se encuentran disminuidas en los adultos con

enfermedades severas como coagulación intravascular diseminada, sepsis, quemaduras y trauma. Recientemente se ha reportado niveles disminuidos de FBN en la población pediátrica sana y en recién nacidos sanos y con sepsis (29-34). Sandberg ha sugerido además, que la administración de FBN en pacientes desnutridos incrementa la supervivencia, eleva la concentración plasmática de otras proteínas (albúmina, prealbúmina, transferrina) y reduce el tiempo requerido de tratamiento hospitalario. En ese mismo estudio se mostró concentraciones de FBN, albúmina, transferrina prealbúmina y alfa 2 macroglobulina significativamente bajas al momento de inicio del estudio en comparación con las concentraciones de esas proteínas en niños sanos. (35) En adultos varones la FBN plasmática es ($x \pm D.S.$) 410 ± 82 mcg/ml y en mujeres 347 ± 64 mcg/ml. Se ha informado de bajas concentraciones en menores de 1 año y un incremento lineal durante los primeros seis meses de la vida hasta alcanzar los niveles del adulto (36,37). El presente estudio, se planteó con la finalidad de conocer las concentraciones plasmáticas de FBN en pacientes pediátricos sanos por grupos de edad.

MATERIAL Y METODOS.

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Pediatría. Se seleccionó la población de pacientes programados para cirugía menor ambulatoria y que requieran determinaciones sanguíneas preoperatorias. Se incluyeron 95 pacientes consecutivos, mayores de 1 mes, sin enfermedades crónicas y sin historia de procesos infecciosos recientes, en quienes sus padres aceptaran participar voluntariamente y mediante consentimiento por escrito. El protocolo fue aprobado por los comités de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Pediatría. Se determinó la edad según fecha de nacimiento, peso desnudo, talla recumbente en menores de 4 años y en posición de pie en mayores de esa edad. Se calculó el índice peso para talla de acuerdo a los reportados por NCHS. Se determinó la concentración de FBN plasmática por nefelometría según técnica antes descrita (38), ALB plasmática por análisis enzimático (Bhering). Para la determinación de la FBN se tomó 4ml de sangre en tubos de plástico conteniendo citrato sódico como inhibidor de proteasas y alfa 1 antitripsina 0.2ml, con concentración de 3.8%/40ml con el objeto de evitar la degradación de la FBN. Los pacientes fueron clasificados por grupos de edad. El análisis estadístico se efectuó en computadora personal con disco duro con el programa EPI5 de la Organización Mundial de la Salud. Inicialmente se efectuó un análisis descriptivo mediante determinación de medias y desviación estándar y la comparación de grupos mediante análisis de varianza. Se consideró una diferencia significativa < 0.05 .

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA.**

RESULTADOS.

Este es el primer estudio en la literatura nacional que reporta los niveles de FBN plasmática en pacientes pediátricos por grupos de edad. Su principal objetivo es determinar los niveles de esta glucoproteína en una población pediátrica externa sin patología infecciosa o estado de enfermedad crítica y que pudiera servir de referencia como una población pediátrica normal. Se estudiaron 95 pacientes, 50 masculinos y 45 femeninos. Los niveles de FBN fue ($\bar{x} \pm D.S.$) 270.9 ± 97.7 cifra que comparada con la encontrada por nosotros en adultos 483 ± 230 (38), es significativamente inferior ($p < 0.01$). No existió diferencias de las concentraciones entre hombres (273 ± 90) y mujeres (268 ± 106) ($p = 0.52$). Los niveles de FBN por grupos de edad pediátricos, el estado nutricional según Índice peso/talla y albúmina plasmática se presenta en la tabla 1.

La FBN mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad ($p < 0.01$), siendo inferiores en los menores de 6 meses de edad, elevándose paulatinamente en edades posteriores. El Índice Z peso/talla fue normal y similar por grupos de edad. La ALB plasmática, de forma similar a la FBN fue diferente por grupos de edad ($p < 0.01$). 7 pacientes tuvieron niveles de albúmina inferior a 3 mg%; La concentración de FBN en estos 7 pacientes fue de 201 ± 61 lo cual es significativamente inferior ($p 0.04$) al resto de la población estudiada. Al correlacionar niveles de albúmina con FBN se encontró una $r=0.23$ $f = 5.14$ ($p < .05$) Gráfica 1.

DISCUSION.

Este estudio es el primero en reportar las concentraciones de FBN plasmática en una población pediátrica de la ciudad de México, que puedan servir de referencia como una población "normal". Los niveles de FBN plasmática son conocidamente superiores de las concentraciones séricas, ya que en el proceso de formación del coágulo diferentes cantidades de FBN se unen a la fibrina en el proceso de formación del coágulo. Consistente con otros informes en el presente estudio se muestra que la FBN plasmática es significativamente menor en la población pediátrica en comparación con los adultos ($p < 0.01$). Resulta de interés que en esta población estudiada no existió diferencias atribuibles al sexo, a diferencia de la población de adultos varones en quienes la concentración es superior al de mujeres adultas, lo cual se atribuye a influencias hormonales y el hecho de no observarse diferencias por sexo en los niños confirma esta hipótesis. En el análisis de los niveles de FBN por grupos de edad pediátricos, llama la atención la diferencia estadísticamente significativa encontrada entre los grupos, la cual es atribuible a las concentraciones inferiores de los menores de 6 meses sin que parezca existir ninguna condición reconocida que pudiera modificar la síntesis o el metabolismo de esta glucoproteína en este grupo de edad; representando el 72% de las cifras de otras edades pediátricas, lo cual es similar a lo informado por Valleta y cols (37). Estudios in vivo en animales muestran correlación entre las concentraciones de FBN, la función del SRE y la actividad opsonica (39) por lo cual resulta inferible que las modificaciones que han sido reportadas en función de la edad de la opsonización y capacidad de depuración del SRE (40) puedan estar relacionadas a los niveles de FBN. Adicionalmente parece que la FBN es un modulador de la función fagocítica y de la respuesta del huésped a la

infección y puede especularse que la habilidad reducida de los lactantes de 1 a 12 meses de edad frente a un insulto traumático o a daño multiorgánico se debe a los niveles bajos de fibronectina plasmática.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Proctor RA; Fibronectin: A brief overview of its structure function, and physiology. Rev Inf Dis 1987; 9 (supl 4):S 317-21.
2. Saba TM. Physiology and pathophysiology of the reticuloendothelial system. Arch Internal Med 1970;126:1031.
3. Ingham KC, Landwer R, Engel J. Interaction of fibronectin with C1q and collagen: Effects of ionic strength and denaturation of the collagenous component. Eur J Biochem 1985;148:219-24.
4. Sorvillo J, Gigli Y, Pearlstein E. Fibronectin binding to subcomponent C1q: Localization of their respective binding sites. J Biochem 1985;226:207-15.
5. Burns GF, Cosgrove L, Triglia T, Beakk JA, Lopez AF et al. The IIb-IIIa glycoprotein complex that mediates platelet aggregation is directly implicated in leukocyte adhesion. Cell 1986;45:269-80.
6. Yamada KM, Akiyama SK, Hasegawa E et al. Recent advances in research on fibronectin. J Cell Biochem 1985;28:79-97.
7. Julkunen Y, Hautanen A, Keski-Oja. Interaction of viral envelope glycoprotein with fibronectin. Infect Immun 1983;40:876-81.
8. Skerl KG, Calderone RA, Segal E et al. In vitro binding of *Candida albicans* yeast cells to human fibronectin. Can J Microbiol 1984;30:221-7.
9. Proctor RA. The Staphylococcal fibronectin receptor: Evidence for its importance in invasive infections. Rev Infect Dis 1987;9(Suppl):S335-40.

10. Simpson WA, Courtney HS, Ofek Y. Interactions of fibronectin with Streptococci: The role of fibronectin as a receptor for Streptococcus pyogenes. Rev Infect Dis 1987;9(Suppl 4):S351-9.
11. Baughn RE. Role of fibronectin in the pathogenesis of syphilis. Rev Infect Dis 1987;9(Suppl 4):S372-85.
12. Ouassil MA, Cornette. Trypanosoma cruzi: Modulation of parasite-cell interaction by plasma fibronectin. Eur J Immunol 1985;15:1096-1101.
13. Wyler DJ. Fibronectin in parasitic diseases. Rev Infect Dis 1987;9(Suppl 4):S391-9.
14. Wyler DJ, Sypek JP, Mc Donald JA. In vitro parasite-monocyte interactions in human leishmaniasis: Possible role of fibronectin in parasite attachment. Infect Immun 1985;49:305-11.
15. Sorvillo JM. C1q a subunit of the first component of complement, enhances binding of plasma fibronectin to bacteria. Infect Immun 1985;49:664-9.
16. Mosher DF. Fibronectin. Prog Hemost Thromb 1980;5:111-51.
17. Akiyama SK, Yamada KM, Hayashi M. The structure of fibronectin and its role in cellular adhesion. J Supramol struct and cell biochem 1981;16:345-58.
18. Grinnel F. Fibronectin and wound healing. J Cell Biol 1984;26:107-16.
19. Rouslathi E, Engvall E, Hayman EG. Fibronectin: Current concepts of its structure and functions. Coll Relat Res 1981;1:95-128.
20. Godfrey HP, Purohit A. Reversible binding of a guinea-pig lymphokine to gelatin and fibrinogen: Possible relationship of macrophage agglutination factor and fibronectin. Immunology 1982;46:515-26.

21. Bevilacqua MP, Amrani D, Mosesson MW et al. Receptors for cold-insoluble globulin (Plasma fibronectin) on human monocytes. *J Exp Med* 1981;153:42-60.
22. Jarstrand C, Ahlgren T, Berghem L. Fibronectin increases the motility phagocytosis and NBT.reduction granulocytes. *J Clin Lab Immun* 1985;47:629-37.
23. Marino JA, Pensky J, Culp LA et al. Fibronectin mediates chemotactic factor-stimulated neutrophil substrate adhesion. *J Lab Clin Med* 1985;135:2375-9.
24. Hakansson L, Venge P. The combined action of hyaluronic acid and fibronectin stimulates neutrophil migration. *J Immunol* 1985;135:2735-9.
25. Proctor RA, Tector JA, Vann JM et al. Role of fibronectin in human monocytes and macrophage bactericidal activity. *Infect Immun* 1985;47:629-37.
26. Baughn RE, McNeeley MC, Jorizzo JL et al. Characterization of the antigenic determinants and host components in immune complexes from patients with secondary syphilis. *J Immunol* 1986;136:1406-14.
27. Carson S, Lavietes BB, Diamond HS. Factors influencing the incorporation of fibronectin into sinovial fluid cryoprotein. *J Lab Clin Med* 1983;102:722-31.
28. Akiyama SK, Yamada KM. Fibronectin in disease. *Rev Infec Dis* 1987;9(Suppl 4):S360-71.
29. Dyke PM, Forsyth DK. Decrease plasma fibronectin concentrations in preterm infants with septicaemia. *Arch Dis Child* 1993;68:557-560.
30. Gonzalez-Calvin J, Scully MF, Sanger Y et al. Fibronectin in fulminant hepatic failure. *Br Med J* 1982;285:1231-2.
31. Matsuda M, Yamanaka T, Matsuda AT. Distribution of fibronectin in plasma and liver in liver disease. *Clin Chim Acta* 1982;118:191-9.

32. Stathakis EN, Fountas A, Tsianos E. Plasma fibronectin in normal subjects and in various disease states. *J Clin Pathol* 1981;34:504-8.
33. Polin RA. Role of fibronectin in diseases of newborn infants and children. *Rev Infect Dis* 1990;12:(Suppl 4):428-38.
34. Gerdes JS, Yoder MC, Douglas SD et al. Decreased plasma fibronectin in neonatal sepsis. *Pediatrics* 1983;72:877-881.
35. Sandberg LB, Owens AJ, VanReken DE et al. Improvement in plasma protein concentrations with fibronectin treatment in severe malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1990;52:651-656.
36. McCafferty MH, Lepow M, Saba MT et al. Normal fibronectin levels as a function of age in the pediatric population. *Pediatr Res* 1983;17:482-485.
37. Valleta EA, Bonazzi L, Zuanazzi R et al. Plasma fibronectin concentrations in healthy newborns and children. *Eur J Pediatr* 1988;147:68-70.
38. Maulen-Radovan I, Gutiérrez-Castrellon P, Bravo A, Escamilla G. Fibronectina en productos sanguíneos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1994;51:327-330.
39. Blumenstock FA, Weber P, Saba TM et al. Electroimmunoassay of alpha-2-opsonic protein during reticuloendothelial blockade. *Am J Physiol* 1977;R80:232.
40. Graham CW, Saba TM, Lolekha S et al. Deficient serum opsonic activity for macrophagic function in newborn infants. *Proc Soc Exp Biol Med* 1973;143:991-5.

TABLA 1. FIBRONECTINA PLASMÁTICA EN NIÑOS POR GRUPOS DE EDAD ($\bar{x} \pm D.S.$)

	GRUPOS DE EDAD (meses)					p
	1-6 n=10	7-12 n=13	13-36 n=46	37-60 n=21	61 o > n=5	
PESO/TALLA(Z)	0.7±1.0	0.5±1.6	0.1±1.6	-0.3±1.2	-0.1±1.8	0.3
FIBRONECTINA ($\mu\text{g/dl}$)	202±57	216±92	296±108	283±73	273±53	0.01 *
ALBUMINA (g/dl)	3.0±.3	3.6±.4	3.6±.4	3.7±.3	3.4±.4	0.002 *

* DIFERENCIA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA

**FIG. 1 FIBRONECTINA Y ALBUMINA SERICA EN
PACIENTES PEDIATRICOS.**

