



Determinación de los niveles de fibronectina plasmática en el paciente infectado mielosuprimido farmacológicamente

Octavio Martínez

La fibronectina plasmática, glicoproteína opsónica de síntesis hepática, está invariablemente disminuida en la sepsis. Su reposición con crioprecipitado restituye los valores plasmáticos pero no se correlaciona con mejoría de la disfunción orgánica de la sepsis severa. A cinco pacientes con leucemia aguda, mielosuprimidos farmacológicamente y con criterios de infección, se les cuantificó la fibronectina plasmática mediante la técnica de inmunodifusión radial, observándose niveles normales en el curso temprano de su proceso infeccioso. De la descripción de los casos se infiere que los niveles de fibronectina plasmática no disminuyen tempranamente en pacientes leucémicos mielosuprimidos farmacológicamente e infectados, pudiendo tener valor en el diagnóstico de la severidad de la infección.

Introducción

La actual implementación de regímenes quimioterápicos más intensos para el manejo de neoplasias hematológicas con miras a la obtención de mejores resultados en términos de sobrevida total, hace que los pacientes en tratamiento estén cada vez más expuestos a desbalances de sus sistemas de defensa, con alteraciones secundarias de sus proteínas opsónicas, lo que los hace vulnerables a la colonización e invasión bacterianas. Por ello, el esfuerzo que se haga para definir los factores involucrados en estos desajustes humorales, redundará en una mayor comprensión de la inmunidad del huésped inmunocomprometido y en un mejor manejo.

Partiendo del papel que desempeña la fibronectina (Fn) en la homeostasis inmune, es la intención comprender en qué medida esta última se ve afectada cuando a un paciente ya inmunosuprimido por su enfermedad de base, se le somete a protocolos de quimioterapia que deprimen aun más sus defensas, exponiéndolo a complicaciones infecciosas.

Objetivos

Determinar los niveles de Fn plasmática en pacientes leucémicos sometidos a quimioterapia, considerados infectados. Describir posibles cambios de los niveles de Fn plasmática en pacientes leucémicos sometidos a quimioterapia e infectados. Describir factores no causales relacionados con los cambios de los niveles de Fn plasmática en pacientes leucémicos sometidos a quimioterapia e infectados.

Material y métodos

Para el estudio, se considera como paciente infectado aquel con leucemia aguda sometido a quimioterapia, que presenta un recuento de neutrófilos menor de 500/mm³ y con temperatura axilar igual o mayor a 38°C durante tres días consecutivos. Se consideran en el estudio un total de cinco pacientes que cumplieron con la definición anterior, mediante muestreo no probabilístico. A cada paciente se le elaboró un resumen de su historia clínica al final de su hospitalización, consignando sus ni-

Dr. Octavio Martínez: Instructor Asistente, Unidad de Hematología, Universidad Nacional de Colombia.

veles de Fn plasmática y su evolución clínica.

La cuantificación de Fn plasmática se realizó mediante la técnica de inmunodifusión radial con un estuche comercial LC-Partigen-Fibronectin-Behring-R, que contiene antisuero monoespecífico para Fn en una capa de agarosa para uso inmediato, con preservativo a base de sodio ácido (máximo 1 mg/ml), almacenado entre +2 y +8 grados centígrados. La recolección de las muestras se realizó en frascos de vidrio con EDTA. Se sembró 0.02 ml (20µl) de plasma en el nicho para cada paciente; después de tres días se midió el diámetro del halo de difusión. Este diámetro en milímetros, se corresponde en una curva de referencia elaborada con base en patrones de concentración conocidos. Se consideran valores normales de Fn plasmática por esta técnica entre 25 y 40 mg/dL.

El análisis de los datos se realiza en función del tipo de estudio que se ha planeado (descriptivo con muestra no probabilística) sin presumir asociaciones causales entre variables.

Resultados

Se emplearon tres, de un total de diez, de los pozos contenidos en el estuche comercial, para conocer los valores de referencia y elaborar la curva de comparación correspondiente.

Se realizó la determinación de los valores de Fn plasmática a cinco pacientes, a dos de ellos en dos oportunidades. Todos cumplieron con los requisitos de ingreso al estudio.

Descripción de los casos

Caso No. 1. Hombre de 23 años de edad, que ingresa para estu-

dio de pancitopenia, diagnosticada como leucemia aguda no linfocítica M1 y sometido a quimioterapia con doxorubicina, vincristina y metotrexate, sin lograrse remisión, con una primera determinación de Fn plasmática de 24.5 mg/dL; se le realizaron dos intentos subsiguientes de quimioterapia de inducción de remisión, el primero con ciclofosfamida, doxorubicina y el segundo con doxorubicina, prednisona y ciclofosfamida, con intervalos de un mes. Durante el período de aplasia postquimioterapia presentó un cuadro infeccioso a partir de un foco intestinal, manejado inicialmente con cefalosporinas, un aminoglucósido y cloranfenicol; evolucionó tórpida-mente; la nueva determinación de Fn plasmática fue de 24.5 mg/dL. Se manejó con transfusión de granulocitos, crioprecipitado y plaquetas, presentó sangrado a múltiples niveles (digestivo, urinario, piel y mucosas), desarrolló insuficiencia renal aguda y falleció por accidente cerebrovascular hemorrágico.

Caso No. 2. Hombre de 27 años de edad, que ingresa por cuadro de fiebre y escalofrío después de un procedimiento odontológico, con antecedente de haber recibido un gran número de agentes antiinflamatorios no esteroideos. Se documenta neutropenia y el estudio diagnóstico es conclusivo de leucemia aguda no linfocítica M3. Se inicia manejo antibiótico empírico previa toma de hemocultivos y quimioterapia con vincristina, doxorubicina, arabinósido de citosina. Determinación de Fn plasmática: 36.5 mg/dL. Evoluciona presentando un accidente cerebrovascular hemorrágico infratentorial

con neutropenia persistente debida a infiltración leucémica. Se inicia reinducción de la remisión con arabinósido de citosina, doxorubicina y prednisona, con evolución a cuadro neumónico bilateral y sepsis, aislándose *Stafilococcus aureus* en los hemocultivos. Nueva determinación de Fn plasmática: 13.8 mg/dL. Manejo de soporte y evolución que progresivamente lo lleva a la remisión hematológica.

Caso No. 3. Mujer de 30 años de edad que ingresa refiriendo cuadro de tres meses de evolución consistente en astenia, adinamia, vértigo ortostático, fosfenos, palidez mucocutánea progresiva y sudoración profusa nocturna. Aparición espontánea de lesiones equimóticas en superficie corporal, de predominio en extremidades. Ningún antecedente medicamentoso ni tóxico. Al examen físico de ingreso se observan palidez mucocutánea y lesiones equimóticas en los miembros inferiores. El hemograma en el momento del ingreso muestra pancitopenia. Estudio diagnóstico conclusivo de leucemia aguda no linfocítica M2. Esquema de quimioterapia de inducción de la remisión con arabinósido de citosina, doxorubicina, vincristina y prednisona. Durante el curso de su hospitalización surge la sospecha clínica de coagulopatía de consumo secundaria a un estado séptico, a la enfermedad de base, o a ambos. Determinación de Fn plasmática: 32 mg/dL. Manejo de soporte con transfusiones periódicas de glóbulos rojos empaquetados, concentrados plaquetarios, crioprecipitado y antibioticoterapia. Al cabo de 50 días de hospitalización se valora remisión hematológica, considerándose completa.

Caso No. 4. Mujer de 16 años de edad con 20 días de evolución de cuadro de malestar general, petequias, anorexia, astenia, adinamia. Diagnóstico de leucemia aguda no linfóide M4. Quimioterapia de inducción de la remisión con arabinósido de citosina, doxorrubicina y vincristina, presentando pancitopenia severa, criterios de infección con hemocultivos negativos y sin foco aparente. Determinación de Fn plasmática: 28.9 mg/dL. Manejo con antibioticoterapia sistémica, transfusión de granulocitos y crioprecipitado. Recuperación medular con desaparición de la fiebre tras la remisión hematológica completa.

Caso No. 5. Hombre de 23 años de edad, que al ingreso refiere un cuadro de un mes de evolución consistente en vértigo, disnea de esfuerzo y cefalea pulsátil global, anorexia y palidez mucocutánea progresiva. Al examen físico de ingreso se encuentra dolor a la presión del tercio distal del esternón, adenomegalias pequeñas, móviles, indolores en ambos huecos axilares. Estudio diagnóstico conclusivo de leucemia linfóide aguda L1, iniciándose quimioterapia de inducción de la remisión con vincristina, L-asparaginasa, doxorrubicina y prednisona. Determinación de Fn plasmática: 22.7 mg/dL. Evoluciona favorablemente hacia la remisión hematológica.

Discusión y conclusiones

La fibrinectina (Fn) es una glicoproteína dimérica de alto peso molecular presente en forma soluble en la sangre y líquidos tisulares y en forma insoluble multimérica en las membranas basales, matrices extracelulares

y tejido conectivo. La Fn celular es un componente de superficie de muchas células, donde desempeña un papel importante en el movimiento celular, en la adhesión de sustratos y en el mantenimiento de la morfología celular normal (1).

La Fn plasmática interactúa con el factor XIII activado, uniéndolo covalentemente con la fibrina, interactúa además con el fibrinógeno formando un crioprecipitado y también interactúa con otras moléculas de Fn. Se une también con la heparina, con el componente C1q del complemento, con el componente P del amiloide, con el colágeno y se requiere para la interacción de la fibrina y los fibroblastos. El concepto global unificado de estas actividades descritas de la Fn, es que actúa como una proteína adhesiva, activa en múltiples funciones fisiológicas que incluyen formación de la matriz extracelular, migración de fibroblastos, hemostasis, inflamación y cicatrización de heridas (2-4). Sumada su habilidad para incrementar la interacción célula-célula y la adhesión celular a un sustrato, se sugiere que tiene propiedades opsónicas al modular la actividad del sistema fagocítico mononuclear en la depuración de fibrina y de detritus celulares, al incrementar la agregación bacteriana local y su fagocitosis y al facilitar la remoción de productos activos de la coagulación (5). Su síntesis es principalmente hepática como reactante de fase aguda y como en el caso de todos ellos, cualquier clase de agresión sistémica puede aumentar su síntesis, aun en personas desnutridas (5). Las células endoteliales de los lechos vasculares de toda la economía también tie-

nen la capacidad de sintetizar Fn, así como los fibroblastos (5) y los monocitos (6).

En casos de leucemia aguda, la Fn plasmática no se relaciona con la masa tumoral, ni hay evidencia que indique algún efecto de la quimioterapia antileucémica sobre sus niveles plasmáticos. Existe, sin embargo, una buena correlación entre los bajos niveles de Fn plasmática, neutropenia e infección intercurrente en pacientes leucémicos en tratamiento (7), ratificando que la neutropenia es probablemente el factor predisponente más importante de infección en pacientes con cáncer (8, 9).

Dado que de por sí la tasa de catabolismo fraccional de la Fn es rápida, del orden de 4 a 6.27% por hora con más de 100% de catabolismo de Fn en 24 horas, se considera que la deficiencia de esta proteína opsónica se da en bacteremias y sepsis debido fundamentalmente a la disminución de su síntesis; a su vez, proteasas como la plasmina, la tripsina, la elastasa leucocitaria y la trombina clivan la Fn limitando su actividad opsónica e impidiendo su incorporación a los tejidos, con la consecuente alteración del endotelio vascular, cuadro conocido de la sepsis avanzada o de la disfunción orgánica multisistémica (2, 10).

Como regla, el paciente séptico estará depletado de Fn plasmática y a su vez, la depleción de Fn opsónica disminuye la resistencia a la sepsis. Así que la defensa del huésped contra la infección dependerá del mantenimiento de los niveles de Fn opsónica dentro de la normalidad, como resultado de una adecuada elevación de la síntesis hepática como respuesta a la infección

(11-13); la administración de fibronectina en forma de crioprecipitado no influye en el deterioro de la función orgánica en el paciente séptico, ya sea porque se pierde una apreciable cantidad de actividad opsonica durante el proceso de preparación del crioprecipitado o bien, porque sin saberse cuáles son los niveles plasmáticos críticos de fibronectina adecuados para su función opsonica, no se administra la dosis suficiente. Se desconoce igualmente en qué momento del desarrollo de la falla orgánica séptica es más efectiva la suplementación con fibronectina (14, 15).

La normalidad de los valores de Fn plasmática en casi la totalidad de los pacientes en este estudio podría explicarse por lo temprano de su medición en el desarrollo del proceso infeccioso, sin que aún se hubiese establecido una respuesta inflamatoria sistémica; en este contexto, sería de esperar una disminución de sus valores, en relación directa con la gravedad del estado séptico.

La fiebre en el paciente mielosuprimido farmacológicamente es indicativa de infección mas no de sepsis y la determinación de los niveles de Fn plasmática

podría ser un elemento más en la clasificación de la gravedad del estado séptico en estos pacientes.

Summary

Plasma fibronectin, an opsonic glycoprotein of hepatic synthesis, is depressed in sepsis. Its reposition with cryoprecipitate infusion fails to improve organ function in severe sepsis, although the plasma levels return to normal values. Five patients with diagnosis of acute leukemia, neutropenic by the effect of chemotherapy and infected were studied to determine plasma fibronectin levels by radial immunodiffusion test. Early in the evolution of infection in these patients, plasma fibronectin levels were normal and might be depressed in a more profound state of sepsis.

Referencias

1. **Ruoslahti E.** Fibronectin and its receptors. *Ann Rev Biochem* 1988; **57**:375-413.
2. **Pusell BA, Peake PHW, Brown MA, Charlesworth JA.** Human fibronectin metabolism. *J Clin Invest* 1985; **76**: 143-148.
3. **Saba TM, Blumenstock FA, Sham DM, et al.** Reversal of fibronectin and opsonic deficiency in patients. A control study. *Ann Surg* 1984; **199**: 87-96.
4. **Velley TS, Yang JC, Greenburg AG.** Plasma fibronectin response to sepsis: mo-

- bilization or synthesis? *J Trauma* 1984; **24**: 824-829.
5. **Velky TS, Greenburg AG, Yang JC, Forbes S.** Modulators of plasma fibronectin response during sepsis. *Surgery* 1984; **96**: 190-195.
6. **Christensen GC, Simpson WA, Beachey EH et al.** Microbial adherence in infections. In: Mandel GL, Douglas RG, Bennett JE. Principles and Practice of Infectious Disease. 2nd Ed. *Wiley Medical Publ*, 1985: **6**:23.
7. **Bougleton BJ, Simpson A.** Plasma fibronectin in acute leukaemia. *Br J Haematol* 1982; **51**: 487-491.
8. **Chanock S.** Evolving risk factors for infections complications of cancer therapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; **7**: 771-793.
9. Buchanan GR. Approach to treatment of the febrile cancer patient with low-risk neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; **7**: 919-935.
10. **Saba TM, Blumenstock FA, Shah DM, et al.** Reversal of opsonic deficiency in surgical trauma and burn patients by infusion of purified human plasma fibronectin. Correlation with experimental observations. *Am J Med* 1986; **80**: 229-240.
11. **Lanser ME, Saba TM.** Opsonic fibronectin deficiency and sepsis. Cause or effect? *Ann Surg* 1982; **195**: 340-345.
12. **Scovill WA, Saba TM, Blumenstock FA, Bernard H, Powers SR.** Opsonic Alfa 2 surface binding glycoprotein therapy during sepsis. *Ann Surg* 1978; **188**: 521-529.
13. Saba TM, Niehaus GD, Scovill WA, et al. Lung vascular permeability after reversal of fibronectin deficiency in septic sheep. *Ann Surg* 1983; **198**: 654-662.
14. **Stevens LE, Clemmer TP, Laub RM, Miya F, Robbins LaM.** Fibronectin in severe sepsis. *Surg Gynecol-Obst* 1986; **162**: 222-228.
15. **Hesselvik F, Brodin B, Carlsson C, et al.** Cryoprecipitate infusion fails to improve organ function in septic shock. *Crit Care Med* 1987; **15**: 475-483.