

## Concentraciones plasmáticas de fibronectina, prealbúmina y proteína transportadora de retinol en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis y en pacientes con trasplante renal funcional

J. Joven \*, E. Espinel \*\*

### Resumen

Se han determinado las concentraciones plasmáticas de fibronectina, prealbúmina y proteína transportadora de retinol en 15 pacientes varones con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, en 15 pacientes portadores de un trasplante renal y en 15 varones controles. La concentración plasmática media de fibronectina no varió significativamente en los grupos considerados. Las concentraciones plasmáticas de prealbúmina y proteína transportadora de retinol estaban significativamente elevadas en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis. Los valores plasmáticos de proteína transportadora de retinol permanecieron elevados en pacientes con trasplante renal. A diferencia de otros resultados publicados, la curación retardada de las heridas que se observa en estos pacientes, no parece explicarse por la presencia de niveles reducidos de fibronectina. Se sugiere también que la proteína transportadora de retinol no es un buen índice de malnutrición en pacientes trasplantados.

### Fibronectin, prealbumin, and retinol binding protein levels in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis and in patients after successful renal transplant

Plasma fibronectin, prealbumin and retinol binding protein concentrations were determined in 15 male patients with chronic renal failure on hemodialysis, 15 kidney-transplanted patients and in 15 male controls. The mean plasma fibronectin concentrations didn't vary significantly in the groups considered. Prealbumin and retinol binding protein, both were significantly raised in patients with chronic renal failure on hemodialysis. Retinol binding protein concentrations remained elevated in kidney transplanted patients. In contrast to previously reported results, delayed wound healing seen in these patients is not a result of reduced plasma fibronectin. It is also noted that retinol binding protein is not a good malnutrition index in kidney transplanted patients.

Servicios de Bioquímica Clínica \* y Nefrología \*\* del Hospital General Valle de Hebrón. Barcelona.

### Introducción

La fibronectina (FN) es una glicoproteína de peso molecular de aproximadamente 440.000 daltons, compuesta de dos subunidades idénticas unidas por puentes disulfuro (1). Se distinguen dos formas: una soluble, que se encuentra en el plasma y otros líquidos corporales, y otra insoluble, que se detecta en numerosos tejidos (2-5). La FN se sintetiza en numerosos tipos de células, singularmente en las células glomerulares (2, 6), habiéndose objetivado en dichas células un aumento de producción de FN en algunas enfermedades renales (7). Se cree que la FN juega un papel importante como mediador en la fagocitosis de diferentes partículas por parte del sistema mononuclear fagocítico, actuando como opsonina (8), y recientemente se ha descrito su participación en los mecanismos de reparación tisular (9).

Los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis o tratados mediante trasplante renal tienen una susceptibilidad aumentada a las infecciones y una lenta cicatrización de las heridas (10). Hemos determinado las concentraciones plasmáticas de FN en estos pacientes, con el fin de conocer si variaciones plasmáticas de esta glicoproteína colaboran en la predisposición a las infecciones que se observa en estas situaciones.

Aunque debido a su gran peso molecular y su relativamente larga vida media, la FN parece no estar influida por el proceso de diálisis, las concentraciones plasmáticas de esta proteína varían en función de múltiples factores antropométricos (11-14). Por ello, y porque es muy

frecuente hallar en estos pacientes defectos en la nutrición, incluimos en el estudio la dosificación simultánea de dos proteínas: prealbúmina (PA) y proteína transportadora de retinol (PTR), que son independientes de dichos factores (15) y que se han utilizado como parámetros para evaluar el estado de nutrición (16).

### Material y métodos

El grupo de pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis (IRC-HD) consistió en 15 varones, de edades comprendidas entre 30 y 51 años, que habían recibido hemodiálisis tres veces a la semana durante 14-53 meses ( $30 \pm 17$ , media  $\pm$  DS). No tomaban ninguna medicación excepto preparados multivitamínicos (excluyendo la vitamina A), carbonato de calcio, hidróxido de aluminio y/o hierro. El grupo de pacientes con homoinjerto renal funcionante lo formaron 15 varones, de edades comprendidas entre 27 y 50 años, y que previamente al trasplante habían estado en un programa de diálisis durante 12-60 meses ( $32 \pm 20$ , media  $\pm$  DS). Recibían tratamiento inmunosupresor, consistente en prednisona (10-20 mg/día) y azatioprina (2,5-3,0 mg/kg/día), y no presentaban en el momento del estudio síntomas de rechazo.

Ambos grupos recibían una dieta normocalórica (con al menos 60 g de proteínas) y, en el caso de los pacientes en hemodiálisis, con restricción de sodio. Se excluyeron del estudio los pacientes con diabetes mellitus, abuso de alcohol, síndrome nefrótico, hepatopatías, enfermedades sistémicas, así como otras alteraciones metabólicas o endocrinas.

El grupo control estaba formado por 15 varones voluntarios sanos, personal del hospital, con edades comprendidas entre 27 y 50 años, que no presentaban sobrepeso.

Las muestras se recogieron en ayunas; en los

pacientes en hemodiálisis, el día después de una sesión para evitar interferencias con la heparinización del paciente. El plasma se obtuvo al centrifugar las muestras de sangre en tubos de vidrio en presencia de EDTA, a 1.600 g durante 20 minutos a temperatura ambiente. Éste fue almacenado en tubos de vidrio y congelado a  $-25^{\circ}\text{C}$  hasta el momento del análisis. La determinación de FN, PA y PTR se realizó mediante placas comercializadas de inmunodifusión radial simple (Behringwerke, Marburg, RFA). En el caso de la FN, todas las muestras fueron procesadas también mediante un método inmunoturbidimétrico (Cappel). La diferencia entre medias se valoró con la prueba de la *t* de Student. Los coeficientes de correlación se obtuvieron mediante análisis de regresión lineal.

### Resultados

La correlación entre los dos métodos de determinación de la FN plasmática fue buena ( $r = 0,853$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 45$ ), aunque, de acuerdo con resultados previos (13, 17), los valores obtenidos con el método turbidimétrico fueron constantemente más bajos. Los resultados del estudio son los obtenidos por el método de inmunodifusión radial simple por ser una técnica más ampliamente utilizada y de menor dificultad práctica. El rango de valores obtenidos para los sujetos normales fue de 240-484 mg/l. Las medias de las concentraciones plasmáticas de FN, PA y PTR se muestran en la tabla I. Los valores de FN no se correlacionaron significativamente con los de los otros dos parámetros en ninguno de los grupos, mientras que la correlación entre PA y PTR fue positiva y estadísticamente significativa en los tres grupos considerados (Control:  $r = 0,564$ ;  $p < 0,05$ . IRC-HD:  $r = 0,761$ ;  $p < 0,0001$ . Trasplante renal:  $r = 0,559$ ;  $p < 0,05$ ).

TABLA I

Concentraciones plasmáticas de fibronectina (FN), prealbúmina (PA) y proteína transportadora de retinol (PTR) en el grupo control, en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis (IRC-HD) y en pacientes con trasplante renal funcionante.  
( $n = 15$ ; media  $\pm$  DS)

|             | Control        | IRC-HD                       | Trasplante renal          |
|-------------|----------------|------------------------------|---------------------------|
| FN (mg/l)   | 314 $\pm$ 62   | 355 $\pm$ 71                 | 304 $\pm$ 67              |
| PA (mg/dl)  | 30,9 $\pm$ 5,7 | 40,2 $\pm$ 7,3 <sup>ab</sup> | 30,7 $\pm$ 8,3            |
| PTR (mg/dl) | 5,5 $\pm$ 1,1  | 23 $\pm$ 2,9 <sup>cd</sup>   | 10 $\pm$ 5,4 <sup>a</sup> |

a:  $p < 0,001$ , con respecto al grupo control.

b:  $p < 0,005$ , con respecto al grupo de trasplante renal.

c:  $p < 0,0001$ , con respecto al grupo control.

d:  $p < 0,0001$ , con respecto al grupo de trasplante renal.

## Discusión

En los últimos años, se pensó que la concentración plasmática de FN podría representar un buen «marcador» de algunas enfermedades, fundamentalmente el cáncer (18-22). Se han descrito concentraciones plasmáticas de FN descendidas en pacientes con shock (23), quemaduras (24), insuficiencia hepática (17, 25) y sepsis (26). Por el contrario, se encuentran niveles plasmáticos elevados de FN en enfermedades reumáticas y autoinmunes (27, 28).

Se ha observado que las concentraciones plasmáticas de esta glicoproteína vienen determinadas por numerosos factores no relacionados con la enfermedad (edad, sexo, peso corporal, obtención del plasma, almacenamiento, métodos de análisis, etc.) (11-14). Nuestros resultados, de acuerdo con otros previos, indican que el rango de valores normales de FN plasmática es muy amplio y que varían significativamente según el método de determinación utilizado. Por todo ello, la dosificación de FN en plasma parece tener un escaso poder para servir de «marcador» en una determinada patología.

A pesar de que las concentraciones plasmáticas de FN han sido estudiadas en numerosas situaciones clínicas, se han publicado escasos resultados en los pacientes objeto de nuestro estudio (29, 30). En nuestros pacientes con IRC-HD, las concentraciones plasmáticas de FN no se diferenciaron significativamente de las obtenidas en el grupo control. Por el contrario, Eriksen y cols. (29) han descrito hipofibronectinemia en estos pacientes. Esta diferencia podría explicarse por el hecho de que nosotros recogimos las muestras 24-32 horas después de una sesión de diálisis y por lo tanto libres de heparina; en el estudio de Eriksen y cols. (29), las muestras se recogieron inmediatamente después de la diálisis, por lo que podría haber tenido lugar una precipitación de FN por parte de la heparina (31). Tampoco se encontraron diferencias significativas, con respecto al grupo control, en los pacientes con trasplante renal que se encontraban asintomáticos y sin signo alguno de rechazo. Algunos resultados comunicados en la literatura (30) sugieren que la FN podría ser un marcador precoz del rechazo agudo.

En las tres proteínas estudiadas, se observa una tendencia a obtener valores más elevados en los pacientes con IRC-HD, lo cual sugiere, ya que las modificaciones de volumen son poco probables, una disminución en su excreción o catabolismo renales.

Son pocos los datos reseñados en la literatura sobre las concentraciones plasmáticas de PTR en pacientes con IRC-HD, habiéndose descrito niveles elevados tanto de vitamina A como

de su proteína transportadora en estos pacientes (32-35). Entre las concentraciones plasmáticas de PTR y las de vitamina A, existe una correlación positiva muy notable, por lo que nuestros datos indicarían de forma indirecta la presencia de hipervitaminosis A en pacientes con IRC-HD (35). No conocemos datos de la literatura en pacientes con trasplante renal; sin embargo, nuestros resultados sugerirían que el trasplante renal no logra corregir totalmente la situación de hiperretinolemia que se observa en pacientes con IRC-HD.

Si bien se ha sugerido que la PA y la PTR son parámetros adecuados en el diagnóstico de malnutrición (16, 36, 37) ello no sería aplicable en pacientes con IRC-HD. La PTR, que probablemente circula unida a la PA, se filtra normalmente a través del glomérulo renal, siendo reabsorbida por las células de los túbulos proximales, donde posiblemente son metabolizadas (16). Nuestros resultados sugieren que la dosificación de PA conservaría su valor diagnóstico de malnutrición en pacientes con trasplante renal, mientras que la de PTR lo perdería en este grupo de pacientes.

## Agradecimiento:

A M.<sup>a</sup>J. Rodrigo, S. Schwartz, M. Vilardell y cols. y a A. Olmos y cols., por su apoyo y colaboración en la realización de este trabajo.

## Bibliografía

1. Yamada, M. M.; Olden, K.: Fibronectins — adhesive glycoproteins on cell surface and blood. *Nature*, 275: 179-184, 1978.
2. Stenman, S.; Vaheri, A.: Distribution of a major connective tissue protein, fibronectin, in normal human tissues. *J. Exp. Med.*, 147: 1.054-1.064, 1978.
3. Ruoslahti, E.; Engvall, E.; Hayman, E. G.: Fibronectin: current concepts of its structure and functions. *Collagen Res.*, 1: 95-128, 1981.
4. Kuusela, P.; Vaheri, A.; Palo, J.; Ruoslahti, E.: Demonstration of fibronectin in human cerebrospinal fluid. *J. Lab. Clin. Med.*, 92: 595-601, 1978.
5. Pearlstein, E.; Gold, L.; García-Parso, A.: Fibronectin: a review of its structure and biological activity. *Mol. Cell. Biochem.*, 29: 103-128, 1980.
6. Obeley, T. D.; Mosher, D. F.; Miller, M.: Localization of fibronectin within the renal glomerulus and its production by cultured glomerule cells. *Am. J. Path.*, 96: 651-660, 1979.
7. Dixon, A. J.; Burns, J.; Dunnill, M. S.; McGee, J. O.: Distribution of fibronectin in normal and diseased human kidneys. *J. Clin. Pathol.*, 33: 1.021-1.025, 1980.
8. Saba, T. M.; Jaffe, E.: Plasma fibronectin (opsonic glycoprotein): its synthesis by vascular endothelial cells and role in cardio-pulmonary integrity after trauma as related to reticulo-endothelial function. *Am. J. Med.*, 68: 577-594, 1980.

9. Grinnell, F.; Billingham, R. E.; Burgess, L.: Distribution of fibronectin during wound healing in vivo. *J. Invest. Dermatol.*, 76: 181-189, 1981.
10. Brenner, B. M.; Rector, F. C., Jr. (eds.): *The Kidney* (2.<sup>a</sup> ed.). Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1981.
11. Eriksen, H. O.; Clemmensen, I.; Hansem, M. S.; Ibsen, K. K.: Plasma fibronectin concentration in normal subjects. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 42, 291-295, 1982.
12. Dejgaard, A.; Andersen, T.; Christoffersen, P.; Clemmensen, I.; Gluud, C.: Plasma fibronectin concentrations in morbidly obese patients. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 44: 207-210, 1984.
13. Bowen, M.; Muller, T.: Influence of sample preparation on estimates of blood fibronectin concentration. *J. Clin. Pathol.*, 36: 233-235, 1983.
14. Scott, R. L.; Sohmer, P. R.; McDonald M. B.: The effect of starvation and repletion on plasma fibronectin in man. *JAMA*, 248: 2.025-2.027, 1982.
15. Golden, M. H.: Transport proteins as indices of protein status. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1.159-1.165, 1982.
16. Ingenbleek, Y.; Van den Shrieck, H. G.; De Nayer, P.; De Visscher, M.: Albumin, transferrin, and the thyroxine binding prealbumin/retinol binding protein complex in assessment of malnutrition. *Clin. Chim. Acta*, 63: 61-67, 1975.
17. González-Calvin, J., Scully, M. F.; Sanger, Y. et al.: Fibronectin in fulminant hepatic failure. *Br. Med. J.*, 285: 1.231-1.232, 1982.
18. Zardi, L.; Ceconi, G.; Barbieri, O.; Carnemolla, B.; Picca, M.; Santi, L.: Concentration of fibronectin in plasma of tumor bearing mice and synthesis by Ehrlich ascites tumor cells. *Cancer Res.*, 39: 3.374-3.379, 1979.
19. Choate, J. J.; Mosher, D. F.: Fibronectin concentration in plasma of patients with breast cancer, colon cancer and acute leukemia. *Cancer*, 51: 1.142-1.147, 1983.
20. Bruhn, H. D.; Heimbürger, N.: Factor VIII related antigen and cold insoluble globulin in leukemias and carcinomas. *Haemostasis*, 5: 189-192, 1976.
21. Stenman, S.; Vaheri, A.: Fibronectin in human solid tumors. *Int. J. Cancer*, 27: 427-435, 1981.
22. Vaheri, A.; Mosher, D. F.: High molecular weight, cell surface associated glycoprotein (fibronectin) lost in malignant transformation. *Biochim. Biophys. Acta*, 516: 1-25, 1978.
23. Saba, T. M.; Albert, W. H.; Blumenstock, F. A.; Evanea, G.; Staehler, F.; Cho, E.: Evaluation of a rapid immunoturbidimetric assay for opsonic fibronectin in surgical and trauma patients. *J. Lab. Clin. Med.*, 98: 482-491, 1981.
24. Goldman, A. S.; Rudloff, H. B.; McNamee, R.; Loose, L. D.; Diluzio, N. R.: Deficiency of plasma humoral recognition factor activity following burn injury. *J. Reticuloendothel. Soc.*, 15: 193-197, 1973.
25. Matsuda, M.; Yamanaka, T.; Matsuda, A.: Distribution of fibronectin in plasma and liver in liver diseases. *Clin. Chim. Acta*, 118: 191-199, 1982.
26. Scovill, W. A.; Saba, T. M.; Blumenstock, F. A.; Bernard, H.; Powers, S. R.: Opsonic alpha<sub>2</sub> surface binding glycoprotein therapy during sepsis. *Ann. Surg.*, 188: 521-529, 1978.
27. Clemmensen, I.; Andersen, R. B.: Different molecular forms of fibronectin in rheumatoid synovial fluid. *Arthritis Rheum.*, 25: 25-31, 1982.
28. Parenti, D.; Carsons, S. E.; Lavietes, B. B.; Diamond, H. S.; Steinman, C. R.: Fibronectin, a DNA binding protein, is elevated in systemic lupus erythematosus (abstr.). *Arthritis Rheum.* 25 (supl.): S41, 1982.
29. Eriksen, H. O.; Tranebjaerg, L.; Clemmensen, I.; Kjersem, H.; Skjoldby, O.: Plasma fibronectin concentration in patients with chronic renal failure and treated with haemodialysis. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 43: 723-726, 1983.
30. Eriksen, H. O.; Skjoldby, O.; Kjersem, H.; Selmer, J.; Tranebjaerg, L.; Clemmensen, I.: Plasma and urine fibronectin concentration in kidney transplanted patients. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 44: 135-142, 1984.
31. Mosesson, M. W.; Amrami, D. L.: The structure and biologic activities of plasma fibronectin. *Blood*, 56: 145-158, 1980.
32. Gotloib, L.; Sklan, D.; Mines, M.: Hemodialysis. Effect on plasma levels of vitamin A and carotenoid. *JAMA*, 239: 751, 1978.
33. Werb, R.; Clark, W. F.; Lindsay, R. M.; Jones, E. O.; Linton, A. L.: Serum vitamin A levels and associated abnormalities, in patients on regular dialysis treatment. *Clin. Nephrol.*, 12: 63-68, 1979.
34. Yatzidis, H.; Digenis, P.; Fountas, P.: Hypervitaminosis A accompanying advanced chronic renal failure. *Br. Med. J.*, ii: 352-353, 1975.
35. Stewart, W. K.; Fleming, L. W.: Plasma retinol and retinol binding protein concentrations in patients on maintenance haemodialysis with and without vitamin A supplements. *Nephron*, 30: 15-21, 1982.
36. Shetty, P. S.; Watrasiewicz, K. E.; Jung, R. T.; James, W. P.: Rapid turnover transport proteins: an index of subclinical protein-energy malnutrition. *Lancet*, ii: 230-232, 1979.
37. Casas, J.; Castellote, C.; Sitges, A.; Jaurrieta, E.; Barberá, G.: Niveles séricos de prealbúmina, transferrina y proteína transportadora de retinol en enfermos sometidos a nutrición parenteral. *Biométrica*, 2: 63-68, 1980.