

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

FIBRONECTINA Y CELULA DE KUPFFER
SU ESTUDIO EN ENFERMEDADES DEL HIGADO

MARIA DEL CARMEN MUÑOZ VILLAFRANCA

GRANADA, JUNIO 1987.

DEDICATORIA

A mis padres, Fidel y Rosario.

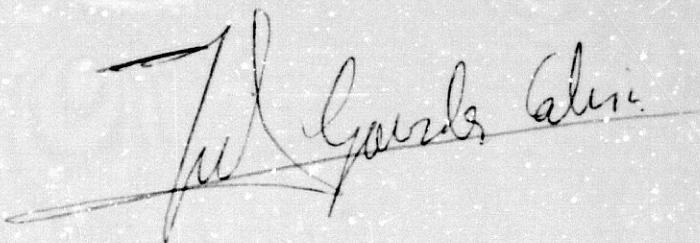
AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento para aquellos Servicios, Entidades y especialmente para el equipo humano: personal facultativo, de laboratorio, delineación, enfermería, mecanografía y pacientes, que han intervenido y facilitado la realización de este estudio.

D. JORGE LUIS GONZALEZ CALVIN; PROFESOR AYUDANTE
DE LA CATEDRA DE PATOLOGIA Y CLINICA MEDICA II DE
LA FACULTAD DE MEDICINA DE GRANADA.

CERTIFICA:

Que M^a del Carmen Muñoz Villafranca ha
realizado personalmente y bajo mi dirección
el trabajo de investigación de la Tesis
Doctoral: "Fibronectina y célula de Kupffer.
Su estudio en enfermedades del hígado",
que ha concluido con todo aprovechamiento
habiendo sido revisada la presente, y
estando conforme con su presentación para ser
juzgada.



Granada 9 de Junio de 1987.

D. JUAN FRANCISCO PEÑA ANGULO, PROFESOR TITULAR DE
PATOLOGIA Y CLINICA MEDICAS DE LA FACULTAD DE MEDICINA
DE GRANADA

CERTIFICO:

Que M^a del Carmen Muñoz Villafranca, ha
realizado personalmente y bajo mi dirección
el trabajo de investigación de la tesis
doctoral: "Fibronectina y célula de Kupffer.

Su estudio en enfermedades del hígado",
que ha concluido con todo aprovechamiento,
habiendo el que suscribe revisado la presente
Tesis, y estando conforme con su presentación
para ser juzgada.

Juan F. Peña

Granada, 9 de Junio de 1987.

- INDICE -

INTRODUCCION	1
PÁRTE TEORICA	3
Estudio del S.R.E.	
1) Historia.....	3
2) Origen y distribución anatómica.....	4
3) La Célula de Kupffer.....	5
3.1.) Localización.....	5
3.2.) Cinética Celular	7
3.3.) Funciones:	7
3.3.1) Fagocitaria	
3.3.2) Depuración de endotoxinas	
3.3.3) Otras funciones	
4) Factores que intervención en la función del S.R.E.....	11
4.1.) Flujo sanguíneo.....	11
4.2.) Capacidad funcional del S.R.E..	13
4.3.) Características de las particu- las.....	14
4.4.) Especies animales.....	17
4.5.) Opsoninas	18
5) La función del S.R.E. en diferentes si- tuaciones patológicas.....	20
Anticuerpos frente a Endotoxinas y E-Coli.	
1) Naturaleza y determinación de las endo- toxinas	28

2) Anticuerpos frente a E-Coli.....	29
-------------------------------------	----

Fibronectina

1) Sinonimia.....	34
2) Historia	34
3) Naturaleza	35
4) Origen	38
5) Distribución	39
6) Funciones	40
6.1.) Papel en la función del S.R.E....	40
6.2.) Funciones celulares	43
6.3.) En la curación de heridas.....	42
6.4.) En la coagulación.....	44
6.5.) Unión a macromoléculas.....	45
7) F _N en diferentes situaciones clínicas..	46
7.1.) Enfermedades del hígado.....	46
7.1.1) Cirrosis	
7.1.2) Hepatitis Agudas	
7.1.3) Hepatitis Crónicas	
7.1.4) Esteatosis	
7.1.5) Colestasis	
7.2.) Neoplasias	51
7.3.) Otras situaciones clínicas	54
7.3.1) Cirugía y sepsis	
7.3.2) Quemados	
7.3.3) Coagulación Intravascular Di	

2) Anticuerpos frente a E-Coli.....	29
-------------------------------------	----

Fibronectina

1) Sinonimia.....	34
2) Historia	34
3) Naturaleza	35
4) Origen	38
5) Distribución	39
6) Funciones	40
6.1.) Papel en la función del S.R.E....	40
6.2.) Funciones celulares	43
6.3.) En la curación de heridas.....	44
6.4.) En la coagulación.....	44
6.5.) Unión a macromoléculas.....	45
7) F _N en diferentes situaciones clínicas..	46
7.1.) Enfermedades del hígado.....	46
7.1.1) Cirrosis	
7.1.2) Hepatitis Agudas	
7.1.3) Hepatitis Crónicas	
7.1.4) Esteatosis	
7.1.5) Coiestasis	
7.2.) Neoplasias	51
7.3.) Otras situaciones clínicas	54
7.3.1) Cirugía y sepsis	
7.3.2) Quemados	
7.3.3) Coagulación Intravascular Di	

seminada

7.3.4) Malnutrición

Antitrombina-III:

1) Concepto	63
2) AT-III y Hepatopatias	64
3) AT-III y otras situaciones patológicas..	67
PROPOSITOS.....	69
MATERIAL Y METODOS.....	71

Características y distribución del material

Métodos

1) Determinación de F _N	83
2) Determinación de AT-III	84
3) Determinación Ac. E-Coli.....	85
4) Determinación actividad funcional S.R.E. (Célula de Kupffer).....	87
5) Valoración gammagráfica hepática	92
6) Método Estadístico.....	94
7) Otros Métodos	105

Resultados

1) Interpretación de los Resultados.....	106
1.1.) Grupo de sujetos Controles.....	106
1.2.) Grupo de Cirróticos.....	108
1.2.1) Cirrosis Compensadas	

1.3.2.) Cirrosis Descompensadas	
1.3.) Grupo de Hepatitis Crónicas.....	113
1.4.) Grupo de Hepatitis Agudas	114
1.5.) Grupo de Hepatopatias Alcohóli-	
cas No Cirróticas	116
1.6.) Grupo de pacientes con Neopla-	
sias	117
1.7.) Grupo de pacientes con colestá-	
sis	118
1.8.) Grupo de pacientes Intervenidos.	119
1.9.) Determinación de F _N en líquido	
Ascítico	120
2) Lectura de las tablas.....	122
3) Tablas.....	
3.1.) Tablas, datos clínicos y experi-	
mentales	127
3.2.) Tablas, valores medios	172
4) Gráficas	186
DISCUSION	216
CONCLUSIONES	234
BIBLIOGRAFIA	237

I N T R O D U C C I O N

Desde que Metchnikoff (1882) describió el proceso de fagocitosis de partículas extrañas, se viene aceptando que la función del Sistema Reticulo-entotelial (S.R.E.) y, por tanto, de la célula de Kupffer, es uno de los factores fundamentales que interviene en la defensa del individuo, que actúa extrayendo de la circulación sanguínea microorganismos, partículas extrañas y células propias degeneradas.

La importancia que esta función depuradora tiene en diferentes circunstancias, como son pacientes sometidos a traumas quirúrgicos, sepsis, shock y enfermedades malignas, ha sido ampliamente debatida (Saba, 1970).

Por otro lado, se ha sugerido que el déficit de esta función fagocitaria puede jugar un papel en la patogenia, curso y complicaciones de diversas enfermedades hepáticas a través del "fenómeno de escape", que permitiría el paso a la circulación sistémica de endotoxinas y otras sustancias procedentes del sistema portal (Caridis y cols, 1972).

En este sentido, se ha descrito en algunos pacientes cirróticos un déficit funcional del S.R.E., habiéndose sugerido que este podría ser uno de los

factores determinantes de la mayor susceptibilidad de estos individuos para presentar infecciones y otros tipos de complicaciones, como son insuficiencia renal funcional, y encefalopatía hepática. (De Nardo y cols , 1976).

En la actualidad, se conoce que entre los factores que intervienen en la función del S.R.E., se encuentra una opsonina plasmática, denominada Fibronectina (Saba y cols , 1969), cuya misión sería la de permitir la unión de partículas extrañas a las células fagocitarias. Sin embargo, la importancia y el papel de dicha proteína opsónica queda aún por aclarar.

En el presente trabajo, pretendemos exponer, en una primera parte teórica, los conocimientos actuales sobre la función del S.R.E., el papel de la opsonina plasmática, fibronectina, juega en esta función y el significado de los títulos séricos de E-Coli en condiciones normales y distintas situaciones patológicas. A continuación, daremos cuenta de los resultados en nuestra investigación.

P A R T E T E O R I C A

ESTUDIO DEL SISTEMA RETICULO-ENDOTELIAL

1) Historia:

Metchnikoff, en 1882, fue el primero en sugerir la importancia que la ingestión de partículas extrañas, por parte de algunas células jugaba en el proceso inmune.

Estos hallazgos dieron lugar a la teoría de la fagocitosis, palabra de origen griego que significa "célula devoradora" (Metchnikoff en 1887).

Algunos años más tarde, Ribbert demostró que ciertos coloides teñidos e inyectados intravenosamente a animales de experimentación, quedaban almacenadas en algunas células del hígado, bazo y médula ósea (Ribbert en 1904).

Posteriormente, Aschoff en 1924, introdujo el término "Sistema Reticulo-entotelial" (S.R.E.), para denominar al conjunto de células de origen mesenquimatoso que forman un sistema difuso de macrófagos mononucleares en el que se incluiría tanto a los macrófagos fijos como a los móviles, pero no a los leucocitos polinucleares o microfagos.

Más tarde, se pudo comprobar, que la denominación genérica de S.R.E. no sólo debía incluir a

los macrófagos, sino tambien a fibroblastos, células endoteliales y reticulares, cuyo origen y función es bien distinto. (Van Furth y cols., 1972).

Ante esto, se pensó que sería más adecuada la denominación "Sistema Fagocitario Mononuclear" para designar a este conjunto de células originadas en la médula ósea, cuya principal función es la fagocitosis de partículas extrañas (Van Furth y cols., 1972).

En la actualidad, se utiliza preferentemente el término S.R.E., por estar más difundido en la literatura médica y haber quedado sancionado por el uso.

2) Origen y distribución anatómica del S.R.E.:

El S.R.E. se encuentra ampliamente distribuido en el organismo. Según la teoría del Sistema Fagocitario Mononuclear de Van Furth (Van Furth y cols., 1972, sus células se originan en la médula ósea a partir de un progenitor común con la serie granulocítica, que, después de sufrir varias divisiones, se transforma en monocito y pasa a sangre periférica, donde permanece por un tiempo de 12-32 horas. Posteriormente, el monocito puede llegar a los tejidos, donde se transforma en macrófago, y, como tal, puede permanecer durante meses

o años (Lasser, 1983). Normalmente, tiene escasa actividad mitótica, pero bajo ciertos estímulos, como la inflamación, puede dividirse en proporciones variables (Tanner y cols, 1984).

De los dos tipos de macrófagos, fijos y móviles, descritos por Aschoff en 1924, nos vamos a referir de forma particular, por su mayor interés en la fagocitosis, a los primeros, también denominados tisulares. De ellos, el 80 % se localiza en los sinusoides hepáticos, constituyendo las células de Kupffer, el 5-10 % forma parte de los centros germinales y sinusoides esplénicos; quedando otro 10 % distribuido en médula ósea, pulmón, gánqulos linfáticos, pleura, peritoneo y sistema Nervioso Central.

3) La Célula de Kupffer:

3.1) Localización:

En el hígado existen dos tipos fundamentales de células. Los hepatocitos o células parenquimatosas, que constituyen el 85 % del total y las células sinusoidales que representan un 14 %. Queda un pequeño porcentaje constituido por células del tejido conectivo, de los conductos biliares y de los vasos sanguíneos (Gates

y cols , 1961).

Dentro de las células sinusoidales, se han diferenciado mediante estudios histoquímicos y microscopía electrónica, cuatro tipos diferentes.

El más numeroso lo forman las células endoteliales que tapizan los sinusoides y delimitan con los hepatocitos el espacio de Disse.

Le sigue, en número, las células de Kupffer, descritas en 1899 por Carl Von Kupffer. Se localizan de forma intrasinusoidal y permanecen en contacto con la pared del sinusoide por unas prolongaciones que semejan pseudópodos. Tienen un gran citoplasma con múltiples lisosomas, que expresan su capacidad para digerir el material fagocitado. Su distribución en el lobulillo hepático guarda cierto paralelismo con su función, tendiendo a acumularse en las zonas periportales y en la bifurcación de las ramas de la vena porta (Wisse y cols , 1980).

El tercer grupo de células sinusoidales esta constituido por Los Lipocitos o células de Ito, situadas en el espacio de Disse, que almacenan lípidos y Vitamina A. En determinadas circunstancias pueden sintetizar colágeno.

Por último, tenemos las denominadas Pit-cells, que parecen pertenecer al sistema APUD y cuya función es aún desconocida (Wisse y cols , 1979).

3.2) Cinética Celular:

Mediante estudios llevados a cabo en animales de experimentación, se cree que las células de Kupffer tienen su origen en los monocitos circulantes, si bien esta opinión no es unanimemente aceptada (Tanner y cols , 1984) (Wisse y cols , 1979) (Volkman, 1976)

Se ha comprobado que en situación de reposo, no existe proliferación local de células de Kupffer (Crofton y cols , 1978); aunque no cabe duda de que estas células se pueden dividir en el hígado (Heine, 1980) y que su ciclo vital es por término medio de 21 días (Tanner y cols , 1984). Su verdadero origen queda por aclarar.

3.3) Funciones:

3.3.1) Función Fagocitica.

La célula de Kupffer representa la principal barrera fagocitaria del organismo. Esta función consiste

4

en depurar de la circulación sanguínea partículas extrañas para el individuo, ya sean endógenas como inmunocomplejos, endotoxinas etc... o exógenas como algunos tipos de coloides (Bradfield, 1980).

La fagocitosis, en general, consta de tres fases. La primera consiste en la adhesión del material fagocititable a la superficie celular, que se ve favorecida por la presencia de sustancias plasmáticas específicas como son los anticuerpos o inespecíficas como las opsoninas. La segunda fase viene representada por la ingestión de las partículas o fagocitosis propiamente dicha. Si bien, hay que señalar que la fase de adhesión no siempre se ve seguida de la fase fagocitaria, ya que esta depende de otros factores como son la temperatura y un metabolismo celular activo. La última etapa correspondería a la degradación intralisosomal del material fagocitado (Silverstein y cols , 1977).

La capacidad fagocitaria del S.R.E., y por tanto de las células de Kupffer, se mide por su capacidad para depurar coloides inyectados vía intravenosa y puede expresarse de dos formas indistintamente. Una, mediante el denominado índice de aclaramiento, también llamado de fagocitosis (K), que representa la pendiente de una curva actividad-tiempo de desaparición del

radiofarmaco (Halpern y cols , 1951). La otra, por la Vida Media del radiófarmaco ($T_{\frac{1}{2}}$), que indica el tiempo que tarda la concentración plasmática del coloide en caer al 50 % de la dosis administrada (Dobson y cols , 1952).

En la práctica, habitualmente, se utiliza la gammagrafía hepática como un método más simple y sólo cualitativo para estudiar esta función fagocítica del S.R.E. Se fundamenta en que la radioactividad emitida por el isotopo en las células del S.R.E., principalmente por las células de Kupffer, nos permite obtener imágenes del parénquima hepático, que orientan sobre la capacidad funcional de estas células (Wagner y cols., 1961).

3.3.2) Depuración de endotoxinas:

Estudios realizados en sujetos normales han permitido comprobar, mediante el test del límulus, que la presencia de endotoxinas en sangre portal es un fenómeno frecuente, no detectándose, sin embargo, en sangre periférica. Estos hallazgos permitieron sugerir que las endotoxinas eran depuradas a su paso por el hígado (Jacob y cols , 1977).

La importancia del hígado como filtro de endotoxinas ha sido puesta de manifiesto a través de diversos trabajos de experimentación. Así, Mori, en 1973, observó que la inyección de endotoxinas en la vena porta de ratas provocaba menor mortalidad que cuando se inyectaba en la arteria pulmonar, lo que hacía suponer que la capacidad de depuración del hígado, cuando actuaba como primer filtro, era notablemente superior que cuando el primer filtro lo constituía el pulmón (Mori y cols., 1973).

Sin embargo, aunque múltiples trabajos experimentales indican que el S.R.E. es el principal órgano responsable de la depuración de endotoxinas (Caridis y cols., 1972) (Bradfield y cols., 1974), aún no se conocen sus mecanismos de acción (Nolan, 1975).

3.3.3.) Otras funciones:

Las células de Kupffer parecen intervenir en la hematopoyesis, mediante la producción de sustancias con actividad estimuladora de las colonias de granulocitos y macrófagos "in vitro" (Tanner y cols., 1984) y se ha señalado que son la principal fuente de eritropoietina en ratas nefrectomizadas (Peschle y cols., 1976).

Por otro lado, es bien conocido su papel en el catabolismo lipoprotéico (Van Berkel y cols., 1980), proteico (Gans, 1980) y en la formación de la bilirrubina (Barry y cols., 1968).

Además, controlan la coagulación intravascular, extrayendo de la circulación sanguínea fibrina y productos de degradación del fibrinógeno (Brunswig, 1980).

Tambien, intervienen en el metabolismo de los esteroides (Nabors y cols., 1960) y de diversos fármacos (Di Carlo y cols., 1967). Sintetizan la tercera fracción del Complemento (C_3) (Lai y cols., 1975) y, ante ciertos estímulos, producen factores que favorecen la síntesis de los fibroblastos (Mergenhagen y cols., 1980).

Finalmente, los macrófagos juegan un papel en la respuesta inmune del organismo mediante la secreción de sustancias estimulantes para los linfocitos y por su capacidad para captar antigenos (Tanner y cols., 1984).

4) Factores que intervienen en la función del S.R.E.

4.1.) Flujo sanguíneo:

Para que la fagocitosis tenga lugar en las células de Kupffer es necesario un adecuado flujo sanguíneo portal, con el fin de que la sangre vehiculizada por la vena porta se ponga en contacto con la mayoría de estas células a través de los sinusoides hepáticos, durante un tiempo suficiente como para permitirles que ejerzan su función depuradora. Sin embargo, la sangre que fluye a través de la arteria hepática tiene un tiempo de contacto corto y solo una gran parte de los sinusoides, por lo que no contacta con la mayoría de las células de Kupffer (Grün y cols., 1980).

Así, el volumen y la velocidad del flujo sanguíneo son factores que limitan la fagocitosis (Kaplan, 1980), y se ha demostrado que existe una relación inversa entre esta velocidad y la extracción de coloides por parte del hígado (Saba, 1970).

En situaciones patológicas como la cirrosis hepática, que cursan con aumento de la resistencia vascular hepática y disminución del flujo sinusoidal, suele existir una depresión en el índice de fagocitosis (De Nardo y cols., 1976). Pues, aunque el flujo portal no disminuya, el flujo efectivo que alcanza las células puede hacerlo, bien por existencia de shunts intrahepá-

ticos entre ramas de la vena porta y de la arteria hepática (Popper y cols , 1952) o por el desarrollo de una membrana basal en los sinusoides, que los estenosan (Schaffne y cols , 1963).

4.2.) Capacidad funcional del S.R.E.

La capacidad fagocítica de las células de Kupffer puede ser estimulada experimentalmente mediante sustancias como el Hidróxido de Aluminio (Wewalka y cols , 1980) o el Glucan (Di Luzio y cols , 1980) y disminuida por otras como el metil-palmitato (Di Luzio y cols , 1964). Todo ello, a través de mecanismos aún no conocidos.

Mediante estudios "in vitro", se ha comprobado que, aunque la adhesión de las partículas a la membrana del fagocito se realiza sin gasto energético, la endocitosis de estas partículas consume una energía procedente, al parecer, de la glucolisis anaerobia y del ciclo de los ácidos tricarboxílicos (Silverstein y cols., 1977).

Finalmente, se ha descrito que trastornos del metabolismo de estas células pueden interferir en su capacidad fagocitaria "in vivo" (Segal, 1985).

Estos hallazgos necesitan nuevos estudios para su confirmación.

4.3) Características de las partículas:

La determinación de la función fagocitaria del S.R.E. se basa en su capacidad depuradora de partículas coloides. En 1941, Maxfiel y Mortesen estudiaron, por primera vez de forma cuantitativa, la depuración vascular del dióxido de torio. Más tarde, Halpern (en 1951) aplicó expresiones matemáticas a la desaparición de coloides inertes de la sangre.

La función depuradora del S.R.E. depende del tamaño de las partículas, de forma que, las más grandes se extraen más rápidamente (Dobson y cols., 1952). Así, dependiendo del tamaño, se producen alteraciones significativas en la distribución de las partículas por los diferentes compartimentos del organismo. Esta circunstancia, puede aprovecharse para preparar coloides con afinidad electiva por un determinado órgano, como hígado, bazo, médula ósea o pulmón, lo que podría tener utilidad con fines diagnósticos (Saba, 1970).

Las partículas susceptibles de ser utilizadas

para estudiar la actividad del S.R.E. deben reunir una serie de características físicas y químicas: que puedan ser fagocitadas por las células del S.R.E., que se encuentren en contacto con la sangre, que no atraviesen la barrera capilar en circunstancias normales; su tamaño ha de ser homogéneo, deben ser estables en sangre a la concentración utilizada, no ser tóxicas para las células del S.R.E. ni para el organismo, que sean fácilmente determinables en sangre y en los tejidos por métodos físicos o químicos y, por último, que no sean captadas por otras células diferentes a las del S.R.E. (Benacerraf y cols , 1957).

En un principio, se emplearon coloides inertes como carbón, fosfato crómico radioactivo, oro y plata coloidales, óxido de torio etc... que no son degradables en el organismo, tienden a acumularse y pueden provocar efectos citotóxicos, por lo que su valor en el estudio de la patología humana, es limitado. (Iio M. y cols , 1963).

Más tarde, se introdujo la utilización de agregados de albúmina marcada con yodo, que tras su administración intravenosa son metabolizados por las células del S.R.E. evitándose los problemas causados

por los coloides inertes (Benacerraf y cols., 1957).

Desde el punto de vista experimental, la función depuradora depende tambien de la concentración de partículas administradas. Para cada especie animal, existe la llamada "dosis critica", que es la cantidad de coloide, por encima de la cual, el producto del índice de depuración (K) por la dosis administrada (n), se hace constante; y, además, un aumento en esta dosis dara lugar a una disminución de la extracción, debido, en parte, a la progresiva saturación celular. (Benacerraf y cols., 1957). Así, la "dosis critica" representa la máxima cantidad de coloide que puede ser completamente extraída de la sangre, cuando todos los fagocitos hepáticos están en actividad. Por debajo de esta dosis, la concentración de partículas que llega al hígado podría ser totalmente fagocitada por un sólo paso a su través y, por tanto, el índice de depuración sanguínea del coloide, en este caso, depende fundamentalmente del flujo sanguíneo hepático. Mientras que por encima de la "dosis critica", el índice de depuración esta principalmente determinado por la actividad fagocítica de las células de Kupffer (Bizzzi y cols., 1965).

Por todo ello, para el estudio de la actividad

depuradora del S.R.E., se tiene que administrar una dosis de coloide comprendida dentro de un rango en el que el producto $K \times D$, sea constante. Por debajo de la "dosis crítica", el índice de depuración (K) es máximo y constante e independiente de la dosis de coloides administrada (Benacerraf y cols., 1957).

Finalmente, se ha observado "in vitro" que incluso la carga eléctrica de la partícula puede modificar el índice de fagocitosis y su distribución en los distintos órganos. (Wilkins y cols., 1966). Sin embargo, se desconoce la influencia que estas diferencias de carga puedan tener "in vivo".

4.4) Las distintas especies animales:

Biozzi y cols., (1953), comprobaron que existía una relación entre la actividad fagocitaria del S.R.E. y el tamaño relativo de hígado y bazo y que, por tanto, la mayor actividad encontrada en el ratón con respecto al hombre es debida a que el primero tiene mayor masa hepato-esplénica en proporción a su peso corporal, que el segundo. Al comparar la actividad fagocítica de distintas especies, a través del Índice de Fagocitosis Comparativo, las diferencias que se encuentran son mínimas (Biozzi

y cols., 1953).

4.5) Opsoninas:

El material fagocitado por las células del S.R.E. requiere previamente ser reconocido, para diferenciarlo de otras partículas vitales normales. Este reconocimiento tiene lugar a través de receptores celulares específicos y de otros factores séricos denominadas opsoninas (Kaplan y cols., 1980).

Opsonina, palabra griega que significa "yo proveo para", fue utilizada por primera vez por Wright y Douglas, en 1903, para denominar una sustancia serica desconocida que estimulaba la fagocitosis de las bacterias por parte de los leucocitos. En 1907, Briscoe, encontró que en la función de los macrófagos también intervenía un factor sérico al que Manwaring y Fritschen (1923), llamaron "opsonina endotelial".

Posteriormente, mediante trabajos experimentales con hígados aislados y perfundidos, de animales, se llegó a la misma conclusión de que existían factores séricos necesarios para la extracción de bacterias y otras partículas por parte del S.R.E. (Howard y

cols., 1958) (Jenkin y Rowley, 1961).

En este sentido, Wagner resaltó que el bloqueo del S.R.E. que se observa tras la administración de grandes dosis de coloides, podría deberse, en parte, a la deplección de estos factores séricos y no a la saturación física de las células fagocitarias por el coloide (Wagner y cols., 1964).

Estudios posteriores con oro coloidal, permitieron comprobar que al igual que las bacterias, el aclaramiento de las partículas inertes, se hallaba intimamente relacionado con los niveles de un factor sérico aun desconocido (Murray y cols., 1963) (Saba y cols., 1967).

Se pensaba que este factor sérico incluía diversos tipos de proteínas, que se denominaron de forma genérica, opsoninas. De ellas, las más conocidas eran la IgG, la fracción C_{3b} del complemento y más recientemente, se ha descrito una nueva opsonina sérica, Fibronectina (Saba y cols., 1969).

El papel de la IgG en la depuración de material antigenico está bien establecido. El antígeno es reconocido por la inmunoglobulina, formándose el complejo antígeno-anticuerpo, que a su vez, es

reconocido de nuevo por los receptores de la célula para la fracción Fc del anticuerpo (Stossell, 1976).

La fracción C_3 del complemento se encuentra en el suero en forma de precursor inactivo, que por acción de proteasas específicas, se convierte en una molécula activa, la fracción C_{3b} . Mediante esta fracción, el complemento puede unirse con el complejo antígeno-anticuerpo o interaccionar con los receptores C_{3b} , también localizados en la superficie del macrófago (Stossell, 1976).

Aunque los receptores Fc y C_{3b} de los macrófagos funcionan independientemente, los dos pueden actuar sinérgicamente (Silverstein y cols., 1977).

Del estudio de la opsonina Fibronectina, nos ocuparemos detenidamente en otro apartado.

5) La función del S.R.E. en diferentes situaciones patológicas:

Se ha descrito que en la cirrosis hepática existe una relación lineal entre las alteraciones gammagráficas y la función hepática (Castell y cols., 1966). Y que la función fagocítica del S.R.E. se encuentra francamente reducida en estos pacientes

a pesar de tener un aumento en la captación esplénica y extrahepatoesplénica (De Nardo y cols., 1979).

Resultados similares obtuvieron Winkler y cols., 1984, determinando la función del S.R.E. mediante gammacámaras.

Estudios posteriores, también han permitido señalar que existe correlación entre la función depuradora del S.R.E., las alteraciones gammagráficas y la función hepática (Lahborg y cols., 1981).

Por otro lado, Rimola y cols., 1984, encontraron que los pacientes cirróticos con importantes alteraciones gammagráficas, tenían una función fagocitaria disminuida (independiente de las alteraciones del flujo hepático) y presentaban mayor incidencia de infecciones bacterianas y mayor índice de mortalidad que el resto de los pacientes. Sin embargo, en su estudio, no existía relación entre la actividad funcional del S.R.E. y la función hepática.

No se conocen las causas del déficit funcional de las células de Kupffer en pacientes cirróticos, si bien, parece estar en relación con la hipertensión portal (Huet y cols., 1976) (Buchholzt y cols., 1987),

existen otros factores, algunos de ellos no bien conocidos todavía. En este sentido, se ha descrito que los monocitos de estos pacientes tienen menor actividad metabólica que los sujetos sanos (Hassner y cols., 1981).

En lo referente a otras enfermedades hepáticas, la Hepatitis Alcohólica Aguda, sin infección en el momento del estudio, suele presentar una función fagocitica de las células de Kupffer disminuida, volviendo a normalizarse entre el 4º y 7º día del comienzo del cuadro clínico (Liu y cols., 1979). Su origen parece ser multifactorial, debido tanto al efecto del alcohol como a las consecuencias de la afectación de los hepatocitos (Wardle y cols., 1980).

Tambien en la Hepatitis Aguda Fulminante estan alteradas tanto la función hepática, como la actividad en las células de Kupffer, sin que exista correlación entre ambas (Canalesse y cols., 1982). (Imawari y cols., 1985). En los casos que desarrollan Insuficiencia Renal Funcional, el deterioro de la función fagocítica fue significativamente mayor, lo que permitía señalar que el déficit de la función Kupffer dejaría libre el paso de endotoxinas intestina-

les a la circulación sistemática, originando, así, la Insuficiencia Renal Funcional. (Canalesse y cols., 1982).

Diversos autores (Caridis y cols., 1972) han apoyado esta hipótesis del paso de endotoxinas bacterianas intestinales a la circulación general, en un intento de explicar el desarrollo de algunas complicaciones comunes a diversas hepatopatías, tales como Coagulación Intravascular Diseminada, Insuficiencia Renal Funcional, Encefalopatia... (Bjorneboe y cols., 1975) (Wilkinson y cols., 1980). Incluso se ha sugerido intentar el tratamiento de las alteraciones funcionales de las células de Kupffer como medida terapéutica contra la endotoxemia y estas importantes complicaciones (Liehr y cols., 1975).

En cuanto al papel del alcohol, no hay estudios controlados en humanos, sin embargo en animales de experimentación, se ha comprobado que origina una depresión de la fagocitosis, sin que se produzcan alteraciones en el flujo hepático (Ali y cols., 1967). En este sentido se ha señalado que el consumo crónico de alcohol pueda dar lugar a una mayor susceptibilidad para el desarrollo de infecciones sistemáticas por

estafilococos (Di Luzio y cols., 1980).

En la colestasis de diferentes causas, se ha descrito una disminución de la función depuradora del S.R.E. en el 50% de los casos, normalizándose dicha función trás la resolución quirúrgica de la colestasis (Drivas y cols., 1976).

En animales de experimentación con obstrucción biliar, se ha podido comprobar una disminución en la fagocitosis de bacterias por las células de Kupffer, que se asocia a un aumento de su captación a nivel pulmonar. Estos datos sugieren, que la disfunción de las células de Kupffer, podría intervenir en la alta incidencia de infecciones que aparecen en los casos con obstrucción biliar (Katz y cols., 1984).

En casos de Colangitis Esclerosante Primaria, se ha hallado que la función depuradora de inmunocompletos, mediada por los receptores Fc del S.R.E., es deficiente, sugiriendo los autores que este hecho, pueda tener algún papel en la patogenia de la enfermedad (Minuk y cols., 1985).

A parte de las enfermedades hepáticas, la función del S.R.E. ha sido estudiada en otros procesos patológicos. Así en sujetos con cáncer (Magarey

y cols., 1970), estudiaron la depuración de agregados de albúmina por parte del S.R.E. y encontraron que esta función estaba incrementada en los casos sin metástasis y disminuida en los que tenían metástasis. Estos autores sugieren que la actividad fagocitaria del S.R.E., refleja, en parte, la resistencia de los pacientes a la diseminación de los tumores.

Más tarde, Reske y cols., 1981, trataron de estudiar las fases de la fagocitosis hepática en pacientes con distintos tumores, sin metástasis. Y observaron que estos pacientes tenían una fase rápida de acumulación hepática del radiofármaco y una fase de eliminación de dicho trazador.

Recientemente, se ha resaltado la posibilidad de que el deficiente número y función de las células de Kupffer, que suele estar presente en los sujetos con cirrosis hepática, podría contribuir a la mayor incidencia de hepatomas que se encuentra en estos pacientes (Manifold y cols., 1983).

En cuanto a la influencia de la cirugía sobre la función depuradora del S.R.E., Donovan y cols., 1967, encontraron una depresión funcional en el posoperatorio inmediato, relacionada con la

duración de la intervención y con la caída en la presión sistólica durante la misma. También en ratas sometidas a un traumatismo quirúrgico se registró que 30 minutos después de la intervención, se producía un descenso significativo de la fagocitosis de las células de Kupffer y una mayor captación pulmonar; alcanzándose a las 3 horas de la misma, un estado de hiperfagocitosis. En ningún momento se detectaron alteraciones del flujo hepático (Saba y cols., 1969). Resultados similares fueron obtenidos por Kaplan y cols., 1976, observándose además una relación entre el grado de shock, el déficit de la fagocitosis hepática y la mortalidad.

También los procesos hemorrágicos agudos pueden deprimir la función del S.R.E. Así, en un estudio en animales de experimentación con diferentes grados de hemorragia aguda, se observó que cuanto mayor era ésta, más descendida la función del S.R.E. y que a las 24 horas se producía un incremento de esta actividad, volviéndose a niveles basales a las 96 horas (Altura y cols., 1972).

Anteriormente hemos señalado que parece existir una relación entre la función hepática y la actividad fagocítica del S.R.E. (Castell y cols.,

1966) (Lahborg y cols., 1981) y se ha sugerido que la insuficiencia hepática que en ocasiones se presenta en pacientes con sepsis o politraumatismos, puede ser, al menos en parte, una consecuencia del déficit funcional de las células de Kupffer, que se observa en estos casos. Además se ha comprobado, mediante cultivos celulares, que los macrófagos parecen intervenir en la función de los hepatocitos (Keller y cols., 1985).

Finalmente, en la Insuficiencia Renal Crónica, Drivas y cols., 1975, encontró una hiperfunción del S.R.E.. En el posoperatorio inmediato trás el trasplante renal, se produjo una disminución de esta función similar a la que se observa trás otro tipo de intervención quirúrgica.

ANTICUERPOS FREnte A ENDOTOXINAS Y E-COLI

=====

1) Naturaleza y determinación de las endotoxinas.

Las endotoxinas son lipopolisacáridos, constituyentes de la pared de las bacterias gram negativas que pueden ser liberadas tras la destrucción de estas. Su componente lipídico es el responsable de los efectos tóxicos, mientras que la cadena de polisacáridos representa al determinante antigénico (Prytz, 1976).

Estudios experimentales han permitido comprobar que la administración oral de endotoxinas marcadas con ^{32}P , se sigue, a las 3 horas, de endotoxemia portal, alojándose posteriormente en hígado, donde pierden su actividad. Estos estudios animales demostraban que existía una absorción intestinal de endotoxinas (Ravin, 1960). Más tarde se conoció que esta absorción se realizaba a través de un mecanismo de difusión pasiva, dependiente, al parecer, de un transportador saturable (Nolan, 1978).

Actualmente, se pueden demostrar las existencias de endotoxemia de forma directa, por inmunofluorescencia, utilizando anticuerpos marcados frente a las endotoxinas, o mediante técnicas radioinmunológicas (Leibowitz, 1979). Sin embargo, en la mayor parte

de los trabajos experimentales ó clínicos realizados hasta ahora, se ha utilizado un método indirecto, "el test de gelación del limulus" (Buijter, 1980). Este, se fundamenta en que una solución de proteínas del amebocito (*polifemus limulus*) forma un gel cuando se pone en contacto con endotoxinas bacterianas (Levin, 1970). Es un test cualitativo que puede dar falsos negativos, debido a que en el plasma de algunos sujetos existen inhibidores de dicha reacción que pueden disminuir considerablemente su sensibilidad (Levin, 1970).

2) Anticuerpos frente a E-Coli.

Los anticuerpos (Ac.) frente al antígeno O del E-Coli habitualmente están presentes en el suero de los sujetos sanos. Se comienza a detectar en la infancia y pueden permanecer a lo largo de la vida adulta (Kunin y cols., 1962). La especificidad de dichos anticuerpos depende de la exposición previa a serotipos específicos que son variables según la localización geográfica (Webster y cols., 1974); aunque en algunos sujetos también se detectan de la clase IgG (Cohen y cols., 1987).

Se ha señalado que los títulos de anticuerpos

frente a E-Coli y otras bacterias intestinales en pacientes con Hepatitis Aguda, Cirrosis y sobre todo en pacientes con Hepatitis Crónica Activa, son significativamente superiores a los sujetos normales. Sin embargo, no existen diferencias significativas en el título de Ac. frente al H.Influenza entre ambos grupos. Estos hallazgos sugieren que en este grupo de hepatopatías, hay mayor paso de antígenos bacterianos de origen intestinal hacia la circulación sistemática (Triger y cols., 1972). Estos hallazgos, también fueron confirmados por Bjornetoe y cols. en 1972, en sujetos con cirrosis hepáticas o shunt porto-cava.

En otro estudio realizado por Prytz y cols., 1973, también se hallaron títulos elevados de Ac. frente a E-Coli en pacientes con cirrosis, principalmente a las de etiología alcohólica. Los sujetos alcohólicos crónicos sin lesión hepática, no se diferenciaban de los individuos sanos. Tampoco hubo diferencias en los títulos de Ac. entre pacientes con y sin infección urinaria por E-Coli.

Similares resultados hallaron, Triger y cols., 1979, quienes además, pusieron de manifiesto una correlación positiva entre los títulos de Ac. E-Coli y las alteraciones gammagráficas, lo que le

permitió sugerir que el aumento de Ac., en estos casos, podría deberse, en parte, a la existencia de shunt porto-sistémicos intrahepáticos. Estos hallazgos también fueron encontrado en pacientes con Hepatitis Crónica Activa (Galbraith y cols., 1976).

Más tarde (Nolan y cols., 1979) (Thomas y cols., 1973), se resaltó que una alteración en la función de las células de Kupffer podría dar lugar a un déficit de la función depuradora del hígado, permitiendo el paso de antígenos del tracto gastrointestinal a la circulación sistémica, lo que estimularía la formación de Ac. frente a estas bacterias.

En este sentido, Bjorneboe y cols., 1975, encontró que pacientes sometidos a shunt porto-cava, tenían mayores títulos de Ac. frente a E-Coli que los controles.

Todo lo anterior permitió a Triger sugerir que el acúmulo de Ac. frente a bacterias intestinales podría contribuir, entre otros factores a la hipergammaglobulinemia que habitualmente se detecta en los sujetos con enfermedades hepáticas crónicas (Triger y cols., 1973).

Por otro lado, en las cirrosis hepáticas

el incremento de IgA, IgG e IgM, fué paralelo a la presencia de endotoxemia y los pacientes con endotoxemia tuvieron mayores títulos de Ac. E-Coli que aquellos otros que no la tuvieron (Prytz y cols., 1976). Y dada la dificultad de la determinación de endotoxemia mediante el habitual test del limulus y el alto índice de falsos negativos que este test proporciona (Elin y cols., 1975), se ha sugerido que el título de Ac. frente a bacterias intestinales, podría constituir un buen marcador de endotoxemia (Prytz y cols., 1976).

Por otro lado, pacientes alcohólicos con y sin cirrosis, se ha comprobado que existe correlación entre las concentraciones séricas de IgA y el título de Ac. frente a E-Coli y que ambos parámetros descienden cuando se suprime la ingesta alcohólica. (Staun-Olsen y cols., 1983), lo que sugiere que estos hallazgos podrían estar en relación con la depresión de la actividad fagocítica producida por el alcohol) (Ali y cols , 1967) o, como tambien se ha demostrado posteriormente, en relación con un aumento de la permeabilidad intestinal inducido por el alcohol (Bjarnason y cols , 1984).

El estudio de la concentración de Ac-Coli, tambien se ha realizado en otros procesos patológicos.

Así, en pacientes inmunodeprimidos se han detectado niveles séricos de Ac. E-Coli muy reducidos con respecto a sujetos normales (Webster y cols., 1974) (Cohen y cols., 1987). Y, por otra parte, en el curso de Pancreatitis Aguda se ha observado que existe aumento de Ac. frente al antígeno común de las enterobacterias, en relación con la gravedad de la enfermedad (Kivilaakso y cols., 1984), lo que podría ser debido a la alteración de la permeabilidad intestinal, aunque el mecanismo de producción en este caso, no es conocido.

FIBRONECTINA
=====

1) Sinonimia:

Globulina insoluble en el frío (CgI) (Morrison y cols., 1948); Gran proteína sensible a la transformación externa (L.E.T.S.) (Hynes y cols., 1974); Antígeno soluble de los fibroblastos (SF-Antigen) (Rouslathi y cols., 1975); Proteína de la superficie celular (C.S.P.) (Yamada y cols., 1978). Factor de adhesión celular (C.A.F.) (Pearlstein y cols., 1976); Galactoproteína a (Gahmberg y cols., 1974); Proteína Z (Blumberg y cols., 1975); Proteína opsónica (Saba, 1970); Factor de desarrollo celular (Grinnell y cols., 1976); Fibronectin (F_N) (Kunselman y cols., 1976).

2) Historia:

La Fibronectina plasmática fué descrita por Morrison, en 1948, como el principal contaminante de la fracción fibrinógeno aislada del plasma. Por su propiedad física de precipitar a 0°C., se le llamó "globulina insoluble en frío" (CgI).

Hacia 1955, fue sometida a numerosos estudios fisicoquímicos sin llegar a conocerse si se trataba de una proteína independiente o bien de un dímero del fibrinógeno (Mosher, 1984).

Mosesson, en 1968, estudiando un paciente con carcinoma de ovario, que además presentaba trombosis recurrente y criofibrinogenemia, encontró que este precipitado contenía fibrinógeno y una segunda proteína cuyas características fisicoquímicas se correspondían con la de C Ig. Más tarde, este mismo autor, aisló y purificó la CI plasmática (Mosesson y cols., 1978).

En la década de los 70, se identificó una gran glicoproteína de 200-250.000 unidades de peso molecular (P_M) en la superficie de fibroblastos cultivados. (Mosher, 1984). Y se pudo comprobar que anticuerpos dirigidos contra esta proteína presentaban reacción cruzada con un antígeno localizado en el plasma y en diferentes tejidos.

Actualmente, a esta proteína, tanto en su forma plasmática como en su forma tisular, se le conoce bajo el término de Fibronectina (Kunselay y cols., 1976)

3) Naturaleza:

Se diferencian dos tipos antigenicamente idénticos, con ligeras diferencias estructurales: la Fibronectina plasmática y la celular (Yamada y cols., 1978).

La FN plasmática es una glicoproteína dimérica con dos cadenas polipéptidicas, casi idénticas, de un peso molecular aproximado de 220.000 unidades cada una (Mosesson y cols., 1980). Estas subunidades están constituidas por unos 2000 aminoácidos (AA), que se componen en bloques de secuencias homólogas de 45 a 90 AA (Hirano y cols., 1983) y un 5% de Hidratos de Carbono, encontrándose unidas en los radicales carboxiterminales de ambas cadenas por dos puentes disulfuro (Mosher, 1984). Aunque no se conoce la secuencia de AA en la subunidad ni la secuencia de nucleótidos del RNAm y del DNA genérico, se sabe que la FN es una proteína de tipo modular, es decir, formada por secuencias homólogas de AA, como antes indicábamos (Hynes y cols., 1975).

La región aminoterminal formada por cinco bloques homólogos de 45 AA, se une a la fibrina, heparina y S.aureus. La zona contigua a la anterior, compuesta de seis bloques, se une a la gelatina y al colágeno (Petersen y cols., 1983). La región carboxiterminal, lo hace a la fibrina. La FN también se une a la actina y a otras proteínas intracelulares (Keski-oja y cols., 1980). La especificidad y significado fisiológico de muchas de estas posibilidades de

unión aún no se conocen.

Mediante microscopía electrónica, se puede observar que la FN plasmática tiene forma de "V" y que cada brazo de la misma mide 2 x 60 mm, constituyendo entre ambos un ángulo de 70° (Engel y cols., 1981). Por diferentes métodos se ha comprobado que los dos brazos son flexibles y se pueden plegar sobre sí para formar una molécula compacta. (Williams y cols., 1982).

En plasma, se pueden detectar péptidos de FN más pequeños que la molécula diamérica, con PM entre 235.000 y 146.000 U, que parecen proceder de su catabolismo (Mosesson y cols., 1980).

Los principales azúcares que constituyen la forma plasmática son, manosa, galactosa, N-acetilglucosamina y ácido siático; mientras que la FN celular contien principalmente glucosa (Fukuda y cols., 1979). Parece ser que los Hidratos de Carbono sirven para aumentar la resistencia a la proteólisis (Mosesson y cols., 1980).

La FN celular puede existir tanto en forma dimérica como multimérica (Hynes y cols., 1982). Entre esta forma y la plasmática existen pequeñas

diferencias en la movilidad electroforética y solubilidad, ya que mientras la FN plasmática es soluble, la celular es insoluble (Tammkum y cols., 1983). Sin embargo, ambas formas son producto de un mismo gen, debiéndose las diferencias entre ambas a fenómenos que tienen lugar durante las fases de transcripción ó postranscripción celular (Mosher, 1984).

4) Origen:

Aunque muchas células tienen capacidad para sintetizar y secretar FN, los hepatocitos parecen ser la fuente más importante de FN plasmática (Gauperaa y cols., 1985). En este sentido, se ha observado que la mayor parte de la FN segregada en cultivos de hepatocitos de ratas normales y de líneas celulares procedentes de hepatomas humanos es de tipo plasmático (Tammkun y cols., 1983) (Glasgow, 1984).

La FN celular parece producida fundamentalmente por las células mesenquimatosas (Gauperaa y cols., 1985); como son las células endoteliales (Richard y cols., 1982) los macrófagos (Alitato y cols., 1980) y los fibroblastos (Vahen y cols., 1978). Sin embargo, no puede destacarse que dichas células no contribuyan en la producción de la fibronectina plasmática (Tammkum

y cols., 1933), incluso hay evidencias de que existe un flujo de la FN plasmática hacia los tejidos (Gauperaa y cols., 1985).

5) Distribución:

La FN plasmática tiene una concentración media en sujetos normales de 300 g/ml (Mosesson y cols., 1980). Cuando se determina en suero, su valor es aproximadamente un 15 % a un 50 % inferior, debido a que se incorpora a la fibrina a través del factor XIII activado (Matsuda y cols., 1978), (Saba y cols., 1981). Estos valores pueden variar en función de la edad y el sexo, siendo más alta para los varones que para las hembras y aumenta con la edad (Eriksen y cols., 1982). Otros factores que pueden modificar los resultados de su determinación son: el anticoagulante utilizado en la recogida de la muestra, la acción de las proteasas y la T² de almacenamiento de las muestras (Bowen y cols., 1983) (Pearl y cols., 1983).

Su forma insoluble o FN celular, se localiza en la superficie de muchas células cultivadas, formando una red fibrilar que se puede poner de manifiesto con anticuerpos antifibronectina (Vaheri y cols., 1976). Está ampliamente distribuida en los tejidos

de origen mesenquimatoso, incluyendo fibroblastos, células adiposas, células del tejido muscular liso y en las membranas basales de todos los tejidos, excepto en la membrana basal glomerular (Matsuda y cols. 1978).

La vida media de la FN plasmática es de 24 horas (30-72 horas) (Pussell y cols., 1985) y, según parece, en circunstancias normales, fluye hacia los tejidos contribuyendo a formar la FN tisular (Gauperaa y cols., 1985).

6) Funciones:

6.1) Papel de la F en la función del S.R.E.:

La FN interviene en la fase de reconocimiento o adhesión de las partículas a la superficie de los macrófagos (Mosesson y cols., 1980) y favorece la ingestión de la partícula opsonizada, como demuestran los experimentos realizados con microorganismos (Simpson y cols., 1984) y con partículas cubiertas de gelatina (Van de Water y cols. 1981) (Rourke y cols., 1984). También facilita la ingestión por monocitos y macrófagos de partículas opsonizadas con C₃b (Pommier y cols., 1983) (Bohnsack y cols., 1985) y se puede unir a

inmunocomplejos a través de la fracción C_{1q} del complejo (Pearlstein y cols., 1982).

Se cree que existen receptores en las células fagocíticas para la F_N, aunque todavía no se han conseguido aislar. En la membrana plasmática de los monocitos, se han descrito unos receptores, sensibles a la acción de la tripsina, a los que parece unirse la F_N. (Bevilaqua y cols., 1981). Estos actuarían en el reconocimiento de la opsonina y capacitando el macrófago para su adhesión con el complejo particula-opsonina (Doran y cols., 1983). No se conoce si la F_N actúa simplemente favoreciendo el contacto entre la partícula y el macrófago o si actúa de una forma más directa y específica (Rourke y cols., 1984).

La F_N plasmática puede sufrir un proceso de proteólisis, del que habitualmente resultan varios fragmentos, cuya capacidad funcional no se conoce en la actualidad. Así, mientras que para Rourke y cols., 1984, dichos fragmentos, que de forma cuantitativamente inferior a la molécula completa, intervienen en la fagocitosis; Ehrlich y cols. (1981) observaron que los productos de degradación de la F_N deprimían la función fagocítica de las células de Kupffer en ratas.

Las principales partículas sobre las que la FN ejerce su función opsónica son: detritus celulares, colágeno y micropartículas de fibrina (Doran, 1983). También tiene la capacidad de unirse a distintos tipos de microorganismos como son: el *Stafilococcus aureus*, (Proctor y cols., 1984) (McCafferty y cols., 1982), *Streptococcus Pyogenes* (Simpson y cols., 1983) y *Candida albicans* (Doran y cols., 1983).

En este sentido, es preciso señalar que la FN es la principal opsonina plasmática que interviene en la fagocitosis del hongo (*S.Cerevisae*) por monocitos humanos, de forma que representará el 60% de la actividad opsónica total del plasma; mientras que la Ig y la fracción C_{3b} del complemento, representaron tan sólo el 40 % de esta actividad (Simpson y cols., 1984).

Estos hallazgos han permitido proponerla como un agente esencial en la defensa frente a microorganismos; aunque, por otra parte, su papel frente a las bacterias gram negativos parece ser menos importante, ya que presenta escasa afinidad por ellas (Doran y cols., 1983).

Si embargo, hay que resaltar que en estas funciones probablemente intervienen una serie de

factores aún no conocidos, que hacen que no existan siempre una correlación evidente entre los niveles plasmáticos de FN y la función depuradora del S.R.E.. Así, se han descrito situaciones en las que la función del S.R.E. es deficiente en valores de FN plasmáticos normales (Loegering y cols., 1979) y, otros casos, en los que una caída en los niveles de FN, precedía una alteración funcional del S.R.E. (Saba, 1970).

6.2) Funciones celulares:

Se han descrito numerosas funciones de la FN a nivel celular, entre ellas destacamos: Interviene en la fijación de la célula en los medios de cultivo (Mosesson y cols., 1980). Anteriormente ya se había observado que para la adhesión de los fibroblastos al sustrato era necesario un factor sérico, que ha resultado ser la FN (Pearlstein y cols., 1976).

Facilita la migración celular en los cultivos y, de esta forma, la embriogenesia, dirigiendo las células a su destino final (Hynes y cols., 1982).

Tambien interviene a través de su receptor de unión celular (Piershbacher y cols., 1981) en la adhesión entre célula y célula (Yamada y cols.,

1978), en el mantenimiento de la morfología y movimiento celular (Pussel y cols., 1985). Esta última parece que se encuentra mediada por la relación transmembrana existente entre los microfilamentos de actina intracelulares y las fibras extracelulares de F_N (Hynes y cols., 1982).

Estas funciones, aunque pueden ser realizadas por ambos tipos de F_N , son ejercidas de forma preferentemente por la forma celular (Mosesson y cols., 1980).

6.3.) Participación en la curación de lá heridas:

Por un lado, a través de la F_N plasmática que forma parte del coágulo, por otro lado, mediante la F extraída por el aumento de permeabilidad vascular y, finalmente, por la producida en las células endoteliales de los vasos en respuesta a la lesión (Clark y cols., 1982). Todo ello se realiza a través de su unión el factor XIII activado (Pearlstein y cols., 1980).

6.4) Su función en la coagulación:

La F_N se encuentra en los gránulos secretores de las plaquetas. Es liberada al medio después

de que éstas reaccionen con el colágeno o la trombina (Zucker y cols., 1979). También, participa en la adhesión y agregación plaquetaria (Mosesson y cols., 1980). En este sentido, se ha descrito un paciente con Síndrome de Ehler-Danlos y alteración en la agregación plaquetaria, que fue corregida mediante la administración exógena de un crioprecipitado plasmático rico en FN (Arneson y cols., 1980).

Finalmente, también se ha señalado que interviene en la formación del coágulo mediante su unión a la fibrina, a través del factor XIII activado (Pearlstein y cols., 1980) y favoreciendo el paso de plasminógeno a plasmina (Mosesson y cols., 1980).

6.5.) Tiene la capacidad de unirse a diversos tipos de macromoléculas:

como son: el colágeno desnaturizado o gelatina (Mosher, 1984), la fibrina, el fibrinógeno y la heparina (Yamada y cols., 1978).

En el plasma normal, sobre todo cuando se somete a bajas temperaturas, pueden formar un precipitado con la heparina y la fibrina, por lo que pueden encontrarse altas concentraciones de FN.

en crioprecipitados sanguíneos (Rouslahti y cols., 1975). Tambien puede encontrarse en el plasma de pacientes con ciertas infecciones, y neoplasia (Stathakis y cols., 1977).

7) F_N en diferentes situaciones clínicas:

7.1.) Enfermedades del Hígado:

7.1.1.) Cirrosis:

Los niveles plasmáticos de F_N en la cirrosis son variables y parece ser que dependen principalmente de la gravedad y estado de compensación de la hepatopatía.

En cirrosis compensadas, se han descrito valores de F_N plasmática tanto superiores a los de sujetos normales (Matsuda y cols., 1982), como iguales a los de estos (Audhuy y cols., 1985) (Rodríguez Buero y cols., 1985). (Glud y cols., 1982) (Kawamura y cols., 1983). En la mayoría de estos trabajos no se hace referencia al estado clínico del paciente.

Tambien se han descrito valores disminuidos en pacientes con función hepática conservada (Llena Puy y cols., 1986) y en aquellos que tenían signos

clínicos de Hipertensión portal (Foster y cols., 1983). En este último caso, los autores sugerían que la disminución de F_N podría deberse a un mayor consumo de la misma por el incremento de la fagocitosis esplénica que, generalmente, ocurre en estos pacientes. En apoyo de esta hipótesis, se encuentra el hecho de que los valores de F_N se normalizaron en los sujetos tras someterse a shunt porto-cava y esplénica (Foster y cols., 1983).

Por otro lado, en las cirrosis descompensadas, los resultados suelen ser más uniformes. La mayor parte de los autores (Matsuda y cols., 1982) (Audhuy y cols., 1984) (R. Bueno y cols., 1985) describen valores de F_N plasmática francamente disminuidos y sugieren que este déficit puede ser debido tanto a su síntesis insuficiente como al mayor consumo que resultaría de su participación en la depuración plasmática de detritus de células hepáticas, de partículas de fibrina o de colágeno.

En un estudio realizado en pacientes con cirrosis alcohólica de variable estado clínico, se encontró que la F_N era, de todas las variables estudiadas (bilirrubina, albúmina, GOT, F-GT, protombina), la que demostró mayor valor pronóstico. Sus niveles

fueron significativamente más bajos en aquellos pacientes que murieron que en los que sobrevivieron. La incidencia de encefalopatía, fue mayor en los individuos con niveles más bajos, sin que se observaran diferencias en cuanto al sexo, edad, estado nutritivo, presencia de complicaciones sépticas o hemorragia digestiva. También, se comprobó que los pacientes con buena función hepática tenían valores de FN más altos que aquellos cuya función hepática estaba deteriorada; lo que permitió concluir que existía una relación entre niveles plasmáticos de FN y función hepática (Naveau y cols., 1985).

7.1.2) Hepatitis Agudas:

Tampoco en este caso existe uniformidad en cuanto a los valores plasmáticos de FN publicados. Así, Matsuda y cols., 1982, encontró valores normales durante la fase aguda de la enfermedad y elevados en el período de convalecencia. Algunos autores (Glund y cols., 1983), han descrito valores superiores a los controles, sin especificar el momento del estudio; mientras que otros (Kawamura y cols., 1983) (Audhauy y cols., 1984), no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

En la Hepatitis aguda fulminante, la mayoría de los pacientes tienen bajos niveles de F_N al inicio del estudio, que se van normalizando en los primeros días en aquellos sujetos que sobreviven. Sin embargo, en los pacientes que fallecen se observó una caída progresiva en la concentración de F_N a partir de las primeras 24 horas de iniciado el cuadro. También se pudo comprobar una relación entre los niveles bajos de F_N y el desarrollo de algunas complicaciones como la insuficiencia renal (Gonzalez Calvin y cols., 1982) (Imawari y cols., 1985).

Esta deplección es posiblemente debida a una menor síntesis y secreción de F_N por los hepatocitos (Almasio y cols., 1986).

Con el fin de conocer el papel juzgado por la F_N en estos casos, Moriyama y cols., 1986, administraron en ratas, una infusión de F_N durante la fase precoz de la Insuficiencia Hepática inducida por Galactosamina. Observaron que se producía en estos animales, mayor supervivencia y menor grado de lesión hepática; aunque de momento se desconocen los mecanismos de acción de tales efectos.

7.1.3.) Hepatitis crónicas:

Los valores de F_N en la hepatitis crónica han sido poco estudiados. Las publicaciones que existen al respecto incluyen series muy cortas que no permiten extraer conclusiones aceptables. Así, en unos trabajos, se han observado valores normales (Gluud y cols., 1983) (Kawamuray y cols., 1983) y en otros, valores altos (Matsuday y cols., 1982).

7.1.4.) Esteatosis:

Al igual que en el caso de las hepatitis crónicas, los pacientes estudiados han sido poco numerosos y existen diferencias en los resultados publicados. Se han encontrado valores plasmáticos elevados (Matsuda y cols., 1982). Posteriormente, estos hallazgos sólo se han reproducido en los casos de esteatosis del obeso; encontrándose valores normales de F_N en la esteatosis del alcohólico (Gluud y cols., 1983) (Audhuy y cols., 1984).

7.1.5.) Colestasis:

Se han observado, tanto valores altos (Stathakis y cols., 1981) (Forkman y cols., 1972), como normales (Gluud y cols., 1983) (Llena Puy y cols.,

1984).

En los casos de ictericia obstructiva secundarios a carcinoma de páncreas los valores encontrados fueron superiores a los normales (Stathakis y cols., 1981).

7.2.) Neoplasias:

El papel de la F_N en el desarrollo de neoplasias ha despertado ultimamente gran interés y se ha estudiado en un doble sentido. Por un lado, como proteína celular que interviene en la adhesividad de la célula. Así, se observó una ausencia de F_N en la superficie de células obtenidas a partir de tumores humanos (Vaheri y cols., 1976); señalándose una relación entre la concentración de F_N tisular y la capacidad de las células neoplásicas para crecer y diseminarse.

Tambien, ha sido estudiada en relación a su papel como opsonina plasmática que favorece la función del S.R.E.. Así, se ha observado en animales de experimentación, en los que se transplantaron células tumorales, la existencia de un estado de hiperfagocitosis asociado con una elevación en los

niveles plasmáticos de opsonina. Se sugiere, que la capacidad opsónica del plasma podría condicionar la capacidad antitumoral del S.R.E. en la defensa del huésped (Saba y cols., 1982). En otros estudios experimentales en ratas con tumores, se han detectado niveles de FN elevados (Zardi y cols., 1979) y parece ser que estimula la fagocitosis de las células tumorales por los monocitos (Perri y cols., 1982).

Sin embargo, en pacientes con tumores, los valores de FN plasmática, no han sido tan uniformes. Stathakis y colbs., 1981, observaron niveles normales en 94 pacientes con cáncer de diversas etiologías; aunque en los sujetos con metastasis hepáticas los valores descendieron por debajo de las cifras normales. No influyó el tipo de tumor, la edad, ni el sexo. Similares resultados fueron publicados por Kauwamura y cols., 1983.

Otros autores (Choate y cols., 1983) han encontrado niveles de FN elevados en la mayoría de los pacientes portadores de tumores, independientemente de la masa tumoral, de que tuvieran metastasis y de que hubieran recibido quimioterapia. En estudios posteriores, se ha podido comprobar que los individuos con metastasis tenían valores de FN plasmática más

alta que en los pacientes con cáncer sin metastasis. (Mosher y cols., 1978) (Jung y cols ., 1986). Aunque la causa de este incremento no se conoce, se sugiere que podría ser una respuesta de defensa frente al tumor. Otra hipótesis señala como origen de este incremento, el paso de F_N celular desde el tumor hacia la circulación (Zerlauth y cols ., 1984).

La diversidad de valores obtenidos en distintos trabajos, quizás depende de que los pacientes no han sido clasificados convenientemente según el origen tumoral, estado clínico, o complicaciones acompañantes; todos ellos, factores que pueden modificar los niveles plasmáticos de F_N independientemente del propio tumor.

En cuanto a la concentración de F_N en líquido ascítico de origen tumoral, tambien se han detectado valores superiores a los observados en ascitis de otras etiologias. Se pudo comprobar que la determinación de F_N en líquido ascítico constituía el mejor parámetro para el diagnóstico diferencial de la ascitis de origen neoplásico, cuando se comparaba con otros parámetros como: LDH, pH, proteinas y recuento celular. No existía correlación entre F_N plasmática y F_N en líquido ascítico (Schölmerich y cols ., 1984).

7.3.) F_N en otras situaciones clínicas:

7.3.1) Cirugía y Sepsis:

En pacientes sometidos a cirugía mayor sin complicaciones y sin haber recibido sangre durante la intervención, se prod \circ disminución en los niveles plasmáticos de F_N en el primer día posoperatorio; volviendo a la normalidad al séptimo día (Matsuda cols., 1978).

Se observó que la disminución más significativa habitualmente ocurría a las 2 y 4 horas de la intervención y que tendía a volver a cifras basales a partir de las 24 horas (Robbins y cols., 1980) (Powell y cols., 1986). En animales de experimentación se han obtenido resultados similares (Saba y cols., 1978).

En el posoperatorio, tambien se ha encontrado una caída, tanto en los niveles séricos de F_N , como de otras opsoninas (IgG , C_3), aunque se mantuvieron por encima de los requeridos para la opsonización de partículas in vitro. La F_N volvió a valores normales a partir del 5º día (Gauperaa y cols., 1985). Sin embargo, los resultados de este estudio son dificilmen-

tes comparables con otros trabajos, dado que la determinación sérica presenta valores de F_N más variables que la plasmática (Brown y cols., 1985).

El origen de la deplección plasmática de F_N en los pacientes quirúrgicos parece ser multifactorial. Por un lado, se ha implicado a un mayor consumo por el incremento en la función depuradora del S.R.E. (Saba y cols., 1980) y opsonización de partículas derivadas del colágeno (Powell y cols., 1986). Por otro lado, a su unión con los tejidos lesionados (Gauperaa y cols., 1986) y, por último, a una mayor degradación proteolizada plasmática (Saba y cols., 1980).

La importancia clínica de estos hallazgos permanece en discusión. Ya que, mientras algunos autores no observan diferencias clínicas entre los pacientes que presentan niveles normales o bajos de F_N (Gauperaa, 1985); y otros encuentran que los individuos con deplección plasmática de F_N , tienen por evolución clínica y presentan mayor predisposición a la aparición del síndrome de distress respiratorio (Saba y cols., 1978) (Mosher y cols., 1980).

En cuanto a los pacientes con sepsi, en

la actualidad, se conoce que existe un déficit de F_N , sin que este descenso tenga un valor pronóstico conocido. En trabajos experimentales, se ha observado un déficit plasmático de F_N en las primeras horas trás la inducción de sepsis, seguido de un incremento entre las 12 y 24 horas (Lanser y cols., 1982) (Velky y cols., 1985).

En pacientes con septicemia, también se encuentran niveles plasmáticos de F_N descendidos, que consiguen alcanzar la normalidad, trás el control terapéutico de la infección (Ahlgren y cols., 1985) (Stathakis y cols., 1981). Este déficit está relacionado con un mayor consumo de opsoninas plasmáticas en la depuración de microorganismos (Alexander y cols., 1976).

Por otro lado, parece ser que, la acción de varios factores patológicos actuando de forma simultánea, se refleja en un mayor déficit de F_N . En sujetos intervenidos y con infección abdominal, frente a otros sometidos a cirugía electiva, se observaron niveles más bajos y durante más largo tiempo. En los que apareció un fracaso multiorgánico, se encontraron los más bajos; pero sin embargo, no existieron diferencias entre los que murieron y los supervivientes

(Richard y cols ., 1983).

Tambien se ha comprobado la evolución de los niveles de F_N , con la de otras proteínas plasmáticas (Antitrombina-III, prealbúmina, Transferina, IgG y C₃). Todas ellas demostraron una caída paralela, más evidente, en el grupo de pacientes con complicaciones sépticas para F_N , Antitrombina-III, Transferina y prealbúmina. Se sugiere que este comportamiento es secundario tanto a un mayor consumo intravascular, como al predominio del catabolismo sobre la síntesis proteica (Rubli y cols ., 1983).

En otro trabajo realizado con este mismo tipo de pacientes y en que se estudió F_N , junto a antitrombina-III y prekalikseina; tambien se obtuvieron resultados comparables (Wilson y cols ., 1986).

Tanto en animales de experimentación como en pacientes quirúrgicos, se ha encontrado una relación entre el déficit de F_N plasmática y la depresión de la actividad del S.R.E. hepático durante el período posoperatorio. Sin embargo, cuando a estos sujetos se les administraba un crioprecipitado de F_N al final de la intervención, se prevenía el déficit funcional del S.R.E. hepático (Saba y cols ., 1978).

Así mismo, la infusión de crioprecipitado en pacientes quirúrgicos con complicaciones sépticas dió lugar a una mejoría en la función pulmonar y microcirculatoria, consiguiendo restaurar los niveles de F_N plasmática. En este trabajo, se señalaba una relación entre los niveles plasmáticos de F_N y el estado clínico del paciente (Saba y cols., 1978) (Saba y colbs., 1980).

Posteriormente, en un estudio controlado a doble ciego en pacientes quirúrgicos con y sin complicaciones sépticas, este mismo autor, comprobó que la infusión de un crioprecipitado de F_N confirmaba los resultados anteriores (Saba y cols., 1984) e incluso parece que mejora el índice de supervivencia en los pacientes que recibieron el crioprecipitado (Stevens y cols., 1986).

En los últimos años, se ha profundizado en el estudio de la administración parenteral de F_N como posibilidad terapéutica en estos casos. Sin embargo, dado que los crioprecipitados de F_N utilizan mezclas heterogéneas en su preparación, que su administración no ha sido homologada en todos los casos y que se han utilizado en un reducido número de casos,

su utilidad, aún no se ha aclarado (Anónimo, 1983).

Recientemente, se ha conseguido preparar un concentrado purificado y liofilizado de F_N plasmática. En un estudio preliminar, su administración a pacientes quirúrgicos con sepsis, ha permitido comprobar que existe una buena tolerancia al preparado y una elevación en los niveles de F_N ; pero tampoco ha comprobado de forma controlada su utilidad clínica (Pierrot y cols ., 1985). NO obstante, parece mejorar la función pulmonar, la tensión arterial y la actividad opsónica del plasma (Saba y cols ., 1986).

7.3.2.) Quemados:

Tambien se ha observado, en sujetos con diferentes tipos de quemaduras, una deplección de F_N plasmática. Esta caída, alcanza su máximo grado a las 12 horas volviendo a la normalidad a partir de las 24 horas. La magnitud de esta deplección aguda está en relación con la extensión de la superficie quemada y con la aparición de complicaciones sépticas. En este último caso, se produce una segunda caída en los niveles de F_N , que precede en dos o tres días a las manifestaciones clínicas (Lanser y cols ., 1980).

7.3.3.) Coagulación Intravascular Diseminada
(C.I.D.):

Como era de esperar, por el papel que la F_N juega en la coagulación sanguínea, se ha encontrado niveles plasmáticos descendidos en aquellos casos de C.I.D.. Dichos valores presentan una correlación positiva con el plasminógeno y sobre todo con la antitrombina-III (Matsuda y cols ., 1978). Mosher y cols ., 1978, encontraron niveles reducidos de F_N aproximadamente en la mitad de sus pacientes con C.I.D. y observaron un mayor índice de mortalidad en este grupo.

Este descenso de F_N , se ha señalado que podría ser debido a su incorporación a los coágulos de fibrina, a la proteólisis ejercida por la plasmina o la asociación de ambos factores (Matsuda y cols ., 1978). Tambien, otro posible mecanismo podría ser una mayor utilización como opsonina plasmática en la extracción de detritus celulares (Masher y cols ., 1978).

En cuanto a la alteración función del S.R.E., que se ha descrito en la C.I.D., se ha sugerido que podría ser debida, en parte, a los productos de de-

gradación de la F_N , obtenidos por acción de la plasmina que bloquean las células del S.R.E. (Ehrlich y cols ., 1981).

7.3.4) Malnutrición:

Con el fin de conocer si la malnutrición podría ejercer algún papel sobre los niveles de esta proteína, Scott y cols ., 1982, estudiaron el comportamiento de la F_N plasmática en sujetos sanos sometidos a ayuno. Observaron que se producía una caída en los niveles plasmáticos de F_N a partir de la primera semana; teniendo hacia la normalidad a partir del quinto día posingesta. En otro estudio posterior, tambien se encontró que los niveles descendían a las 48 horas de inanición, produciéndose una rápida recuperación trás la ingesta, incluso antes de que lo hicieran otras proteínas, habitualmente utilizadas como indices nutritivos, como la transferina (Saba y cols ., 1983).

Ante estos resultados, se consideró que la F_N podría ser utilizada como un marcador precoz en la deplección y replección nutritiva (Scott y cols , 1982) (Garre y cols ., 1985). Y que incluso podría tener un valor pronóstico para los casos graves

de malnutrición, ya que se observa un incremento mayor en los pacientes que sobreviven frente a los que mueren.

Estudios en animales de experimentación han sugerido que la alteración funcional del S.R.E. producida en los sujetos malnutridos esté mediada por el déficit de opsoninas circulantes (Soper y cols ., 1983); aunque tambien se han encontrado una alteración intrínseca en la propia célula de Kupffer (Dillon y cols ., 1982).

ANTI TROMBINA - III
=====

1) Concepto:

Morawitz, en 1905, utilizó por primera vez el término Antitrombina-III (AT-III) para hacer referencia a un componente del plasma que inactiva la trombina.

La AT-III es una glicoproteína de una sola cadena polipeptídica con tres puentes disulfuro y cuatro oligosacáridos, que se sintetiza en hígado sin la intervención de la vitamina K (Petersen y cols ., 1978). Su vida media es de 58 horas (Knot y cols , 1984) y su actividad permanece estable en plasma durante meses cuando se almacena a -25°.

Actúa como inhibidor de gran parte, de las enzimas que intervienen en la coagulación y, aunque presenta una mayor afinidad por la trombina, tambien actúa sobre el factor Xa, IXa, XIa y XII activado. Igualmente inactiva agentes fibrinolíticos (Fontcubierta y cols ., 1979). Su acción es más potente cuando actúa en presencia de heparina, ya que esta actúa como catalizador de la reacción AT-III-trombina, uniéndose a la AT-III y determinando un cambio configuracional en su molécula. Los pacientes con bajos niveles de AT-III son deficientes por tanto de este

cofactor, necesario para la anticoagulación con heparina y por tanto son "heparina resistentes" (Rosemberg y cols ., 1973).

En situaciones fisiológicas, la heparina liberada de las células endoteliales, en los lugares donde potencialmente se podría desarrollar un trombo, se une a la AT-III circulante y así previenen la aparición del trombo (Rosemberg y cols ., 1973).

Los niveles plasmáticos presentan una moderada pero progresiva disminución a medida que se incrementa la edad. En relación al sexo, se ha observado que las mujeres en edad fértil, tienen valores inferiores a los hombres (Ødegard y cols ., 1976).

2) Antitrombina-III y Hepatopatías:

Innerfield y cols , en 1952, demostraron que los pacientes con cirrosis hepática tenían un déficit de AT-III y sugirieron que los niveles de esta proteína se podrían utilizar como índice de afectación hepática. Sin embargo, la determinación de AT-III, no se convirtió en una prueba habitual en el estudio de las hepatopatías debido, por una parte, a la complejidad de los métodos seguidos y,

por otra, a que su utilidad diagnóstica no era diferente de la aportada por una prueba más sencilla, "La actividad de Protombina".

En la actualidad, la introducción de métodos de determinación más sencillos, el hecho de ser una proteína de Vida Media corta, y que sus niveles plasmáticos no se ven afectados en situaciones de colestasis o de inflamación aguda, ha dado lugar a una mayor difusión de su utilidad en la clínica (Monreal y cols ., 1984).

En pacientes con hepatopatías crónicas, hepatitis aguda fulminante, Hígado graso del embarazo y cirrosis hepática, se han encontrado valores plasmáticos de AT-III disminuidos (Duckert y cols ., 1973) (Fontcubierta y cols ., 1979) (Mosveld y cols ., 1982).

En otro trabajo, se observaron niveles de AT-III comparables a los sujetos sanos en pacientes con Hepatitis Crónica Persistente; mientras que una tercera parte Hepatitis Crónica Activa y en el 80% de las cirrosis, se encontraron disminuidos. En el caso de las cirrosis, los valores fueron aun más bajos cuando se presentaba ascitis; sin embargo los cirróticos con Hemorragia Digestiva alta no tuvieron

diferencias con el resto del grupo (Monreal y cols ., 1984).

La disminución de AT-III en estos tipos de hepatopatías es debida a una menor síntesis por parte del hígado, sin que influya de forma importante un mayor consumo de ésta; puesto que su vida media se ha encontrado normal en pacientes cirróticos (Ankert y cols ., 1983). Sin embargo, recientemente se ha descrito un aumento en el flujo transcapilar de AT-III en cirróticos, lo que podría contribuir a la disminución de sus valores plasmáticos en estos casos (Knot y cols ., 1984).

Por otra parte, se ha sugerido que la baja incidencia de tromboembolismos observada en estos pacientes, se debe a la existencia de una depresión en los factores de coagulación junto al déficit de AT-III.

El estudio de la AT-III plasmática ha demostrado mayor sensibilidad que la actividad de protombina en el diagnóstico y pronóstico de diversos tipos de hepatopatías (Monreal y cols ., 1984) (Rodzynek y cols ., 1984).

3) Antitrombina-III y otras situaciones patológicas:

La importancia clínica de la AT-III se puso de manifiesto cuando Egeberg, en 1965, describió el primer caso de déficit congénito. El cuadro clínico, se caracteriza por episodios repetidos de trombosis venosa, que se suele presentar entre la primera y la tercera década de la vida. Se trata de un trastorno congénito, que se hereda de forma autosómica dominante, habiéndose descrito hasta la fecha numerosos casos (Karl y cols ., 1981) (Fontcubierta y cols ., 1979). Se ha propuesto el tratamiento con sustitutivos del plasma y a largo plazo con Warfarina, que parece aumentar los niveles de AT-III (Karl y cols ., 1981).

En pacientes quirúrgicos, tambien se ha observado una disminución de los valores de AT-III, principalmente durante el posoperatorio inmediato (Rodzynek y cols ., 1984).

Se ha tratado de correlacionar los valores basales y los niveles alcanzados durante el posoperatorio, con la tendencia a desarrollar trombosis Venosa Profunda, sin que se haya permitido identificar al grupo de pacientes que presentaran esta complicación (Rodzynek y cols ., 1984).

Sin embargo, algunos autores han descrito una correlación positiva entre los valores plasmáticos de AT-III y el pronóstico global de los pacientes quirúrgicos (Rubli y cols ., 1983) (Wilson y cols ., 1986).

Finalmente, hemos de señalar que existen numerosos procesos que cursan con niveles bajos de AT-III, considerandose este parámetro como índice de hipercoagulabilidad o riesgo elevado de enfermedad tromboembólica. Entre ellos, tenemos: pacientes con Infecciones graves (Rubli y cols ., 1983), Trombosis Cerebral (Arai y cols ., 1983), coagulación intravascular diseminada (Anker y cols ., 1983), Síndrome Nefrótico (Kauffman y cols ., 1968) y durante el tratamiento con anovulatorios (Sagar y cols ., 1976).

P R O P O S I T O S

En la actualidad, se acepta que el S.R.E desempeña un papel fundamental en la defensa del organismo, extrayendo bacterias y partículas extrañas de la circulación sanguínea (Dobson y cols., 1952) (Silverstein y cols ., 1977).

En este sentido Triger en 1973, y Nolan, en 1975, señalaron que una deficiente función fagocitaria, por parte de las células de Kupffer, permitiría el paso de endotoxinas y antígenos desde la sangre portal a la circulación sistémica, sugiriendo que este fenómeno, podría jugar un papel patogénico en el desarrollo de algunas hepatopatías crónicas, así como permitiría la aparición de importantes complicaciones como con la Insuficiencia Renal funcional, coagulación intravascular diseminada, encefalopatía hepática (Thomas y cols ., 1973).

Por otro lado, se ha señalado que esta función fagocitaria depende en gran parte de factores opsonizantes, principalmente la proteína opsónica Fibronectina, que media la unión de las partículas extrañas a las células del S.R.E. (Saba., 1970).

En el presente trabajo, nos proponemos estudiar, en primer lugar, el papel que juega la

función fagocitaria de las células de Kupffer en la evolución clínica, y aparición de complicaciones en hepatitis crónicas, hepatitis agudas, colestasis y otro tipo de enfermedades graves.

En segundo lugar, pretendemos averiguar si existe relación entre la capacidad funcional de la célula de Kupffer y la concentración plasmática de Fibronectina.

Finalmente, daremos cuenta de la relación que existe entre los títulos séricos de anticuerpos E-Coli con la función fagocitaria de las células de Kupffer y si pueden un valor pronóstico en los casos estudiados.

MATERIAL Y MÉTODOS

CARACTERISTICAS Y DISTRIBUCION DEL MATERIAL

Realizamos nuestra investigación en enfermos del Hospital Clínico "San Cecilio" de Granada, donantes voluntarios del Banco de Sangre y voluntarios sanos.

Nuestra casuística comprende un total de 269 sujetos (151 varones y 118 hembras) con edades comprendidas entre 12 y 80 años (edad media, 44 años).

Los hemos dividido en los grupos que a continuación se señalan:

1)- Grupo de Sujetos Controles Sanos:

Constituido por 80 sujetos sanos, que no tomaban ningún fármaco en el momento del estudio. Su edad media fue de 41 años, (16 y 68 años), 48 hembras y 32 varones.

2)- Grupo de Pacientes Cirróticos:

Lo constituyeron 79 pacientes con una edad media de 53 años (23 y 79).

Su diagnóstico se realizó en base al estudio anatomopatológico. Cuando la biopsia estuvo contraindicada (trastornos de la coagulación, atrofia del lóbulo derecho etc...), el diagnóstico se llevó a cabo en base a aceptados criterios clínicos, biológicos y gammagráficos.

Según la etiología, se dividieron en 3 grupos:

1)- AgHB_S+: cuando la determinación del AgHB_S en suero o tejido hepático, resultó ser positiva (7 casos). No se incluyeron por tanto, aquellos sujetos con algún marcador positivo para el virus B; pero que fueron AgHB_S-.

2)- Alcohólica: cuando el paciente tenía una ingesta alcohólica superior a 100 gr/día para los varones y a 80 gr/día para las hembras, durante mas de 10 años y/o una biopsia hepática compatible (53 casos).

3)- Criptogénica: aquellos individuos sin historia de alcoholismo, ni evidencia de enfermedad autoinmune, sobrecarga férrica, enfermedad biliar, AgHB_S o cuyo estudio anatomopatológico no permitía determinar algún factor etiológico (21 casos).

Atendiendo a la presencia o no de complicaciones, se dividieron en dos grupos:

2.1)- Cirrosis Compensadas: Incluye a 37 individuos que no presentaban ascitis, ictericia, encefalopatía o Insuficiencia Renal, en el momento de su estudio.

De ellos, 29 fueron varones y 8 hembras, con una edad media de 53 años (30 y 79).

El estudio anatomopatológico se llevó a cabo en 28 de los casos (75.6%). En cuanto a la etiología, 27 fueron de origen alcohólico, 3 AgHB_S + y 7 criptogénicas. Los principales datos clínicos y biológicos de cada paciente, pueden verse en la tabla (2.1) y (2.2).

2.2)- Cirrosis Descompensadas: formado por 42 pacientes con una o mas de la complicaciones anteriormente expuestas, mas otros dos pacientes del primer grupo de cirróticos, que posteriormente sufrieron una complicación.

Su edad media fue de 53 años (23 y 77). de ellos, 27 fueron varones y 17 hembras.

El estudio anatomopatológico se realizó en 21 de ellos. El alcohol, se consideró el factor etiológico en 28 casos, el AgHE_S + en 4 y las 12 restantes se consideraron criptogénicas o de causa desconocida.

La principal causa de la descompensación fue la ascitis, que de una forma aislada o junto a otras complicaciones, apareció en 36 pacientes; seguida

de Ictericia (15 casos), Encefalopatía hepática (8 casos) e Insuficiencia Renal Funcional (5 casos).

Los datos clínicos y analíticos de cada sujeto, se recogen en las tablas (2.6) (2.7).

En los 11 pacientes con hemorragia digestiva alta (5 con cirrosis compensada y 6 descompensada), el estudio no se llevo a cabo hasta su estabilización clínica y, al menos, una semana después de la última transfusión sanguínea.

En cuanto al diagnóstico de las infecciones en los pacientes cirróticos, hemos seguido los criterios habitualmente establecidos: para las urinarias, un urocultivo positivo con mas de 10^5 colonias/ μ l; para las respiratorias, un cuadro clínico compatible, junto con radiología con o sin cultivo de esputo positivo. La peritonitis bacteriana espontánea (P.B.E.) se consideró cuando el cultivo del líquido ascítico fue positivo y/o existía un cuadro clínico compatible junto a un recuento celular en el líquido superior a 500 células/ μ l, con mas del 75 % de polinucleares. El diagnóstico de otras infecciones, se hizo en base a las características clínicas-biológicas y al cultivo del germen.

De los 79 pacientes estudiados, 18 (22.78 % del

total), presentaron algún tipo de infección. La mayor parte de estos individuos, se encontraron dentro del grupo de Cirrosis Descompensada (15 casos) y solo 3 de ellos pertenecían al grupo de Cirrosis Compensada.

El tipo de infección predominante fue la urinaria, 12 casos; seguida de la P.B.E., 6 casos; Infección Pulmonar en 2 casos, Shock Séptico en 1 caso, Bacteriemia en otro caso y finalmente, 1 caso de artritis.

La evolución clínica fue favorable en 10 sujetos, en tanto que los 8 pacientes restantes fallecieron. Todos los sujetos de este último grupo formaban parte de las Cirrosis Descompensadas y clínicamente presentaban dos o mas complicaciones en el momento del estudio, como se aprecia en la tabla 2.9.

3)- Grupo de Hepatitis Crónicas:

constituido por 16 pacientes (10 hembras, 6 varones) de 20 a 60 años, con una edad media de 39 años y con elevación mantenida de transaminasas durante más de 12 meses y cuyo estudio histológico, cumplía los criterios establecidos por De Groot y Cols., 1968. De ellos, 12 se clasificaron como Hepatitis Crónica Activa y 4 como Hepatitis Crónica Persistente.

Etiológicamente, la mayor parte fue de causa desconocida o criptogénicas (9 casos), el AgHB_S estuvo presente en otros 5 y finalmente 2 pacientes con antecedentes de hepatitis postransfusional AgHB_S-, se consideraron NANB.

Los datos clínicos y biológicos de cada paciente se pueden observar en las Tablas (3.1.) y (3.2.).

4) Grupo de Hepatitis Aguda:

Se estudiaron 20 casos, incluyendo uno de hepatitis aguda fulminante. El diagnóstico se hizo en base a un cuadro clínico compatible y/o unos niveles de transaminasas 10 veces por encima de lo normal.

El grupo estaba formado por 16 varones y 4 hembras con edades comprendidas entre 12 y 54 años ($\bar{x}: 24$ años).

El virus de Hepatitis A (V.H.A.) fue el agente etiológico en 8 casos, el de la Hepatitis B (V.H.B.) en 10 casos y, finalmente, 2 casos, uno de ellos con antecedentes de transfusión sanguínea, se consideraron NANB, ya que tanto las aglutinaciones para ambos virus como para citomegalovirus y la reacción de Paul Bunnell, fueron negativas.

Los datos clínicos y analíticos más sobresalientes de cada uno de estos pacientes, se pueden observar en las tablas (4.1) (4.2) y (4.3).

5)- Grupo de Hepatopatias Alcohólicas No Cirróticas:

Se incluyeron en este grupo a aquellos sujetos que presentaban una ingesta de etanol/día igual o superior a 100 gr. para los varones y 80 gr. para las hembras, durante al menos 10 años, y cuyo estudio histológico del hígado mostró signos de enfermedad alcohólica crónica como hepatitis alcohólica, esclerosis hialina pericentral, fibrosis portal e intersticial, cuerpos hialinos de Mallory, megamitocondrios, esteatosis o una combinación de estos, sin las características propias de la cirrosis.

Este grupo estaba constituido por 17 individuos 14 varones y 3 hembras, de edad comprendida entre 32 y 59 años: Edad media de 44 años.

El diagnóstico histológico fue Esteatosis hepática en 14 casos y Hepatitis Alcohólica Aguda, en los 3 restantes.

Los datos clínicos y analíticos correspondientes a cada paciente, pueden verse en las tablas (5.1) y (5.2).

6)- Grupo de pacientes con Neoplasias malignas:

Constituido por 20 sujetos, 11 hembras y 9 varones, con edades comprendidas entre 21 y 83 años; Edad media de 63 años.

Por el tipo de tumor, se distribuyeron de la siguiente forma: C. Gástrico:7; C. Rectal:3; C. Colon:2; C. Óvario:2; C. Esófago:2; Ampuloma:2; C. Bronquial:1; C. Hepático:1.

Nueve pacientes, tenían metástasis a distancia (hepáticas: 4 casos; Peritoneales: 4; Pulmonares: 1; Óseas: en un sujeto con metástasis hepáticas); en otros 5, metástasis regionales; en 3 casos, metástasis locales, y en los 3 sujetos restantes, no se encontró ningún tipo de metástasis.

La supervivencia fue inferior a 12 meses en 11 sujetos y solamente 9 pacientes lograron sobrepasar el año de vida.

En el momento del estudio, únicamente el paciente nº 14, presentó una complicación de tipo infeccioso.

En las Tablas (6.1.) y (6.2.) se recogen los datos clínicos y analíticos de cada paciente.

7)- Grupo de pacientes con Colestasis:

Formado por 19 pacientes cuyo diagnóstico se realizó en base a criterios clínicos, biológicos y radiológicos establecidos.

Se incluía 4 sujetos con Cirrosis Biliar Primaria, todos ellos, en estadio precirrótico; cuyo diagnóstico también se hizo siguiendo criterios actualmente aceptados (Sherlock y cols., 1973).

Entre ellos, hubo 10 hembras y 9 varones, con un rango de edad situado entre 38 y 84 años. Edad media de 61 años.

La etiología del proceso colestásico fué benigna en 12 casos Coledocolitiasis:4; C.B.P.:3 en estadio III y 1 en estadio II; Pancreatitis Crónica:2; Quiste Hidatídico:1; Colestasis Intrahepática de causa vatrógena:1) y maligna en otros 7 (Cáncer de Páncreas: 4; Ampuloma:2; Colangiocarcinoma:1) (Tabla 7.3).

En 3 casos, paciente nº 7, nº 11 y nº 16, existieron complicaciones de tipo séptico en el momento del estudio, (Colangitis por *Stafilococcus Aureus*; Colecistitis Aguda y Colangitis por *E. Coli*; respectivamente).

La ictericia se objetivó clínicamente en 13 casos. En 11 pacientes, se realizó algún tipo de tratamiento quirúrgico, mientras que los 8 restantes, siguieron un tratamiento conservador.

Las características clínicas y parámetros biológicos de cada paciente se recogen en las tablas (7.1.) y (7.2.).

8)- Grupo de pacientes Intervenidos:

Para estudiar la influencia de la cirugía en el comportamiento de la F_N y en la actividad del S.R.E., elegimos al azar sujetos sometidos a cirugía abdominal por un proceso de origen benigno.

Este grupo estuvo constituido por 8 sujetos, 6 hembras y 2 varones, cuyas edades oscilaron entre los 28 y 66 años. Edad media de 47 años.

De ellos, 4 sujetos presentan Coletitiasis y otros 4 Coletitiasis con Coledocolitiasis. El paciente nº 4, presentaba además un cuadro de Colecistitis Aguda.

El estudio se realizó durante el preoperatorio y posteriormente en el postoperatorio: a las 2 horas, 24 horas, 2º, 3º, 4º y 5º dia.

Tanto al paciente nº 1, como al nº 4, se les hubo transfundido sangre durante la intervención y de nuevo al 2º dia postoperatorio en el nº 4. El postoperatorio curso sin complicaciones en todos los casos.

En las Tablas (8.1.) y (8.2.) se exponen los principales datos clínicos y biológicos de cada sujeto.

9)- determinacion de FN en liquido Ascítico:

Finalmente, estudiamos un grupo de 30 sujetos con ascitis, 11 hembras y 19 varones, de edades comprendidas entre 36 y 83 años ($\bar{x}:59$ años).

La ascitis fue secundaria a Cirrosis hepática en 26 casos, incluyendo 4 sujetos con Cirrosis y Hepatoma y 3 con Cirrosis y Peritonitis Bacteriana Espontánea. De ellos, 16 pacientes, pertenecian al grupo de la Cirrosis Descompensadas, previamente estudiados.

La Carcinomatosis peritoneal fue el origen de la ascitis en otros 4 casos, 2 carcinomas de ovario y 2 carcinomas gástricos.

Estos sujetos, tambien se habian estudiado previamente dentro del grupo de las Neoplasias.

Los datos clínico-analíticos de cada caso,
se pueden observar en la Tabla 9.1...

METODOS

Determinación de la Fibronectina (Fn).

A cada individuo se le extrajo 5 c.c. de sangre venosa que fué recogida en tubos de plástico, a los que previamente se les había añadido 0.5 c.c. de citrato trisédico al 3.8 %, como anticoagulante, y 95 unidades de aprotinina/ml de sangre, como inhibidor de la proteólisis. Los tubos de ensayo con las muestras, se introducían inmediatamente en un recipiente con hielo y se centrifugaron (SORVAL SUPER SPEED R_{c2}-B) a 4º y 3000 rpm durante 10 minutos. Se extraía el plasma y se almacenaba a 20ºC. hasta su determinación.

La Fn plasmática se determinó en el plasma por un método inmunoturbidométrico, basado en la interacción Antígeno-Anticuerpo. Para ello, se utilizó un kit comercial (Boheringer-Manheim) siguiendo el método a "Tiempo Fijo" y a una Tª ambiente de 25ºC.

En resumen, el anticuerpo antiFibronectina purificada, se diluye en proporción 1/10 con una solución que contiene 100 mmol. de fosfato "buffer" y 3% de polietilenglicol. De la mezcla Anticuerpo-Buffer se toma una alicuota de 1000 μ l y se mezclan con 10 μ l de plasma problema o con el patrón. Trás

un minuto de incubación, se lee la absorción en un espectofotómetro (Beckman Acta-CIII) a 340 mm. de longitud de onda. A los 10 minutos, se lee de nuevo. La diferencia entre las dos lecturas ($\Delta A = A_2 - A_1$), se lleva a un curva de calibración, en cuya abcisa se indica F_N ($\mu\text{g/ml}$) y ΔA en ordenadas, lo que nos permitirá conocer la concentración de F_N de la muestra en $\mu\text{gr/ml}$.

Con este método podemos determinar concentraciones de F_N situadas entre 0-1000 $\mu\text{g/ml}$, con un margen de error estimado del 3.8%.

Determinación de Antitrombina-III (AT-III):

Se emplaron las mismas muestras de plasmas recogidas para la determinación de Fibronectina. Su determinación se llevó a cabo mediante Inmunodifusión Radial Simple (Nor-Partigen-AT-III, Behring).

En resumen, las placas contienen 12 pocillos con un antisuero monoespecífico frente a la Antitrombina-III humana. Una vez abierta la placa, se dejaba 5 minutos a T° ambiente para que se evapore el agua de condensación que pudiera haberse formado en los pocillos. Se depositan 5 μl de plasma, con una micropipeta.

ta Eppendorf, en cada pocillo; excepto en el número 1, en el que se depositan 5 μ l de plasma control para verificar la exactitud de los valores de referencia. Posteriormente, se cerraban las placas y se dejaban a T[°] ambiente. A las 48 horas, se media el diámetro (D) de los anillos de precipitación con una posibilidad de error de 0.1 mm.. Para ello, se utilizó una lupa graduada sobre fondo oscuro y con iluminación lateral.

El diámetro (D) del anillo de precipitación permite determinar la concentración correspondiente, utilizando la tabla de referencia del kit. La exactitud de los resultados se verifica, como Hemos dicho, con el plasma control.

Las unidades de Antitrombina-III, se expresan en mgr/100 ml.

Determinación de los Ac. frente a E.Coli:

Esta determinación se llevó a cabo mediante una técnica de Hemaglutinación Directa.

Preparación de los antígenos (Ag) E.Coli:
los Ag de E-Coli han sido específicamente desarrollados para este estudio. Para su preparación, se han realizado

cultivos de E-Coli obtenidos de muestras fecales de sujetos normales y con hepatopatías de nuestro medio; así como cepas obtenidas de orina y de distintos exudados, con el fin de que los Ag. empleados, representen a los serotípos más comunes en este medio.

Los tipos que se han usado para preparar el Ag. han sido 18 cepas de E-Coli que aglutinaban cada 3 con cada uno de los siguientes sueros: suero poli A (026:K60;055:K59;0111:k58;0127a:K63) suero poli B (086a:K61;0119:K69;0124:K72;0125:K70;) suero poli C (018a 018c:K77; 022a 022c:K61; 020a 020b:K84; 028:K73; 044:K74; 011a 0112c:K66) todos ellos de la casa Difco; así como 3 cepas de E-Coli NAG.

Se cultivaron en una placa de agar-brucella y posteriormente se colocaron en una solución salina a una concentración de 1.200 millones de organismos/ml. La suspensión se sometió a ebullición durante 2 horas y se centrifugó durante 30 minutos a 5000 rpm. El sobrenadante de cada serotípo, se separó y mezcló con los demás; repartiéndose en partes aliquotas y almacenandose a -60°C. hasta su uso.

Técnica de Hemaglutinación Directa: se utilizaron hematíes humanos del grupo O Rh negativo.

Se lavaron tres veces con solución salina isotónica. A 0.1 ml de hematíes del sedimento, se añadieron 5 ml. de la solución antigénica, incubándose la mezcla a 37° durante 30 minutos. Posteriormente, los hematíes se lavaron de nuevo tres veces con solución salina y se les añadió solución salina hasta conseguir una concentración final de hematíes del 1 %.

El suero problema se inactivó a 56°C. durante 30 minutos y se dividió en dos aliquotas de 0.1/ml cada una. Una de ellas, se trataba con 0.1 ml. de buffer fosfato salino M/15, pH: 7.3; la otra, con 0.1 ml. de Buffer fosfato salino M/15, conteniendo 0.1 mol./l. de 2-Mercaptoetanol, lo que permitía obtener el título de IgM.

Todas las muestras se incubaron a 37°C. durante 30 minutos. Se hicieron dobles diluciones del suero (25 μ l) en una microbureta y se añadió 25 μ l de hematíes cubiertos de Ag. La cubeta, se incubó 3 horas a 37°C. y después de una noche a 4°C., se podía leer el título de aglutinación.

Determinación de la función del S.R.E. Hepático (Célula de Kupffer).

Hemos realizado un estudio morfológico

hepático mediante un sistema gammacámaracomputador.

La utilización de este método, presenta las siguientes ventajas:

- Es un método de registro cuantitativo y no invasivo.
- El paciente recibe escasa radiación.
- Su realización es tan rápida y simple como una gammagrafía hepática.
- Permite analizar de forma independiente la actividad hepática, esplénica y plasmática.

El estudio dinámico de la actividad del radiofármaco, se lleva a cabo en función del tiempo, sobre distintas áreas corporales simultáneamente: a nivel hepático, esplénico y cardiaco. Ello permite obtener las correspondientes curvas actividad-tiempo que se analizarán de acuerdo con un modelo biofísico bicompartimental.

Como radiofármaco utilizamos macroagregados de albúmina humana de 8 a 60 μ m de diámetro (LABORATORIO ISODER), marcadas con 99m Tc. La conveniencia del empleo de este tipo de partículas, se debe a que reune las siguientes características:

- Es inocuo y biodegradable.

- Se puede administrar la cantidad suficiente para determinar la capacidad fagocítica del S.R.E.
- El 99m Tc. tiene una vida media de 6 horas, adecuada para realizar exploraciones isotópicas.

Técnica

Se inyectaron 2 mCi (1.59 MBq/Kg) del radiofármaco en la red venosa superficial (antebrazo), con el paciente en decúbito supino y situado bajo el campo de la gammacámara (CGR-Img 73000), incluyendo área cardíaca, hepática y esplénica. La obtención de imágenes comenzaba simultáneamente con la inyección en bolo del trazador.

Captación sobre el área hepática:

La actividad producida por el radiotrazador en el área hepática es detectada y almacenada en la memoria del ordenador para su ulterior proceso, a intervalos de una imagen cada 15 segundos durante 20 minutos. Este tiempo de exploración se determinó en base a que, a los 5 minutos, más del 85 % de la actividad se distribuye en el hígado.

Sobre la curva de captación obtenida por el comportamiento del radiofármaco en el área hepática, se ajustaron los datos cinéticos de este, a un modelo biofísico configurado por un compartimento simple con entrada y salida de dicho trazador. La expresión matemática de este modelo bicompartimental viene dada por la siguiente ecuación descrita por Biozzi (1953):

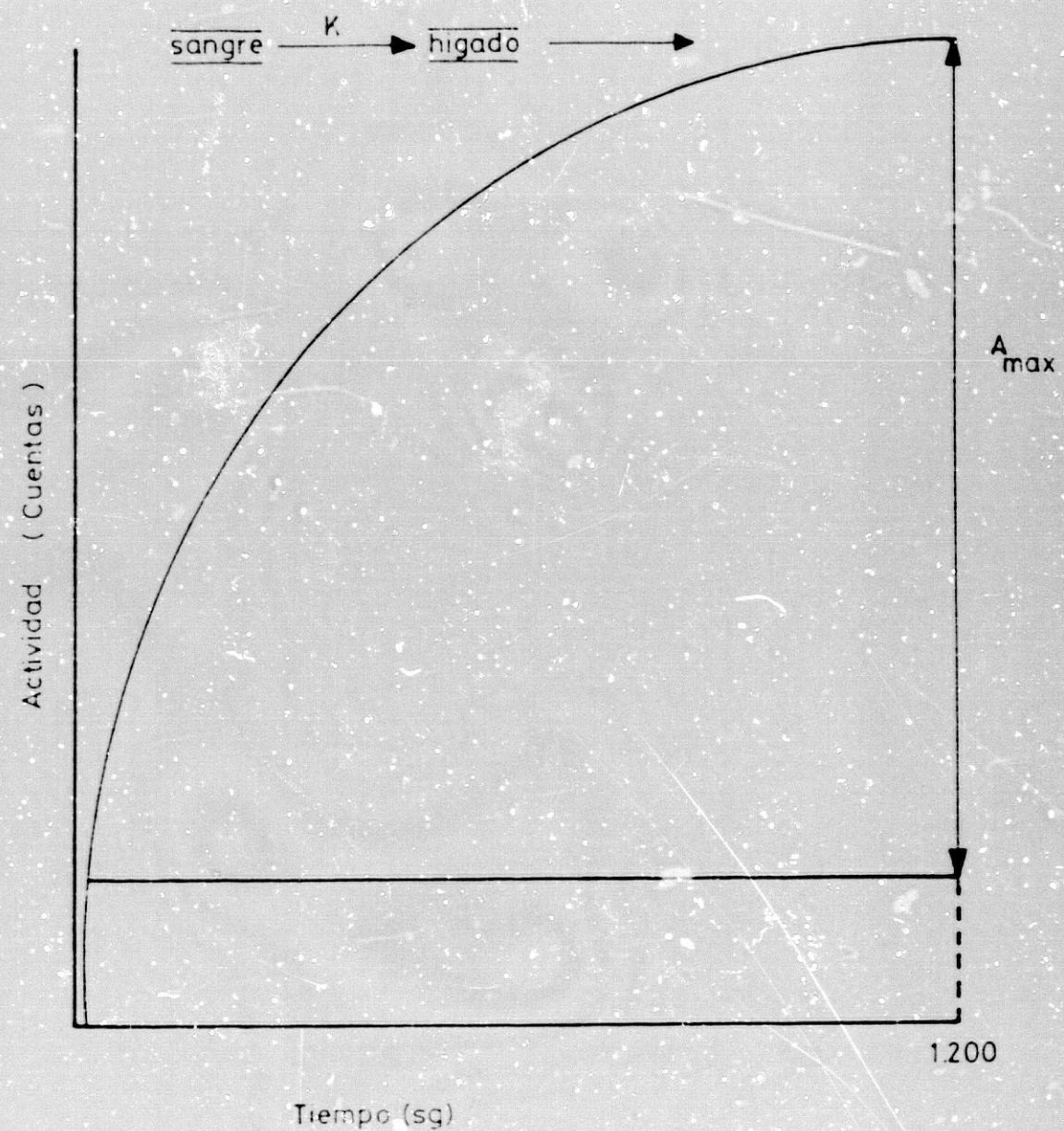
$$A = A_{\max} (1 - e^{-kt})$$

A- representa la actividad del trazador sobre área hepática en un momento dado.

A_{\max} - representa la mayor actividad registrada.

K- constante de semidesintegración del radiofármaco.

El fondo, correspondiente a la sangre de los sinusoides hepáticos, es sólo una mínima parte comparado con la existencia en las células de Kupffer y, por tanto, se puede desestimar.



Con el fin de facilitar los cálculos, se han efectuado las siguientes hipótesis simplificadoras:

1.- Para el cálculo del nivel del radiofármaco en el espacio vascular, tomamos el valor de la actividad registrada sobre el área de interés hepática en el primer minuto de la prueba y posteriormente se sustrae este valor (fondo) de los distintos puntos que definen la curva.

2.- Utilizamos el valor de máxima actividad (A_{max}) corregida respecto al valor de fondo. De este valor máximo se sustraen cada uno de los puntos comprendidos entre el primer minuto, $t=1$, y t_{max} .

3.- Los valores resultantes de la sustracción anterior, se ajustan por el procedimiento de mínimos cuadrados a una ecuación monoexponencial decreciente, cuya pendiente, ordenada en el origen, tiempo medio y coeficiente de correlación lineal, resultan de fácil determinación y nos permiten conocer el Índice de Fagocitosis.

Valoración de la gammagrafía hepática:

La gammagrafía hepática se realizó trás la administración intravenosa de 2mCi de ^{99m}Tc . La obtención de imágenes comienza entre los 10-20 minutos

después de la inyección. El paciente se sitúa bajo la gammacámara en posición de decúbito supino o prono y se hace girar a su alrededor el detector de la cámara. Se realizan tomas anteriores, posteriores, lateral derecha y lateral izquierda.

La exploración gammagráfica se llevó a cabo durante el ingreso del paciente o cuando fué visto en consulta, si se trataba de un paciente ambulatorio. Se valoró si el conocimiento previo del estado clínico de cada caso y siguiendo los criterios propuestos por Castell y Johson (1966):

1) Segundo el grado de desestructuración de la captación hepática (H):

0 (ninguna desestructuración)

+1 (ligera)

+2 (marcada desestructuración con algunos

+3 (cuando sólo se visualizaba ligeramente el hígado)

2) Grado de captación esplénica (E):

0 (ninguna)

+1 (menor captación que la hepática).

+2 (igual captación que hígado)

+3 (mayor captación que la hepática)

3) Grado de captación en Médula Osea (M.O.):

0 (ninguna)

+1 (ligeramente visible)

+2 (marcada captación; peso menor que la hepática)

+3 (de igual intensidad que la captación hepática).

Finalmente, los puntos obtenidos en cada uno de los apartados anteriores, se suman, obteniéndose así la puntuación total de la gammagrafía, que, para cada caso, estaría comprendida entre 0 y 9 puntos. Como se desprende de lo expuesto, la puntuación 0 corresponde a una gammagrafía normal. Dicha puntuación se incrementa a medida que aumentan las alteraciones gammagráficas.

METODOS ESTADISTICOS UTILIZADOS

1. Elementos básicos:

1.1. Medida muestral:

Dada una variable estadística (aleatoria) X , y "n" observaciones de dicha variable X_1, X_2, \dots, X_n (muestra de tamaño "n"), se define su media muestral como

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n \bar{x}_i}{n} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n}$$

1.2) Varianza muestral:

Bajo las condiciones anteriores, se define la varianza muestral de la variable X como

$$S^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}$$

Para el cálculo, se suele usar una fórmula alternativa:

$$S^2 = \frac{1}{n-1} \left[\sum_{i=1}^n x_i^2 - \left(\frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \right)^2 \right]$$

2. Tests de homogeneidad de dos muestras

2.1. Test de comparación de las varianzas en poblaciones normales en el caso de muestras independientes:

Dadas dos muestras independientes de variables aleatorias normales $N(\mu_1, \sigma_1^2)$, $N(\mu_2, \sigma_2^2)$, de tamaños n_1 y n_2 respectivamente, para comparar sus varianzas, esto es:

$$H_0: \sigma_1^2 = \sigma_2^2$$

se calcula el estadístico:

$$F_{\text{exp}} = \frac{S_1^2}{S_2^2}, \text{ con } S_1^2 \geq S_2^2$$

donde S_1^2 y S_2^2 representan las varianzas muestrales de las dos variables.

Dicho estadístico se compara con el valor F de la distribución F de Snedecor con n_1-1 y n_2-1 grados de libertad.

Se rechaza H_0 (es decir, que las varianzas son iguales) con error Z_α si

$$F_{\text{exp}} > F_\alpha$$

2.2. Test de Student para comparar dos medias de variables Normales.

Dadas dos muestras

$$x_1, x_2, \dots, x_{n_1}$$

$$y_1, y_2, \dots, y_{n_2}$$

de tamaños n_1 y n_2 respectivamente, de dos variables aleatorias X , Y con distribuciones $N(\mu_x, \sigma_x^2)$ y $N(\mu_y, \sigma_y^2)$, para comparar sus medias, es decir

$$H_0: \mu_x = \mu_y$$

se consideran los siguientes casos:

A. Muestras independientes:

A.1.- Varianzas conocidas:

Se calcula el estadístico:

$$T_{exp} = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\frac{\sigma_x^2}{n_1} + \frac{\sigma_y^2}{n_2}}}$$

y se compara con el valor t de la distribución normal $N(0,1)$.

Se rechaza H_0 con error α si

$$T_{exp} > t_\alpha$$

A.2. Variaciones desconocidas pero iguales:

El estadístico en este caso es

$$T_{exp} = \frac{|\bar{x} - \bar{y}|}{S \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

donde $S^2 = \frac{(n_1 - 1) S_x^2 + (n_2 - 1) S_y^2}{n_1 + n_2 - 2}$

Se compara con el valor t_α de la distribución t de Student con $n_1 + n_2 - 2$ grados de libertad.

Se rechaza H_0 con error α si

$$T_{exp} > t_\alpha$$

A.3. Varianzas desconocidas y distintas (test de Welch):

Se calcula

$$t_{exp} = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\frac{s_x^2}{n_1} + \frac{s_y^2}{n_2}}}$$

y se compara con el valor t de la distribución t de Student con grados de libertad, donde

$$= \frac{(A+B)^2}{\frac{A^2}{n_1-1} + \frac{B^2}{n_2-1}} ; \text{ con } A = \frac{s_x^2}{n_1} ; \quad B = \frac{s_y^2}{n_2}$$

Se rechaza H_0 con error si $t_{exp} > t_\alpha$

En el caso de varianzas desconocidas, la decisión de si se trata del caso A.2 ó A.3 se hace mediante el test de comparación de dos varianzas a un error del 20 %.

B. Muestras apareadas:

En el caso de muestras apareadas de tamaño "n" se calculan las diferencias

$$d_i = x_i - y_i ; \quad i = 1, 2, \dots, n.$$

entre los "n" valores muestrales apareados y se calcula la media \bar{d} y la varianza s_d^2 de dichas diferencias.

El estadístico en este caso es:

$$t_{exp} = \frac{|\bar{d}|}{S_d/\sqrt{n}}$$

Se compara con el valor t de la distribución t de Student con $n-1$ grados de libertad.

Se rechaza H_0 con error α si

$$t_{exp} > t_\alpha$$

Condiciones de validez para los test A.1, A.2, A3 y B:

Todo lo anterior es válido si las variables X , y ó d son normales y, en otro caso, será válido aproximadamente si los tamaños muestrales son mayores que 30 por la aplicación del teorema central del límite.

2.3. Test de comparación de dos proporciones independientes:

Sean X_1, X_2 dos observaciones de dos variables Binominales independientes $B_1(n_1; p_1)$ y $B_2(n_2; p_2)$. Para comparar las proporciones p_1 y p_2 ; es decir

$$H_0 : p_1 = p_2$$

se nota por

$$\hat{p}_i = \frac{x_i}{n_i} \quad \hat{q}_i = 1 - \hat{p}_i \quad i = 1, 2$$

$$\hat{p} = \frac{x_1 + x_2}{n_1 + n_2} \quad \hat{q} = 1 - \hat{p}$$

El estadístico en este caso queda expresado en los siguientes términos:

$$t_{\text{exp}} = \frac{\hat{p}_1 - \hat{p}_2 - \frac{1}{2}}{\sqrt{\hat{p} \cdot \hat{q} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}$$

Se compara con el valor t_α de una $N(0.1)$ y se rechaza H_0 con error α si

$$t_{\text{exp}} > t_\alpha$$

Condiciones de validez:

El test es válido si se cumple una de las siguientes 2 condiciones:

- a) $n_1 + n_2 \geq 40$
- b) $20 \leq n_1 \leq n_2 \leq 40$, pero $n_1 \hat{p}, n_2 \hat{p}, n_1 \hat{q}, n_2 \hat{q}$ son mayores que 5.

3. Test de correlación lineal simple para una muestra:

Calculos previos:

Dadas "n" parejas de valores (x_i, y_i) ; $i=1, 2, \dots, n$ de dos variables aleatorias \bar{x} e \bar{y} , se calcula previamente:

$$(xx) = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 = \sum_{i=1}^n x_i^2 - \left(\frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \right)^2$$

$$(xy) = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y}) = \sum_{i=1}^n x_i y_i - \frac{\left(\sum_{i=1}^n x_i \right) \left(\sum_{i=1}^n y_i \right)}{n}$$

$$(yy) = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 = \sum_{i=1}^n y_i^2 - \left(\frac{\sum_{i=1}^n y_i}{n} \right)^2$$

Estimación del coeficiente de correlación ρ :

El estimador para el coeficiente de correlación $\hat{\rho}$ es:

$$\hat{\rho} = \frac{(xy)}{\sqrt{(xx)(yy)}}$$

Test de independencia:

Se plantea el test:

$$H_0 : \rho = 0$$

es decir, la independencia de las dos variables.

Para ello se calcula es estadístico:

$$t_{\text{exp}} = \sqrt{\frac{(n-2) \hat{\beta}^2}{1 - \hat{\beta}^2}} = \sqrt{\frac{n-2}{1 - \hat{\beta}^2}}$$

y se compara con el valor t de la distribución t de Student con $n-2$ grados de libertad. Se rechaza H_0 con un error si

$$t_{\text{exp}} > t_\alpha$$

El ajuste de mínimos-cuadrado:

Para el cálculo de los parámetros de una función de ajuste a una nube de puntos pueden seguirse diversos procedimientos; uno de los más elementales y, al mismo tiempo, más aplicados es el denominado método de los mínimos cuadrados".

Supongamos que disponemos de " n " observaciones de un cierto fenómeno, de tal manera que a cada valor de una variable independiente X le corresponde otro de una variable dependiente Y . Tendremos pues, " n " puntos $(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_n, y_n)$. Supongamos que escogemos como función de ajuste una tal que dependa de " r " parámetros.

$$y = f(x; a_1, a_2, \dots, a_r)$$

donde los a_i , $i = 1, 2, \dots, r$ son los referidos parámetros.

Para cada valor de "x" tendremos dos valores de "y", (ya que la función de ajuste no ha de satisfacer necesariamente a todos los valores observados; es decir, su representación gráfica no ha de pasar por todos los puntos de la nube del fenómeno):

- uno el que le corresponde de la observación empírica, y_i , obtenido de la observación junto a x_i

- otro el que le correspondería, según la función, teóricamente; es decir, el determinado conforme a la función de ajuste, que llamaremos $f(x_i; a_1, a_2, \dots, a_r)$

En consecuencia, para cada valor de "x" se quedaría una diferencia, que llamamos d_i , entre cada valor empírico y su correspondiente teórico; esta diferencia sería de la forma

$$d_i = y_i - f(x_i; a_1, a_2, \dots, a_r)$$

El procedimiento de los mínimos cuadrados calcula el valor de los parámetros a_1, \dots, a_r de la función mediante la minimización de la función suma de los cuadrados de las distancias d_i ; es decir, minimizando la función.

$$Q = d_1^2 + d_2^2 + \dots + d_n^2 = \sum_{i=1}^n d_i^2 = \sum_{i=1}^n [y_i - f(x_i; a_1, \dots, a_r)]^2$$

Si llamamos evacuaciones "normales" a las que resultan de igualar a cero las derivadas, tendremos que el cálculo de los parámetros se efectúa resolviendo el indicado sistema de evacuaciones normales, de "r" ecuaciones con "r" incógnitas, dado por:

$$\sum_{i=1}^n y_i \cdot \frac{\partial f}{\partial a_s} = \sum_{i=1}^n f(x_i; a_1, a_2, \dots, a_r) \cdot \frac{\partial f}{\partial a_s} \quad (s=1, 2, \dots, r)$$

Este procedimiento ha sido empleado para el cálculo del parámetro k (índice de fagocitosis) en el ajuste de una función monoexponencial decreciente de la forma

$$A = A_{\max} (1 - e^{-kt})$$

El valor exacto de k se ha obtenido por programa en un ordenador.

7) Otros métodos:

La determinación de los principales parámetros biológicos, habitualmente realizados en nuestros pacientes, se llevaron a cabo por los siguientes métodos: Transaminasa Glutámico-Oxalacética/Glutámico-Pirúvica: método standard optimado de la Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie; γ -GT: Monotest (Boehringer Manheim); Fosfatasa Alcalina: Bower Mc Comb.; Bilirrubina Directa/Bilirrubina Indirecta: método Malloj-Evelyn; Proteinas Totales: Birnet; Albúmina, gammaglobulinas: Electroforesis; Inmunoglobulinas: Nefelopetria; Colesterol: Trinder Enzimático.

Los marcadores séricos de los virus de la hepatitis A y B, se realizaron mediante radioinmu-noanálisis directo en fase sólida, utilizando equipos comerciales suministrados por el laboratorio Abbott (Austria II, Ausab, Corab, Abbott-HBe y Havab).

R E S U L T A D O S

Interpretación de los resultados:

ESTUDIO CLINICO Y BIOLOGICO:

En todos los casos se ha utilizado un estudio clínico completo. Para nuestro estudio, con el fin de resumir y circunscribirnos a lo que más nos interesa, en cada grupo de pacientes hemos entresacado una serie de datos para ser tabulados y estudiados con más detalle.

A continuación exponemos los datos individualizados que hemos incluido en cada grupo:

1) Grupo de sujetos controles:

E_N plasmática: se determinó en 80 sujetos sanos. Los resultados para este grupo, se expresan de forma individualizada en la tabla 1.1.; su valor medio fué de 334.68 ± 82.14 (tabla 1.5.). En las hembras estos valores tendieron a ser más altos, sin embargo esta diferencia respecto a los varones, no alcanzó significación estadística (tabla 1.6.).

En cuanto a la edad, se clasificaron en tres grupos: 23 sujetos menores de 30 años; 35, entre

30-50 años y 22, mayores de 50 años. Se comprobó que los niveles de F_N se incrementaban de forma progresiva con la edad; siendo significativas las diferencias entre el primer y el tercer grupo ($X: 317 \pm 92.27$) y ($X: 370.31 \pm 82.27$) ($p < 0.05$) (tabla 1.6.).

Antitrombina-III: se determinó en 24 sujetos. Sus valores se pueden observar en la tabla 1.3., donde también incluimos los resultados correspondientes de F_N para facilitar su comparación. Su valor medio fue de 31.43 ± 2.56 mgr/100 ml. (tabla 1.5.). No existió correlación entre los valores de AT-III y los de F_N plasmática (Fig. 16).

Estudio funcional del S.R.E. hepático: se llevó a cabo en 25 individuos y se expresó mediante el Índice de Fagocitosis (I_F). Su media fué de 1.39 ± 0.08 (tabla 1.5.) (Fig. 5). No existió correlación entre estos valores y los niveles plasmáticos de F_N (Fig. 15).

Ac. frente E-Coli: se determinaron en 34 individuos, con unos valores medios para los Ac. tipo IgG: $1/49.64 \pm 45.03$ y para los Ac tipo IgM: $1/2.58 \pm 2.58$ (tabla 1.5.). No hubo correlación ni con los niveles de F_N , ni con la función del S.R.E.

2) Grupo de pacientes cirróticos:

Como indicamos anteriormente este grupo lo dividimos en dos subgrupos atendiendo a la presencia o no de complicaciones.

2.1.) Cirrosis compensadas:

F_N plasmática: se determinó en todos los sujetos y sus resultados individualizados se expresan en la tabla 2.3. Su valor medio (247.81 ± 72.14) fué significativamente inferior que el encontrado en los sujetos controles ($p < 0.001$) (tabla 2.10).

No existía correlación con la actividad funcional del S.R.E. (Fig. 17), título de Ac. E-Coli, ni con alteraciones de la gammagrafía hepática. Tampoco lo hubo con la albúmina, activada de Protombina, valor total de gammaglobulinas, IgA, IgG ni plaquetas.

Antitrombina-III: realizada en 13 pacientes (tabla 2.5.) su valor medio (19.86 ± 7.14) fué significativamente inferior al obtenido en los controles $p < 0.001$. (tabla 2.13)

Aunque tanto la F_N como la AT-III presentaron un comportamiento similar en este grupo de cirróticos

compensados, la correlación entre ambos no alcanzó significación estadística ($p < 0.2$). Sin embargo, cuando ambas fueron consideradas dentro del conjunto de pacientes cirróticos, se encontró una correlación significativa entre ambas ($r=0.55$) ($p < 0.01$) (Fig.18).

S.R.E. hepático: el resultado obtenido en cada sujeto puede verse en la tabla 2.3. También en este caso su valor medio (1.76 ± 0.57), fué significativamente inferior al de los controles ($p < 0.02$) (tabla 2.11.) (Fig.6) (Fig.8).

No se encontró correlación entre los valores de S.R.E. y los niveles de F_N (Fig.17), ni hubo correlación con los niveles séricos de Ac. E-Coli. de gammaglobulinas totales o de IgA.

En los 21 pacientes en los que se realizó estudio del S.R.E. hepático y gammagrafía hepática, encontramos una correlación positiva altamente significativa ($r=0.79$) ($p < 0.001$) (Fig.19).

Ac. frente a E-Coli: se realizaron en 14 sujetos y los resultados de cada individuo quedan recogidas en la tabla 2.4.; en tanto que los valores medios, pueden observarse en la tabla 2.12.

El valor medio de los titulos de Ac. del tipo IgM fueron significativamente superiores a los controles ($p < 0.05$) (tabla 2.12.); mientras que para los Ac. tipo IgG.; no se encontraron diferencias.

No encontramos correlación entre los titulos de Ac. E-Coli, la actividad del S.R.E., alteraciones gammagráficas, IgA ni gammaglobulinas séricas totales.

2.2.) Cirrosis descompensadas:

F_N plasmática: se determinó en todos los pacientes y sus resultados vienen recogidos en la tabla 2.9.. Su valor medio (170.36 ± 66.95) aún fué significativamente inferior al encontrado tanto en los sujetos normales como en las cirrosis compensadas, ($p<0.001$) en ambos casos (tabla 2.10.) (Fig.25.).

Tampoco en esta ocasión había correlación con la actividad del S.R.E. (Fig. 17), Ac. E-Coli o gammagrafía hepática ni con otros parámetros estudiados como los niveles plasmáticos de albúmina, valor total de gammaglobulinas, IgG, IgA, plaquetas ó Actividad de protombina.

Sin embargo, encontramos una correlación

positiva, estadísticamente significativa, entre los niveles plasmáticos de F_N y de AT-III ($r=0.64$), ($p < 0.01$) (Fig.18).

Antitrombina-III: se realizó en 16 pacientes. Sus valores individuales se recogen en la tabla 2.5.. El valor medio (18.09 ± 6.70) (tabla 2.13.) era significativamente inferior que en los sujetos controles ($p < 0.001$), pero sus diferencias con el grupo de Cirróticos Compensados no fueron significativas (Fig.27).

S.R.E. Hepático: se estudió en 27 individuos. Sus valores individuales se expresan en la tabla 2.9. Su valor medio (2.43 ± 0.67), fué inferior al hallado tanto en sujetos controles como en Cirrosis Compensadas ($p < 0.001$) (tabla 2.11) (Fig.7 y 8).

No existía correlación con los niveles plasmáticos de F_N , títulos de Ac. E-Coli, valor de gammaglobulinas, niveles de IgA ni otros parámetros.

Al igual que ocurría en las Cirrosis Compensada, existía correlación entre el grado de afectación de la gammagrafía hepática y el S.R.E. ($r=0.76$), ($p < 0.001$) (Fig.19).

Ac. E-Coli: se determinaron en 16 pacientes, tanto del tipo IgG, como IgM. Las diferencias frente a los controles sólo fueron significativas para los titulos del tipo IgM ($p < 0.01$) (tabla 2.14.).

No se encontró correlación con ninguna de las variables estudiadas.

Cirrosis e infecciones:

Los gérmenes encontrados, han sido: E-Coli (9 casos), Klebsiella (4 casos), Enterococo (2). Streptococo β -Hemolítico (2), Estafilococcus Aureus (1) y Proteus Vulgaris (1).

F. plasmática: se determinó en todos los sujetos que componían este grupo en el momento de la infección. Su valor medio (119.44 ± 36.81) no fué inferior al encontrado en el grupo de pacientes con cirrosis descompensadas ($p < 0.001$) (Fig.25). Y aunque no se alcanzaron diferencias significativas, estos valores fueron más bajos en los pacientes que fallecieron ($X: 104.37 \pm 37.83$) que en los que lograron sobrevivir ($X: 131.5 \pm 32.91$) (tabla 2.9).

Antitrombina-III: se determinó en 7 pacientes; su valor medio ($X:14.15 \pm 2.46$) fué inferior al encontrado en los cirróticos descompensados sin infección ($X:18.09 \pm 6.7$) ($p < 0.05$).

La actividad del S.R.E. hepático, título de Ac. E-Coli, así como las alteraciones en la gammagrafía no presentaron diferencias con respecto al grupo de cirrosis descompensadas.

3) Grupo de Hepatitis crónicas:

F_N plasmática: fué determinada en los 16 pacientes. Valor medio ($337.11 \pm 70.33 \mu\text{g/ml}$) sin diferencias respecto a los controles (tabla 3.4.). Los niveles de F_N para cada paciente, pueden verse en la tabla 3.3. (Fig.28).

Entre las hepatitis crónicas activas y las crónicas persistentes, tampoco se observaron diferencias: ($X:348.75 \pm 32$) y ($X:333.33 \pm 69.5$).

Antitrombina-III: se estudió en 12 pacientes. Su valor medio ($29.35 \pm 3.82 \text{ mgr}/100 \text{ ml.}$), fué similar al obtenido en los controles (tabla 3.4) (Fig.27) y, al igual que en ellos, no existió correlación entre niveles de F_N y AT-III.

S.R.E. hepático: se realizó en 10 casos y sus valores (1.34 ± 0.27), fueron comparativamente similares a los de sujetos controles (tabla 3.4.).

Ac. E-Coli: se obtuvieron en 10 sujetos. Los títulos de Ac. tipo IgG fueron similares a los observados en sujetos normales (tabla 3.4.). Sin embargo, los Ac. del tipo IgM, se encontraron más elevados en las hepatitis crónicas ($p < 0.05$) (tabla 3.4.).

4) Grupo de Hepatitis Agudas:

F. plasmática: sus valores medios tanto en fase aguda de la enfermedad (312.65 ± 106.5) como en periodo de convalecencia (358.07 ± 84.96) no mostraron diferencias con los controles ni entre sí mismos (tabla 4.5.). los valores de cada paciente pueden verse en la tabla 4.4. (Fig.28).

Los datos referentes al paciente con hepatitis aguda fulminante (paciente nº 11), se han recogido en las tablas, no se han tenido en cuenta a la hora de hallar los valores medios, dadas las características particulares de este cuadro clínico.

No existió correlación con la actividad del S.R.E., Antitrombina-III, Actividad de Protombina ni recuento plaquetario.

Antitrombina-III: el valor medio (31.94 ± 2.81) de los 13 sujetos en los que se determinó fué similar al encontrado en los controles (tabla 4.5.) (Fig.27).

S.R.E. hepático: se determinó en 14 pacientes en fase aguda y en 10 en período de convalecencia. Entre ambas fases, observamos diferencias significativas ($p < 0.01$) (tabla 4.5.). tambien encontramos diferencias entre los valores medios de la fase aguda de la enfermedad (0.88 ± 0.28) y los obtenidos en los sujetos normales (1.39 ± 0.28) ($p < 0.001$) (tabla 4.5.).

Ac. E-Coli: se estudiaron en 12 pacientes. El valor medio de los Ac E-Coli, tipo IgM ($1/14.23 \pm 18.08$), mostró diferencias significativas con los controles ($p < 0.05$), mientras que no las hubo para los Ac. E-Coli tipo IgG. (Tabla 4.5.).

Los valores de cada paciente estudiado, se pueden ver en la tabla 4.4.

5) Grupo de Hepatopatías Alcohólicas No Cirróticas:

F_N plasmática: se determinó en todos los individuos que componían el grupo, obteniéndose unos valores medios (421 ± 100.49) significativamente superiores a los obtenidos en los sujetos controles (tabla 5.4.). Sin embargo, su comportamiento fué similar tanto en los casos de esteatosis como en los 3 pacientes con hepatitis aguda alcohólica. Los valores en cada caso pueden apreciarse en la tabla 5.3. (Fig. 28).

Tampoco en esta ocasión, encontramos correlación en la actividad funcional del S.R.E., Actividad de Protombina, albúmina, recuento plaquetario, bilirrubina, fosfatasa alcalina o transaminasa hepáticas.

S.R.E. hepático: los valores medios obtenidos (1.59 ± 0.39) en los 11 individuos en los que se estudió no fueron significativamente diferentes de los observados en sujetos normales (tabla 5.4.).

Ac E-Coli: su estudio se llevó a cabo en 14 pacientes, obteniéndose unos valores de aglutinación frente a E-Coli similares a los encontrados en los sujetos controles. (tabla 5.4.). Para cada individuo, estos valores pueden observarse en la tabla 5.3.

6) Grupo de pacientes con Neoplasias:

~~S~~ F_N plasmática= los niveles medios (297.75 ± 95.78) obtenidos no fueron significativamente diferentes a los alcanzados en los controles (tabla 6.4.).

En 9 sujetos con metastasis a distancia, se encontraron niveles plasmáticos de F_N (263.88 ± 117.47) inferiores a los observados en los 11 pacientes restantes (325.45 ± 66.5), si bien estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

De igual modo y según la supervivencia, los valores fueron superiores en los pacientes que sobrevivieron más de 12 meses (322.22 ± 63.69) a los obtenidos en los que fallacieron dentro del primer año (277.72 ± 114.9); pero tampoco en este caso las diferencias fueron significativas.

Se encontró una correlación significativa entre los niveles plasmáticos de F_N y la actividad funcional del S.R.E. hepático, de tal forma que a mayores niveles de F_N , correspondía una mayor actividad en el S.R.E. hepático (menor Indice de Fagocitosis) ($r=-0.69$) ($P < 0.05$) (Fig.20).

S.R.E. hepático: se estudió en 9 pacientes y su valor medio (1.63 ± 0.59) no fue significativamente diferente del registrado en los sujetos controles (tabla 6.4.).

Como señalamos anteriormente, en estos sujetos existió correlación con los niveles plasmáticos de F_N (Fig.20).

7) Grupo de pacientes con Colestasis:

F_N plasmática: se determinó en todos los pacientes del grupo y su valor medio (339.68 ± 120.3) fue similar al obtenido en los controles (tabla 7.4.).

Considerando los niveles de F_N (391.16 ± 108.54) en 12 sujetos con colestasis de origen benigno, frente a otros 7 de origen malignos (251.42 ± 94.32), encontramos que existían entre ambos diferencias significativas ($p < 0.05$).

Así mismo, los niveles alcanzados en los 3 individuos con complicaciones sépticas (205.66 ± 63.31) fueron significativamente inferiores a los alcanzados en el resto de los pacientes ($p < 0.05$).

Sin embargo, cuando consideramos los 13

sujetos con ictericia (359.5 ± 59.39), frente a los 6 anictéricos (330.53 ± 140.8), no encontramos ningún tipo de diferencia.

Los niveles plasmáticos de F_N no se correlacionaron con los niveles de Proteínas totales, albúmina, Fosfatasa Alcalina, γ -GT, Bilirrubina, Actividad de Protombina o recuento plaquetario.

S.R.E. Hepático: se determinó en 8 sujetos. Su valor medio (1.53 ± 0.50) fue similar al de los controles (tabla 7.4.).

Entre la actividad del S.R.E. hepático y los niveles de F_N , encontramos una correlación significativa; así a mayor nivel plasmático de F_N correspondía una mayor actividad del S.R.E. hepático (menor Índice de Fagocitosis) ($r=-0.74$) ($p < 0.05$) (Fig.21).

8) Grupo de pacientes Intervenidos:

F_N plasmática: se determinó en 5 sujetos del grupo durante el preoperatorio (330 ± 67.36) y de forma continuada durante diversos momentos del posoperatorio: a las 2 horas posintervención, 24 horas, 2º día, 3º día, 4º día y 5º día (tabla 8.3.)

(Fig. 29).

Existieron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon los niveles alcanzados en el 1º día posoperatorio (240 ± 64.7) frente a los encontrados en el periodo posoperatorio ($p < 0.05$) (Fig. 30).

El paciente con Colecistitis Aguda (nº 4), presentó los niveles más bajos de F_N , tanto en el preoperatorio como durante el período posoperatorio.

No encontramos correlación entre los niveles plasmáticos de F_N y la actividad del S.R.E. hepático.

S.R.E. hepático: se estudió en 8 individuos. La actividad durante el preoperatorio (1.27 ± 0.28) fué similar a la obtenida en controles sanos (1.39 ± 0.28). Sin embargo, la registrada a las 24 horas posintervención fué significativamente menor que la observada en el preoperatorio o en sujetos controles ($p < 0.01$), (tabla 8.4.).

9) Determinación de Fibronectina en Líquido Ascítico:

F_N en Líquido Ascítico: se determinó en todos los componentes del grupo (30 sujetos). Los

niveles medios alcanzados en los 22 sujetos cirróticos (11.54 ± 8.76), fueron significativamente inferiores a los observados en los 4 pacientes con Carcinomatosis Peritoneal (223.75 ± 131.61 , ($P < 0.05$) y no mostraron diferencias con los encontrados en 4 cirróticos con Hepatoma asociado (18.75 ± 17.96) o con 3 cirróticos que presentaban una Peritonitis Bacteriana Espontánea (10 ± 5).

De los restantes parámetros biológicos estudiados, sólo las proteínas totales, fueron significativamente diferentes cuando se compararon las cirrosis con la carcinomatosis Peritoneal ($P < 0.05$) (Fig.22).

En 20 pacientes en los que se determinó simultáneamente F_N en plasma y líquido ascítico, se observó una correlación positiva entre ambos valores ($r=0.78; P < 0.001$) (tabla 9.2.) (Fig.23).

Por otro lado, se encontró una correlación positiva entre los valores de F_N en líquido ascítico y las proteínas totales del S. O ($r=0.80; P < 0.001$), así como entre F_N y LDH también en líquido ascítico ($r=0.95; P < 0.001$) (Fig.24).

LECTURA DE TABLAS
=====

1) Grupo de Controles:

Tabla (1.1.): Nº: número de pacientes; F_N: Fibronectina (μ g/ml).

Tabla (1.2.): AT-III: Antitrombina-III (mgr/100 ml).

Tabla (1.3.): S.R.E. (I_F): Sistema reticulodenotelial (Indice de Fagocitosis).

Tabla (1.4.): I_G: Anticuerpos E-Coli tipo I_G; I_M: Anticuerpos E-Coli tipo I_M.

2) Grupo de pacientes Cirróticos:

Tabla (2.1.): Histol: Histología; SI: se hizo biopsia hepática; NO: no biopsia hepática; Etiol.: etiología; Ast./Anor.: astenia/anorexia; Hepatol./Espl.: hepatomegalia/esplenomegalia, expresada en cm. bajo el reborde costal; Estig.: estigmas de hepatopatía crónica, tales como Ar.: arañas vasculares, Ep.: Eritema palmar, Telg.: Telangiectasias; Infecc.: si hubo o no infección; H.D.A.: hemorragia digestiva alta.

Tabla (2.2.): P_T : Proteinas totales, g/100 ml
(valores normales: 6-8); A: Albúmina, gr/100 ml
(3.5-5.0); γ : gammaglobulinas, gr/100 ml
(0.7-1.4); I_g^G : mgr/100 ml (800-1800); I_g^A :
mgr/100 ml (90-400); B_D/B_I : Bilirrubina
Directa/Bilirrubina Indirecta. mgr/100 ml,
(0.3-1), (0.2-0.8); GOT/GPT: Transaminasa
glutámico-oxalacetica y glutámico-pirúvico,
mU/ml (< 45); F.A.L.: Fosfatasa Alcalina,
UI/l (34-108); V -GT: gamma-glutamiltranspepti-
dasa, UI/l (6-23) para varones y (4-18)
para hembras, Leuc./F.: recuento de leuco-
citos y número de Cayados ($6.000-10.000/mm^3$
y 3.5 % de cayados); plaq.: plaquetas (150.000-
350.000/mm³); Ac. Prot.: Actividad de Protombi-
na (85 %-110 % del control).

Tabla (2.3.): F_N : Fibronectina ($\mu g/ml$);
S.R.E. (I_F): sistema reticuloendotelial
(Indice Fagocitosis) G_H (H, E, MO): gammagrafía
hepática (Higado, Bazo, Medula Osea).

Tabla (2.4.): como en la Tabla (2.1.); Descomp:
si el paciente tenia alguna complicación
como ascitis, ictericia, encefalopatia o
Insuficiencia Renal Funcional.

Tabla (2.5.): como en la Tabla (2.2.).

Tabla (2.6.): como en la Tabla (2.3.).

Tabla (2.7.): como en la Tabla (1.4.).

Tabla (2.8.): como en la Tabla (1.2.).

Tabla (2.9.): C: curación; Ex.: exitus,
P.B.E.: Peritonitis Bacteriana Espontánea.

3) Grupo de pacientes con Hepatitis Crónica:

✓ Tabla (3.1.): como en la Tabla (2.1.).

Tabla (3.2.): como en la Tabla (2.2.).

Tabla (3.3.): como en Tablas (1.1) (1.2.)
(1.3.) (1.4.)

4) Grupo de pacientes con Hepatitis Aguda:

Tabla (4.1.): como en Tabla (2.1.)

Tablas (4.2.) (4.3.): como en Tabla (2.2.)

Tabla (4.4.): como en Tablas (1.1.) (1.2.)
(1.3.) (1.4.).

5) Grupo de pacientes con Hepatopatías Alcohólicas NO Cirróticas:

Tabla (5.1.): como en Tabla (2.1.); Esteat: esteatosis; H Alcoh.: Hepatitis Alcohólica.

Tabla (5.2.): como en Tabla (2.2).

Tabla (5.3.): como en Tablas (1.1.) (1.3.) (1.4.).

6) Grupo de pacientes con Neoplasias:

Tabla (6.1.): Sint. Pred.: síntoma predominante; Dolor hipog.: dolor hipogástrico; Tenes Rectal: tenesmo rectal; Sint. General: si astesnia, anorexia y adelgazamiento; Epigastral: Recterrag: rectorrágia; S. Dispept.: síndrome dispeptico; asint: asintomático; superv.: supervivencia.

Tabla (6.2.): como en Tabla (2.2.).

Tabla (6.3.): como en Tabla (1.1.) (1.3.).

7) Grupo de pacientes con Colestasis:

Tabla (7.1.): Ast./Anor.: astenia/anorexia;

Hepatol: Hepatomegalia; Resol: resolución;
Exit.: exitus; Cron.: cronicidad; Q.: quirúrgico; C.: conservador.

Tabla (7.2.): como en Tabla (2.2.).

Tabla (7.3.): como en Tablas (1.1.) (1.3.)

8) Grupo de pacientes Intervenidos:

Tabla (8.1.): sint. Pred.: síntoma predominante; asint.: asintomático; Colic. Hepat.: Cólico hepático; Compl. Sépticas: complicaciones sépticas.

Tabla (8.2.): como en Tabla (2.2.).

Tabla (8.3.): como en Tabla (1.1.).

Tabla (8.4.): como en Tabla (1.3.).

9) Estudio del Líquido Ascítico:

Tabla (9.1.): P_T :proteínas totales; LDH: Lactodeshidrogenasa; F_N (L. Ascítico): Fibronectina en líquido ascítico; F_N (plasma): Fibronectina en plasma; P.B.E.: peritonitis bacteriana espontánea; Carcinomatosis Perit.: Carcinomatosis Peritoneal.

TABLAS
=====

TABLAS, DATOS CLINICOS Y EXPERIMENTALES
=====

TABLA 1.1.: VALORES DE F_N : CONTROLES

Nº	Edad	Sexo	F_N
1	26	H	320
2	28	H	192
3	26	H	348
4	18	V	288
5	24	H	324
6	43	V	282
7	44	H	324
8	67	H	408
9	22	H	348
10	49	H	348
11	62	H	390
12	31	H	300
13	64	V	180
14	50	V	420
15	39	V	360
16	26	V	372
17	32	H	264
18	35	H	336
19	30	H	318
20	55	V	360
21	46	V	336
22	44	H	360
23	47	H	360
24	40	V	300
25	68	H	366
26	28	V	354
27	26	V	312
28	22	H	156

TABLA 1.1: CONTINUACION

Nº	Edad	Sexo	$\frac{F}{N}$
29	25	H	198
30	21	H	300
31	22	V	414
32	48	V	324
33	46	V	240
34	55	H	228
35	41	V	303
36	40	H	260
37	55	V	290
38	51	H	340
39	64	V	420
40	37	H	345
41	20	V	235
42	21	V	195
43	40	H	385
44	54	H	425
45	50	V	315
46	44	V	380
47	16	V	270
48	26	V	260
49	60	V	345
50	33	H	250
51	50	H	275
52	51	V	325
53	34	H	295
54	41	H	265
55	50	H	220
56	49	H	500

TABLA 1.1.: CONTINUACION

Nº	Edad	Sexo	F _N
57	65	H	340
58	21	H	245
59	39	V	385
60	48	H	265
61	45	H	425
62	44	H	505
63	42	V	260
64	22	H	465
65	55	H	500
66	25	H	505
67	21	H	360
68	19	H	400
69	21	V	450
70	64	H	260
71	52	H	420
72	43	H	465
73	60	H	500
74	51	H	385
75	65	V	315
76	52	H	400
77	37	V	290
78	66	V	325
79	42	V	260
80	62	H	390

TABLA 1.2.: VALORES DE F_N y AT-III: CONTROLES

Nº	F_N	AT-III
17	264	31.5
35	303	31.5
42	195	27.2
50	250	32.9
51	275	30.0
52	325	27.2
53	295	31.5
54	265	30.0
55	220	36.0
56	500	30.0
57	340	36.0
58	245	34.4
59	385	30.0
60	265	30.0
61	425	28.6
62	565	27.2
63	260	30.0
64	465	31.5
65	500	31.5
66	505	34.4
67	360	32.9
68	400	32.9
69	450	32.9
73	500	34.4

TABLA 1.3.: VALORES DE F_N Y SRE: CONTROLES

Nº	F_N	SRE(IF)
1	320	1.47
3	348	2.03
4	288	1.06
5	324	1.34
7	324	1.33
8	408	1.47
9	348	1.34
10	320	1.50
11	390	1.40
14	420	1.75
35	303	1.76
36	260	0.89
37	290	1.20
40	345	1.21
41	235	1.12
42	195	1.80
43	385	1.28
48	260	1.54
72	465	1.05
75	315	1.56
76	400	1.27
77	290	1.70
78	325	1.62
79	260	1.22
80	390	0.97

TABLA 1.4.: VALORES DE Ac.E-COLI : CONTROLES

Nº	I g	I g	Nº	I g	I g
1	1/64	-	53	1/32	-
14	-	-	54	1/64	-
16	-	-	56	1/32	1/4
17	1/128	1/8	57	1/32	1/4
35	1/128	1/4	58	1/16	1/4
36	1/32	-	59	1/32	-
37	1/8	1/8	61	1/16	1/4
38	-	-	63	1/8	1/4
39	1/64	-	64	1/64	-
40	1/16	1/4	66	1/32	-
41	1/128	1/4	67	1/16	-
42	1/128	-	69	1/32	1/4
43	1/128	1/4	70	1/32	1/4
44	1/8	1/8	71	1/128	1/4
46	1/128	1/4	72	1/64	1/4
49	1/32	1/4	73	1/64	1/4
51	1/32	-	75	-	-

TABLA 2.1: ESTUDIO CLINICO-DIAGNOSTICO: CIRROSIS COMPENSADAS

Nº	Edad	Sexo	Histol.	Etiol.	Ast./Anor.	Hepat./Esp1.	Estig.	Infec.	H.D.A
1	43	V	SI	ALC.	NO/NO	6 cm/ -	Ar.Ep.	NO	NO
2	54	H	SI	CRIP.	SI/SI	3 cm/ -	NO	SI	NO
3	37	H	SI	CRIP.	SI/SI	4 cm/ -	NO	NO	NO
4	57	V	NO	ALC.	NO/NO	4 cm/ -	Ar.	NO	NO
5	65	H	SI	ALC.	NO/NO	6 cm/2 cm	Ar.	NO	NO
6	55	V	NO	ALC.	NO/NO	3 cm/ -	Ar.Ep.	NO	NO
7	53	V	SI	ALC.	SI/SI	6 cm/ -	Ep.	No	SI
8	58	V	SI	ALC.	SI/SI	4 cm/ -	Ar.Ep.	NO	SI
9	47	V	SI	ALC.	NO/NO	4 cm/ -	NO	SI	SI
10	59	V	SI	ALC.	NO/NO	8 cm/ -	NO	NO	NO
11	30	V	SI	ALC.	NO/NO	4 cm/ -	Telg.	NO	NO
12	65	V	SI	ALC.	NO/NO	4 cm/ -	Ep.	NO	NO
13	68	V	SI	ALC.	NO/NO	2 cm/ -	Telg.	NO	NO
14	56	V	SI	ALC.	NO/NO	6 cm/ -	NO	NO	NO
15	65	V	SI	AgHB _S ⁺	NO/NO	7 cm/ -	Telg.	NO	NO
16	71	H	SI	CRIP.	SI/NO	5 cm/ -	NO	SI	NO
17	40	V	SI	ALC.	NO/NO	6 cm/ -	NO	NO	NO

TABLA 2.1: CONTINUACION

Nº	Edad	Sexo	Histol.	Etiol.	Ast./Anor.	Hepat./Espl.	Estig.	Infec.	H.D.A.
18	56	V	SI	CRIP.	SI/SI	4 cm/ -	NO	NO	NO
19	45	V	SI	ALC.	NO/NO	9 cm/ -	NO	NO	NO
20	51	V	SI	ALC.	NO/NO	6 cm/ -	Ar.	NO	NO
21	58	V	SI	ALC.	NO/NO	5 cm/ 3 cm	NO	NO	SI
22	47	V	SI	ALC.	NO/NO	8 cm/ -	Ar.	NO	NO
23	40	V	NO	ALC.	NO/NO	4 cm/ -	NO	NO	NO
24	38	V	SI	ALC.	NO/NO	10 cm/ -	Ar.Ep.Talg.	NO	NO
25	59	V	SI	ALC.	NO/NO	6 cm/ -	NO	NO	SI
26	63	V	NO	ALC.	NO/NO	6 cm/ -	Ar.Talg.	NO	NO
27	60	V	SI	ALC.	NO/NO	10 cm/ -	Ar.	NO	NO
28	60	V	SI	ALC.	NO/NO	8 cm/ -	Ar.	NO	NO
29	36	H	SI	CRIP.	SI/SI	3 cm/ -	Ar.	NO	NO
30	48	H	SI	ALC.	SI/NO	3 cm/ -	NO	NO	NO
31	62	V	SI	ALC.	SI/SI	8 cm/ -	NO	NO	NO
32	60	V	NO	ALC	NO/NO	5 cm/3 cm	NO	NO	NO
33	79	V	NO	AgHB _S ⁺	NO/NO	6 cm/ -	NO	NO	NO
34	52	V	NO	AgHB _S ⁺	SI/SI	4 cm/2 cm	NO	NO	NO
35	45	V	SI	ALC.	SI/SI	3 cm/ -	Talg.	NO	NO
36	53	H	SI	CRIP.	NO/NO	4 cm/ -	NO	NO	NO
37	54	V	NO	ALC.	NO/NO	7 cm/ -	Ar.	NO	NO

TABLA 2.2: ESTUDIO DIAGNOSTICO-BIOLÓGICO: CIRROSIS COMPENSADAS

Nº	P _T	A _{LB}	V _I	I _g g.	I _A g.	B _D /B _I	GOT/GPT	F.AL.	V-GT.	I.euc./F	Plaq.	A.PROT.
1	6.5	3.49	1.73	-	-	1.1/0.8	123/ 50	139	625	6900/2	120.000	100 %
2	7.2	3.95	1.39	2890	451	1.3/1.0	136/118	89	18	3900/1	100.000	76 %
3	7.6	3.35	2.38	1890	474	0.9/0.7	51/ 33	103	26	3200/1	95.000	76 %
4	7.2	3.61	2.09	-	-	0.5/0.6	193/190	80	39	8000/4	120.000	82 %
5	7.6	3.49	2.73	2110	816	1.8/0.5	60/ 30	98	81	5800/4	100.000	76 %
6	8.0	3.92	2.59	2550	560	1.3/0.8	111/121	97	76	4300/4	170.000	82 %
7	7.0	3.41	2.12	2230	570	2.8/1.1	83/ 84	55	216	6500/0	100.000	94 %
8	7.7	4.42	1.23	1400	912	0.6/1.1	36/ 22	96	54	6800/2	120.000	65 %
9	6.1	2.30	2.05	3800	830	2.9/1.1	68/ 81	714	135	2200/2	264.000	100 %
10	7.7	4.14	1.71	2470	978	0.5/0.4	54/ 26	142	72	9300/1	280.000	94 %
11	6.5	2.04	1.29	967	337	0.7/0.2	49/ 49	139	87	11000/6	259.000	65 %
12	7.9	3.05	2.37	1690	735	0.9/0.8	25/ 15	109	24	7200/3	189.000	100 %
13	6.7	3.70	1.53	2220	411	0.7/0.6	192/116	116	70	3900/1	120.300	100 %
14	8.8	3.37	3.51	4450	1490	0.7/1.5	36/ 22	103	17	7000/1	244.000	82 %
15	9.2	4.49	3.43	1890	469	1.2/1.0	33/ 74	199	47	7200/2	130.000	82 %
16	8.1	4.02	2.29	2250	727	0.4/0.6	99/ 83	57	57	3400/1	60.000	100 %
17	7.1	3.69	1.78	1730	583	1.2/1.3	40/ 27	124	19	6700/2	150.000	60 %
18	7.8	4.13	2.21	-	-	1.3/1.8	53/ 39	104	26	3800/3	130.000	88 %

TABLA 2.2.: CONTINUACION

Nº	P _T	A _{LB}	V _g	I _g A.	B _T /B ₁	GOT/GPT	F.AL.	V-GT.	Leuc./F	Plac.	A.PRG.
19	7.2	5.32	0.77	1350	350	0.4/0.9	110/244	82	64	9900/2	219.000
20	7.3	2.75	3.46	1810	713	0.8/0.3	90/ 48	180	141	6000/3	100.000
21	5.4	3.48	0.77	787	198	0.5/0.7	27/ 17	65	49	10800/1	140.000
22	6.0	4.64	1.67	1620	884	05/0.5	23/ 26	191	54	5300/4	150.000
23	7.2	4.18	1.46	-	-	0.9/0.8	91/ 68	91	76	4400/1	190.000
24	8.3	3.20	3.40	2380	772	1.5/1.9	95/ 49	94	215	9300/2	210.000
25	7.1	3.49	2.06	-	-	0.5/1.0	87/ 39	135	33	5100/1	269.000
26	8.9	3.09	4.13	2610	824	1.2/1.0	41/ 19	135	48	4700/2	165.000
27	7.8	3.00	2.38	1930	602	0.9/0.8	254/144	79	177	7700/1	150.000
28	6.7	3.00	2.82	1570	163	0.4/0.5	31/ 28	54	20	6400/4	152.000
29	7.3	3.53	2.04	2990	1180	1.1/1.2	235/236	142	39	4900/1	74.000
30	7.4	4.10	1.81	1700	682	0.2/0.3	59/ 34	34	24	3000/1	90.000
31	7.2	3.01	1.76	-	-	1.2/1.1	139/122	120	147	5200/3	130.000
32	8.2	2.46	4.18	3680	1790	0.8/2.1	28/ 11	212	29	5000/1	83.000
33	6.5	3.00	2.04	-	-	0.9/1.0	90/ 63	139	139	5000/2	90.000
34	7.1	3.02	1.99	-	-	0.4/0.8	19/ 10	140	42	4500/4	60.000
35	7.2	3.02	2.32	-	-	1.1/2.2	46/ 20	60	136	11600/5	310.000
36	6.8	3.50	2.10	3490	505	0.5/0.4	284/283	91	46	4000/2	110.000
37	6.7	4.01	1.16	-	-	0.3/0.6	29/ 23	53	79	7700/2	150.000

TABLA 2.3.: VALORES DE F_N , S.R.E. y G_H : CIRROSIS COMPENSADAS

Nº	F_N	S.R.E. (IF.)	G_H (H. E. M. O.)
1	250	1.90	+5: (+2 +3)
2	130	-	+7: (+3 +3 +1)
3	220	1.44	+6: (+2 +3 +1)
4	275	0.89	+3: (+2 +1)
5	175	1.36	+6: (+2 +2 +2)
6	140	1.18	+5: (+3 +2)
7	200	1.20	+5: (+2 +3)
8	340	-	+4: (+2 +2)
9	275	1.36	+4: (+2 +2)
10	352	-	+4: (+2 +1 +1)
11	275	1.29	+5: (+2 +2 +1)
12	110	1.81	+6: (+3 +2 +1)
13	305	2.44	+8: (+3 +3 +2)
14	140	-	+5: (+3 +2)
15	330	2.35	+5: (+3 +2)
16	185	1.81	+6: (+3 +2 +1)
17	185	2.81	+8: (+3 +3 +2)
18	152	1.47	+5: (+2 +2 +1)

TABLA 2.3.: CONTINUACION

Nº	F N	S.R.E. (IF.)	G _H : (H. E. M. O.)
19	260	2.14	+6: (+2 +3 +1)
20	290	2.36	+6: (+2 +2 +2)
21	275	1.31	+5: (+3 +2)
22	350	1.34	+3: (+2 +1)
23	275	-	+6: (+2 +2 +2)
24	275	2.62	+7: (+2 +3 +2)
25	220	2.21	+6: (+2 +3 +1)
26	260	2.47	+7: (+2 +3 +2)
27	280	-	+4: (+2 +2)
28	300	1.04	+4: (+2 +2)
29	220	-	+6: (+2 +2 +2)
30	330	-	+6: (+2 +2 +2)
31	220	-	+4: (+2 +2)
32	375	-	+7: (+3 +2 +2)
33	330	-	+5: (+2 +2 +1)
34	290	-	+4: (+2 +2)
35	120	-	+5: (+3 +2)
36	165	-	+5: (+3 +2)
37	295	-	+5: (+2 +2 +1)

TABLA 2.4.: ESTUDIO CLINICO-DIAGNOSTICO: CIRROSIS DESCOMPENSADAS

Nº	Edad	Sexo	Histol.	Etiol.	Ast./Anor.	Hepat./Espl.	Estig.	Infec.	H.D.A	Descomp.
1	54	V	SI	ALC.	NO/NO	6 cm/-	Ar.	SI	NO	Encef./III
2	59	V	SI	ALC.	SI/SI	7 cm/4 cm	Ar.	NO	NO	Ascitis.
3	62	V	NO	ALC.	NO/NO	6 cm/2 cm	Ar.	NO	NO	Ascitis.
4	45	V	SI	ALC.	SI/SI	6 cm/2 cm	Ar.	SI	NO	Ascitis.
5	45	H	SI	ALC.	SI/SI	4 cm/-	NO	NO	SI	Encef./I
6	44	V	NO	ALC.	SI/SI	8 cm/6 cm	NO	NO	NO	Encef./I
7	66	V	SI	ALC.	NO/NO	8 cm/8 cm	Ar.	NO	NO	Ascitis.
8	47	H	SI	CRIF.	SI/SI	- / 8 cm	Ar.	SI	NO	Ascit./Ict.
9	56	H	NO	CRIP	NO/NO	- / -	NO	SI	SI	Ascit. / -
10	37	V	SI	AgHB ^S +	SI/SI	4 cm/-	NO	NO	SI	Ascit./Ict.
11	35	H	SI	CRIF.	NO/NO	6 cm/4 cm	NO	NO	NO	Ictericia
12	35	H	NO	CRIP	SI/SI	6 cm/3 cm	NO	NO	NO	Ascitis.
13	68	H	NO	CRIP.	SI/SI	5 cm/-	NO	SI	SI	Asct./Ict./IRF
14	64	V	NO	ALC.	SI/SI	- / -	NO	NO	NO	Asct./IRF/Ict.
15	65	V	NO	ALC.	SI/NO	- / 3 cm	Ar.	NO	NO	Encef./II.Ict
16	36	V	NO	AgHB ^S +	SI/NO	- / -	Ar.Talg.	SI	NO	Ascit./Ict.
17	36	H	SI	ALC.	SI/SI	5 cm/-	NO	SI	NO	Ascitis.

TABLA 2.4.: CONTINUACION.

Nº	Edad	Sexo	Histol.	Ast./Anor.	Hepat./Esp1.	Estig.	Infec.	H.D.A	Descomp.
18	23	H	NO	ALC.	SI/SI	6 cm/4 cm	NO	SI	NO
19	61	V	NO	ALC.	SI/NO	10 cm/6 cm	Talg.	NO	NO
20	63	V	NO	ALC.	NO/NO	- / -	NO	NO	Ascitis.
21	59	H	SI	ALC.	NO/NO	2 cm/ -	Ar.	NO	NO
22	62	H	SI	CRIP.	SI/SI	4 cm/ -	NO	NO	Ictericia.
23	70	H	SI	CRIP.	SI/SI	8 cm/ -	Talg.	NO	Ascitis.
24	44	V	NO	ALC.	SI/SI	12 cm/4 cm	Talg.Ar.	SI	Ascit/Encef III,Ict.
25	50	V	SI	ALC.	NO/NO	6 cm/6 cm	NO	NO	Ascitis.
26	64	H	NO	CRIP.	NO/NO	2 cm/ -	Ar.	NO	SI
27	56	V	NO	ALC.	NO/NO	6 cm/ -	NO	NO	Ascitis.
28	57	V	NO	ALC.	NO/NO	4 cm/2 cm	NO	SI	Ict/Ascit./Encef.III.
29	50	V	NO	ALC.	SI/SI	10 cm/ -	Talg.Ar.	NO	NO
30	44	V	SI	ALC.	SI/SI	6 cm/ -	NO	SI	Ascit/IRF/Encef.III
31	76	V	NO	ALC.	SI/SI	- / -	NO	NO	Ascitis.
32	38	H	NO	CRIP.	NO/NO	4 cm/ -	NO	NO	Ascitis.
33	64	V	NO	AgHB _S ⁺	SI/SI	- / -	NO	SI	Ascitis
34	57	V	SI	ALC.	SI/NO	4 cm/ -	NO	NO	Ict/Encef.g.III

TABLA 2.4.: CONTINUACION

Nº	Edad	Sexo	Histol.	Ast./Anor.	Hepatol./Esp1.	Estig.	Infec.	H.D.A	Descomp.
35	62	V	S+	ALC.	NO/NO	6 cm/-	Ar.	NO	Ascitis.
36	55	V	SI	ALC.	SI/SI	3 cm/-	Ar.Telg.	SI	Ascitis
37	66	H	NO	CRIP.	NO/NO	4 cm/-	NO	NO	Ascitis
38	40	V	NO	AgHB _S +	NO/NO	6 cm/-	Ar.	NO	Ascitis
39	77	V	NO	ALC.	SI/SI	- / -	Ar.Telg.	NO	Ascit./Ict.
40	47	H	SI	ALC.	SI/SI	5 cm/-	Ar.	NO	Ascit./Ict.
41	43	V	SI	ALC	SI/SI	6 cm/-	Ar.Ep.	NO	Ascit./Ict.
42	55	V	NO	ALC	NO/NO	3 cm/-	Ar.Ep.	NO	Ascitis.
43	55	H	SI	CRIP.	SI/SI	- / -	NO	SI	Ict/Ascit/IRF
44	51	H	SI	CRIP.	SI/SI	4 cm/-	NO	SI	Ict/Asct./IRF

TABLA 2.5.: ESTUDIO DIAGNOSTICO-BIOLOGICO: CIRROSIS DESCAMPENSADAS

Nº	P _T	A _{LB}	V _I	I _g g.	I _{A.} g.	B _D /B _I	GOT/GPT	F.A.L.	V-GT.	Leuc./F	Plaq.	A. ROT.
1	6.0	2.12	2.98	3610	143	1.3/1.6	35/ 26	120	19	4600/4	44.000	44 %
2	5.7	2.69	1.65	2200	703	1.1/0.6	118/ 60	136	83	4400/2	40.000	76 %
3	7.5	2.63	3.61	3950	2240	1.5/1.4	30/ 26	93	76	5100/3	62.000	44 %
4	8.9	3.26	4.40	3770	789	1.7/1.2	31/ 17	51	35	4900/2	179.000	30 %
5	4.1	2.39	0.85	-	-	0.9/0.7	111/151	136	189	9800/3	100.000	76 %
6	7.4	2.40	3.13	3150	219	0.6/0.7	141/129	183	24	4700/4	60.000	80 %
7	6.5	2.92	2.29	2860	510	2.5/1.4	84/ 49	129	32	7200/2	110.000	76 %
8	5.8	2.69	1.98	180	1240	16.0/3.0	140/ 60	120	35	2800/3	100.000	50 %
9	7.7	3.44	1.66	-	-	2.8/1.1	52/ 16	58	30	9900/4	90.000	34 %
10	6.8	2.87	1.83	1600	227	4.0/2.1	452/110	271	111	7800/4	166.000	76 %
11	6.7	3.65	2.03	2020	604	6.1/3.1	66/ 20	126	67	3800/2	62.000	54 %
12	7.4	3.40	2.47	3560	455	0.5/0.4	19/ 8	89	25	6200/2	190.000	54 %
13	7.7	3.50	3.13	3280	672	15/ 4	329/100	200	64	7000/2	80.000	44 %
14	6.7	3.70	2.33	1650	682	2.5/2.9	80/ 61	325	240	8800/1	40.000	74 %
15	7.2	2.65	3.85	2440	367	2.4/2.1	115/ 67	120	62	4500/3	50.000	54 %
16	7.8	2.96	3.98	3600	1190	6.6/3.0	250/120	80	119	8700/5	80.000	30 %
17	5.3	1.90	2.35	-	-	0.8/0.4	51/ 38	125	64	12100/12	350.000	65 %

TABLA 2.5.: CONTINUACION

Nº	P _T	A _{LB}	V _g	I _g G.	I _g A.	B _D /B _I	GOT/GPT	F.A.L.	V-GT.	Leuc./F	Plaq.	A.PROT.
18	7.5	2.96	3.29	3600	647	1.7/0.9	207/ 90	179	49	8400/3	179.000	54 %
19	9.0	3.66	4.15	2770	850	1.2/1.0	61/ 29	103	36	4000/1	50.000	76 %
20	7.6	3.55	2.83	2660	620	1.3/1.2	66/ 30	221	32	6100/4	189.000	76 %
21	7.4	3.05	2.87	3570	659	2.8/1.4	51/ 22	83	42	4300/2	72.000	56 %
22	7.7	2.73	3.82	3070	440	2.5/2.4	161/ 77	151	20	5000/2	180.000	54 %
23	7.1	2.24	3.26	3500	170	0.7/0.9	34/ 14	83	15	5300/2	90.000	54 %
24	7.9	4.13	2.99	1630	836	7.0/18	73/ 22	168	17	27500/2	50.000	36 %
25	6.8	3.60	2.42	-	-	1.6/1.7	124/ 80	73	15	3100/3	60.000	44 %
26	4.8	2.70	1.18	890	325	0.8/0.7	35/ 24	67	13	5400/2	100.000	54 %
27	7.3	2.50	2.87	1650	1280	0.8/1.5	50/ 41	138	66	7200/2	150.000	65 %
28	7.8	2.71	4.02	-	-	2.8/2.7	92/ 46	69	14	8300/4	130.000	44 %
29	7.8	3.77	1.82	1880	1850	3.2/3.8	59/ 39	119	35	12900/4	120.000	60 %
30	7.2	1.94	3.73	3150	1360	2.6/2.1	57/ 18	103	32	15000/14	150.000	55 %
31	6.4	3.01	1.66	758	265	1.1/1.1	55/ 36	152	38	7400/4	169.000	76 %
32	7.7	4.30	2.50	-	-	0.3/0.4	45/ 28	167	98	2500/2	79.000	70 %
33	5.4	3.15	1.27	920	410	0.8/0.8	69/ 52	46	37	6500/15	100.000	25 %
34	6.5	3.00	1.98	-	-	1.5/4.0	57/ 35	152	46	3700/2	110.000	62 %

TABLA 2.5.: CONTINUACION

Nº	P _T	A _{LB}	V	I _g ^{G.}	I _g ^{A.}	B _D '/B _I	GOT/GPT	F.AL.	V-GT.	Leuc./F	Plaq.	A.PROT.
35	7.5	3.03	2.53	3300	674	1.3/0.9	80/ 53	102	45	6400/2	70.000	68 %
36	6.1	2.01	2.73	2000	1220	2.8/1.0	31/ 20	75	32	5900/5	100.000	54 %
37	6.7	2.80	3.10	3300	573	2.5/1.5	33/ 19	106	7	4300/4	51.000	30 %
38	7.2	2.74	3.73	2510	1500	1.6/1.6	66/ 37	87	28	8900/2	45.000	37 %
39	8.0	4.00	2.52	-	-	6.4/4.1	124/ 75	180	141	11800/3	110.000	54 %
40	6.9	2.20	3.43	2975	550	3.6/5.7	82/ 22	332	258	3900/2	120.000	54 %
41	6.0	1.80	2.22	-	-	5.0/4.4	116/ 80	182	203	7500/1	60.000	39 %
42	7.4	3.12	2.57	-	-	1.7/1.2	68/ 38	63	41	3400/2	216.000	65 %
43	5.8	2.04	2.11	-	-	4.8/1.1	78/ 28	476	54	14400/2	200.000	88 %
44	6.5	2.03	2.49	2030	560	14.8/6.2	660/300	130	66	6800/2	72.000	27 %

TABLA 2.6: VALORES DE F_N , S.R.E. Y G_H : CURROSIS DESCOMPENSADAS

Nº	F_N	S.R.E. (I_F)	G_H : (H. E. M. O.)
1	185	-	+8: (+3 +3 +2)
2	195	-	+7: (+3 +3 +1)
3	120	2.60	+8: (+3 +3 +2)
4	125	3.04	+9: (+3 +3 +3)
5	185	1.46	-
6	140	1.84	+7: (+2 +3 +2)
7	135	3.04	+8: (+2 +3 +3)
8	95	2.14	+7: (+2 +3 +2)
9	165	-	+4: (+2 +2)
10	200	-	+6: (+2 +2 +2)
11	140	3.07	+8: (+2 +3 +3)
12	125	1.14	+5: (+3 +2)
13	170	2.85	+8: (+3 +2 +3)
14	160	1.89	+6: (+3 +3)
15	125	2.14	+8: (+3 +3 +2)
16	95	-	+7: (+2 +2 +2)
17	140	2.00	+5: (+2 +3)
18	440	-	+7: (+2 +3 +2)
19	200	2.58	+8: (+3 +3 +2)

TABLA 2.6.: CONTINUACION

Nº	F _N	S.R.E. (I _F)	G _H : (H. E. M. O.)
20	150	3.06	+8: (+3 +3 +2)
21	130	3.55	+8: (+2 +3 +3)
22	115	2.34	+7: (+2 +3 +2)
23	100	2.78	+7: (+2 +3 +2)
24	175	-	+8: (+3 +3 +2)
25	225	2.67	+8: (+3 +3 +2)
26	215	-	+6: (+2 +2 +2)
27	225	1.12	+5: (+2 +2 +1)
28	100	1.65	+6: (+2 +2 +2)
29	215	2.76	+7: (+2 +3 +2)
30	140	-	+8: (+3 +3 +2)
31	215	2.99	+8: (+2 +3 +3)
32	165	-	+7: (+2 +3 +2)
33	115	-	+8: (+2 +3 +3)
34	130	-	+6: (+2 +2 +2)
35	198	3.50	+7: (+2 +3 +2)
36	120	-	+8: (+3 +3 +2)
37	155	-	+7: (+2 +3 +2)

TABLA 2.6 : CONTINUACION

Nº	F _N	S.R.E. (I _F)	G _H : (H. E. M. O.)
38	245	-	+6: (+2 +2 +2)
39	185	-	+9: (+3 +3 +3)
40	370	-	+7: (+2 +3 +2)
41	225	2.85	+7: (+2 +3 +2)
42	85	1.35	+6: (+3 +2 +1)
43	190	1.97	+5: (+2 +3)
44	130	2.29	+7: (+2 +3 +2)

TABLA 2.7.: VALORES DE AC. E-COLI EN CIRROTICOS

Nº	CIRROSIS COMP.		CIRROSIS DESCOMP.	
	I G g	I M g	I G g	I M g
2	1/32	1/4	1	1/1024
3	1/64	1/32	3	1/256
4	1/32	1/8	4	1/32
6	1/32	1/4	12	1/64
17	1/256	1/32	13	1/256
20	1/256	1/128	15	1/32
24	1/256	1/128	23	1/64
26	1/128	1/16	24	1/1024
27	1/256	1/8	26	1/64
28	1/8	1/4	31	1/128
29	1/32	1/8	33	1/128
30	1/64	1/8	35	1/32
31	1/128	1/32	36	1/32
33	1/16	1/4	39	1/16
			43	1/128
			44	1/64

TABLA 2.8.: VALORES DE F_N Y AT-III EN CIRROTICOS

Nº	CIRROSIS F_N	COMP.	AT-III	CIRROSIS DESCOMP.		AT-III
				Nº	F_N	
2	130	14.4	4	125	16.8	
3	220	24.4	12	125	23.1	
6	140	16.8	15	100	13.3	
26	260	16.8	24	175	13.3	
29	220	15.6	26	215	18.0	
30	330	23.1	32	165	30.0	
31	220	16.8	33	115	12.2	
32	375	37.5	34	130	16.8	
33	330	11.1	35	198	16.8	
34	290	24.4	36	120	11.1	
35	120	23.1	37	155	10.0	
36	165	11.1	38	245	30.0	
37	295	23.1	39	185	16.8	
			40	370	30.0	
			43	190	18.0	
			44	130	13.3	

TABLA 2.9.: ESTUDIO DE LAS INFECCIONES EN PACIENTES CIRROTIOS

Nº	Descomp.	Infección	Germen	Evolución	F.N	S.R.E.	G.H	AC.	E-COLI
2	NO	Urinaria	E-Coli	C	115	-	+7	1/32	1/4
9	NO	Urinaria	E-Coli	C	175	1.36	+4	-	-
16	NO	Urinaria	Enterococo	C	185	1.18	+6	-	-
1	Ecef./III	Pulmolar	Enterococo	C	165	-	+8	1/1024	1/128
4	Ascitis	Urinaria	E-Coli	C	125	3.04	+9	1/32	-
8	Ascit./Ict.	Urinaria	E-Coli	Ex.	95	2.14	+7	-	-
9	Ascitis	Urinaria	Klebsiella N.	C	100	-	+6	-	-
13	Ascit/Ict/IRF.	Urinaria	Klebsiella N.	Ex.	90	2.78	+8	1/256	1/4
16	Ascit./Ict.	P.B.E.	E-Coli	Ex.	70	-	+7	-	-
17	Ascitis	Urinaria Neumonia	Prot.vulgaris	C	85	2.00	+5	-	-
18	Ascitis	P.B.E.	-	C	130	-	+7	-	-
24	Ascit/EcefIII/Ict.	Urinaria Shock Séptico	Klebsiella N.	Ex.	85/40	-	+8	1/1024	1/128
28	Ascit./EcefIII/Ict	Bacteriemia Urinaria	strept. β -Hemol Klebsiella N.	Ex.	90	1.65	+6	-	-
30	Ascit/EcefIII/Ict/IRF	P.B.E.	E-Coli	Ex.	90	-	+8	-	-
33	Ascit/EcefIII	P.B.E.	Strept. β -Hemol	C	115	-	+8	1/128	1/16
36	Ascitis	Artritis	Stafil. Aureus	C	120	-	+8	1/32	1/4
43	Ict/IRF/Ascit.	Urinaria P.B.E.	E-Coli E-Coli	Ex.	190	1.97	+5	1/128	1/4
			E-Coli						

TABLA 3.1.: ESTUDIO CLINICO-DIAGNOSTICO: HEPATITIS CRONICAS

Nº	Edad	Sexo	Histol.	Etiol.	Ast./Anor.	Hepat./Esp1.	Infecç.
1	23	H	H.Cr.A.	CRIP.	NO/NO	NO/NO	NO
2	24	V	H.Cr.A.	AgHB _S +	SI/SI	2 cm/ -	NO
3	35	H	H.Cr.A.	CRIP.	NO/NO	NO/NO	NO
4	55	H	H.Cr.P.	CRIP.	NO/NO	NO/NO	NO
5	39	H	H.Cr.P.	NANB	SI/NO	2 cm/ -	NO
6	21	V	H.Cr.A.	AgHB _S +	SI/SI	4 cm/NO	NO
7	39	V	H.Cr.A.	NANB	SI/NO	NO/NO	NO
8	42	H	H.Cr.A.	CRIP.	SI/NO	NO/NO	NO
9	20	V	H.Cr.A.	AgHB _S +	NO/NO	NO/NO	NO
10	58	H	H.Cr.A.	CRIP.	SI/NO	NO/NO	NO
11	48	H	H.Cr.P.	CRIP.	SI/SI	NO/NO	NO
12	60	H	H.Cr.A.	CRIP.	NO/NO	NO/NO	NO
13	23	H	H.Cr.A.	CRIP.	NO/NO	4 cm/ -	NO
14	48	V	H.Cr.A.	AgHB _S +	SI/SI	NO/NO	NO
15	54	V	H.Cr.A.	AgHB _S +	NO/NO	NO/NO	NO
16	55	H	H.Cr.P.	CRIP.	NO/NO	NO/NO	NO

TABLA 3.2.: ESTUDIO DIAGNOSTICO-BIOLÓGICO: HEPATITIS CRONICAS.

Nº	P _T	A _{LB}	V	I _G g	I _A g	B _D /B _I	GOT/GPT	F.A.L.	V-GT	Leuc./F	Plaq.	Ac.Pr.
1	6.8	4.47	0.99	1000	214	0.5/0.4	52/101	60	23	8400/5	100.000	100 %
2	7.4	4.27	1.69	-	-	0.6/0.4	232/491	65	23	5000/0	200.000	100 %
3	7.0	4.01	1.75	1950	114	0.3/0.3	53/ 52	80	17	7000/0	190.000	100 %
4	7.6	3.37	2.36	2020	117	0.2/0.5	33/ 47	78	11	6800/2	172.000	100 %
5	8.2	4.83	1.78	1480	208	0.4/0.6	61/ 94	121	19	5100/2	140.000	100 %
6	7.9	4.14	1.82	1360	275	0.5/0.3	150/306	97	30	10200/2	230.000	100 %
7	6.5	2.3	1.23	-	-	0.4/0.4	48/103	42	18	5400/2	120.000	100 %
8	7.4	4.52	1.38	956	113	1.2/1.3	44/ 55	57	23	6040/3	189.000	94 %
9	7.2	3.50	1.80	-	-	0.4/0.4	136/301	72	56	6800/1	162.000	100 %
10	7.7	3.92	2.00	-	-	0.8/0.9	72/ 78	80	66	4000/1	110.000	100 %
11	8.2	4.36	1.80	-	-	0.3/0.2	60/ 70	98	11	6500/3	494.000	100 %
12	7.7	4.01	1.80	2340	297	0.3/0.6	34/27	81	16	6700/2	206.000	100 %
13	7.1	4.37	1.16	1350	248	0.9/1.2	63/ 64	65	8	7000/2	199.000	100 %
14	7.6	3.27	2.27	1730	116	0.4/0.4	63/112	85	28	5800/2	130.000	100 %
15	7.7	3.01	2.32	2420	367	0.4/0.5	214/340	106	25	8100/2	329.000	94 %
16	7.1	4.3	1.2	1130	178	0.6/0.9	31/ 34	95	20	5100/4	220.000	100 %

TABLA 3.3.: DATOS EXPERIMENTALES: HEPATITIS CRONICAS

Nº	F.N	AT-III	AC.	E-COLI	S.R.E. (1.F)	G _H : (H. B. M.O.)
1	320	-	-	-	0.96	+3: (+2 +1)
2	305	27.2	1/64	1/64	-	+2: (+2)
3	270	31.5	-	-	-	+2: (+2)
4	295	32.9	-	-	1.28	+3: (+2 +1)
5	325	-	1/128	1/128	1.61	+2: (+2)
6	375	28.6	1/32	1/32	-	+2: (+2)
7	250	31.5	-	-	-	+2: (+1 +1)
8	215	30.0	-	-	-	+2: (+2)
9	375	-	-	-	1.13	+1: (+1)
10	275	20.5	-	-	1.51	+4: (+2 +2)
11	450	34.4	1/256	1/256	-	+1: (+1)
12	325	31.5	1/128	1/64	1.32	+2: (+2)
13	450	24.4	1/32	1/16	1.61	+3: (+2 +1)
14	350	30.0	1/16	1/16	1.09	+1: (+1)
15	435	30.0	1/8	1/8	1.13	+1: (+1)
16	380	-	1/8	1/8	1.81	+1: (+1)

TABLA 4.1.: ESTUDIO CLINICO-DIAGNOSTICO: HEPATITIS AGUDAS

Nº	Edad	Sexo	Ast./Anor.	Hepat.	Icter.	Etiol.
1	12	V	SI/SI	4 cm	SI	VHA
2	28	V	SI/SI	2 cm	SI	VHB
3	19	V	SI/SI	6 cm	SI	VHB
4	40	H	SI/SI	NO	SI	VHB
5	21	V	SI/SI	2 cm	SI	VHA
6	12	V	NO/SI	3 cm	SI	VHA
7	54	V	SI/SI	NO	NO	VHB
8	14	V	SI/SI	2 cm	SI	VHA
9	20	V	SI/SI	NO	SI	VHB
10	22	H	SI/SI	6 cm	NO	NANB
11	27	V	SI/SI	NO	SI	VHB
12	24	V	SI/SI	NO	SI	NANB
13	25	V	SI/SI	5 cm	SI	VHB
14	12	V	SI/SI	4 cm	SI	VHA
15	24	V	SI/SI	2 cm	SI	VHA
16	31	V	SI/SI	4 cm	SI	VHB
17	36	H	SI/SI	3 cm	SI	VHA
18	32	V	SI/SI	4 cm	SI	VHB
19	22	H	SI/SI	NO	SI	VHA
20	24	V	SI/SI	2 cm	SI	VHB

TABLA 4.2.: ESTUDIO DIAGNOSTICO-BIOLÓGICO: H: AGUDA (FASE AGUDA)

Nº	B _D /B _I	GOT/GPT	F.AL.	V-GT	Leuco./F	Plaq.	A.Prot.
1	3.7/1.3	3260/4440	376	130	5100/1	190.000	100 %
2	5.2/1.6	1230/2190	233	251	5300/3	200.000	94 %
3	4.8/1.9	830/1710	120	115	5000/2	170.000	68 %
4	2.7/1.1	3420/2500	194	26	5100/2	190.000	76 %
5	5.7/1.3	2340/4150	313	70	3800/4	210.000	100 %
6	6.9/1.6	1000/1150	378	8	600/2	269.000	100 %
7	0.6/0.6	399/ 980	86	30	9300/1	128.000	100 %
8	4.8/1.8	559/1400	443	111	7900/1	216.000	100 %
9	3.9/1.3	348/2280	135	71	7100/2	250.000	100 %
10	1.6/0.9	474/ 830	256	59	6400/0	192.000	100 %
11	9.0/2.0	2710/3080	117	50	12000/8	65.000	30 %
12	4.5/2.2	1200/2630	165	56	9990/0	187.000	100 %
13	31.0/5.0	2490/2590	140	100	16900/0	130.000	78 %
14	3.8/1.0	401/1170	439	79	4500/1	232.000	94 %
15	11.0/1.0	560/1460	202	174	10400/2	-	100 %
16	9.0/4.0	2050/2190	145	121	8900/1	169.000	100 %
17	6.1/1.3	456/ 870	356	140	5000/4	230.000	100 %
18	8.0/3.0	2910/4260	94	182	7900/2	170.000	100 %
19	7.0/2.2	264/ 860	147	254	5200/3	187.000	100 %
20	15.0/8.0	800/ 910	160	190	10100/3	200.000	50 %

TABLA 4.3.: ESTUDIO DIAGNOSTICO-BIOLÓGICO: H.AGUDA (F.CONVALESCENCIA)

Nº	B _D /B _I	GOT/GPT	F.AL	F-GT	A.Prot.
1	0.7/0.5	30/28	157	15	100 %
2	1.5/0.5	26/34	86	54	100 %
3	0.4/0.7	92/132	72	24	100 %
6	0.2/0.4	35/25	328	15	100 %
7	0.4/0.3	25/40	60	20	100 %
8	0.3/0.4	43/63	237	26	100 %
9	0.7/0.2	61/136	116	91	100 %
10	0.5/0.3	77/101	102	24	100 %
11	6.8/8.1	990/1980	100	30	32 %
12	0.7/0.5	27/105	97	25	100 %
13	0.6/0.2	50/243	115	94	100 %
14	0.5/0.3	31/24	203	18	100 %
15	C.4/0.5	30/76	60	41	100 %
16	1.1/0.6	23/42	65	17	100 %
19	0.5/0.6	74/155	100	38	100 %

TABLA 4.4.: DATOS EXPERIMENTALES: H:AGUDA(F.AGUD./F.CONV.)

Nº	E_N : (F.AGUD:/F.CONV.)	S.R.E (F.AGUD./F.CONV.)	AT-III	A.C.	E.Coli
1	255/320	-	37.5	1/16	-
2	195/270	0.94/1.08	30.0	-	-
3	350/385	-	31.5	1/64	-
4	220	-	31.5	1/4	1/4
5	160	0.83	-	1/4	1/4
6	490/460	1.13/1.73	37.5	-	-
7	325/315	1.49/1.50	32.9	1/32	1/8
8	285	0.35/0.57	32.9	1/32	1/8
9	315/235	0.35/0.57	30.0	-	-
10	375/400	0.86/0.84	32.9	1/32	1/16
11	115/150	0.83/1.54	30.0	1/64	1/32
12	350/380	-	20.5	1/64	1/16
13	480/365	0.99	32.9	1/128	1/64
14	275/375	0.77/1.26	30.0	1/4	1/4
15	275/315	0.44/0.66	28.6	1/3	1/8
16	230/280	1.04/1.24	-	-	-
17	225	0.70/0.83	30.0	1/64	1/32
18	375	0.98	-	-	-
19	550/555	1.04	-	1/64	1/16
20	-	-	-	-	-

TABLA 5.1.: ESTUDIO CLINICO-DIAGNOSTICO: HEPATOPATIAS ALCOHOLICAS NO CIRROTICAS

Nº	Edad	Sexo	Histol.	Ast./Anor.	Hepatol./Esp1.	Estig.	Ictericia
1	36	V	Esteat.	SI/SI	6 cm/NO	NO	NO
2	37	V	Esteat.	NO/NO	7 cm/NC	NO	NO
3	59	V	Esteat.	NO/NO	2 cm/NO	Ar.	NO
4	40	V	Esteat.	NO/NO	4 cm/NO	NO	NO
5	50	V	Esteat.	NO/NO	8 cm/NO	NO	NO
6	32	V	Esteat.	NO/NO	4 cm/NO	NO	NO
7	49	H	Esteat.	NO/NO	2 cm/NO	NO	NO
8	43	V	Esteat.	SI/SI	6 cm/NO	NO	NO
9	50	V	Esteat.	NO/NO	4 cm/NO	NO	NO
10	40	V	Esteat.	NO/NO	4 cm/NO	NO	NO
11	32	H	H.Alcoh.	SI/SI	4 cm/NO	NO	NO
12	49	V	H.Alcoh.	SI/SI	8 cm/NO	Tel.	SI
13	56	H	Esteat.	SI/SI	NO/NO	NO	NO
14	43	V	Esteat.	NO/NO	6 cm/NO	NO	NO
15	51	V	H.Alcoh.	SI/SI	6 cm/NO	Tel.	NO
16	49	V	Esteat.	NO/NO	6 cm/NO	NO	NO
17	42	V	Esteat.	NO/NO	4 cm/NO	Ar.	NO

TABLA 5.2.: ESTUDIO DIAGNOSTICO-BIOLÓGICO: HEPATOPATIAS ALCOHÓLICAS NO CIRRÓTICAS

Nº	P _T	A _{LB}	Y	I _G	I _{gA}	B _D /B _I	GOT/GPT	F.AL.	Y-GT	Leuc./F.	Plaq.	Ac.Pr.
1	6.1	3.5	0.74	1240	280	0.3/0.5	42/12	75	40	9200/2	120.000	100%
2	7.5	4.7	1.03	990	601	0.7/0.7	57/39	55	176	10000/5	230.000	100%
3	6.5	2.8	1.68	1330	79	0.2/0.2	23/22	61	17	6800/2	220.000	100%
4	7.8	4.9	1.38	1340	380	0.8/1.1	52/33	78	38	4500/2	220.000	100%
5	6.4	3.1	1.32	1050	582	0.3/0.5	56/47	33	117	8500/3	200.000	100%
6	5.8	2.6	0.62	1230	550	0.9/9.7	31/54	109	323	9600/5	179.000	100%
7	8.7	4.5	1.89	1770	374	0.5/0.4	43/24	73	33	5550/0	214.000	100%
8	6.7	3.3	1.13	1740	351	1.4/0.8	370/312	139	363	6300/5	169.000	100%
9	7.6	4.0	0.74	1350	364	0.7/0.9	56/27	82	61	8400/1	200.000	100%
10	8.0	4.0	1.94	1520	425	1.1/0.6	57/88	65	77	8000/1	160.000	100%
11	8.6	4.0	1.21	1100	285	0.5/0.3	170/76	69	487	11500/3	284.000	94%
12	5.5	3.1	0.73	-	11/16	63/25	145	330	1180/4	250.000	86%	
13	4.8	1.5	0.80	1120	260	0.3/0.5	38/45	85	17	7300/2	340.000	86%
14	7.2	4.3	1.19	1130	417	0.2/0.4	22/23	98	27	7200/0	130.000	100%
15	7.1	4.2	1.15	1250	395	0.4/0.5	25/20	164	136	13600/0	360.000	76%
16	7.4	3.7	1.72	1650	613	1.5/1.6	70/60	118	203	7500/4	266.000	100%
17	7.6	4.7	1.21	860	391	0.4/0.4	23/18	45	9	8600/2	259.000	100%

TABLA 5.3.: DATOS EXPERIMENTALES: HEPATOPATIAS ALCOHOLICAS NO CIRROTICAS

Nº	F _N	I _G g	I _M g	SRE(I _F)	GH: (H.B.M.O.)
1	490	1/32	1/32	-	+1: (+1)
2	470	1/64	-	1.92	+2: (+1 +1)
3	400	1/128	1/4	1.27	+0: (+0)
4	290	1/64	1/4	2.09	+2: (+1 +1)
5	392	1/4	1/4	1.65	+1: (+1)
6	480	1/4	-	1.11	+1: (+1)
7	505	1/64	-	-	+1: (+1)
8	470	1/32	1/4	1.58	+1: (+1)
9	500	1/4	-	1.39	+0: (+0)
10	280	1/4	1/4	1.48	+2: (+1 +1)
11	450	-	-	-	+4: (+2 +2)
12	615	-	-	-	+3: (+2 +1)
13	485	1/16	-	-	+1: (+1)
14	290	1/256	1/4	0.97	+1: (+1)
15	415	-	-	-	+2: (+1 +1)
16	230	1/64	1/8	2.18	+2: (+2)
17	395	1/32	-	1.85	+1: (+1)

TABLA 6.1.: ESTUDIO CLINICO-DIAGNOSTICO: NEOPLASIAS

Nº	Edad	Sexo	Sint.Pred.	Sint.General	TIPO de tumor	Metastasis	Infec.	Superv.(meses)
1	69	H	Tenes.Rect.	NO	C.Rectal.	Regionales	NO	10
2	64	H	Epigastr.	SI	C.Gastrico.	Hepat.	NO	6
3	49	H	Rectorr.	NO	C.Colon.	Locales	NO	28
4	68	V	S.Dipept.	SI	C.Bronquial	Hepat.	NO	4
5	69	V	Asint.	NO	C.Gastrico	Locales	NO	12
6	77	V	Disfagia	NO	C.Esofagico	Regionales	NO	5
7	75	V	Tenes.Rect.	NO	C.Rectal	Locales	NO	24
8	57	V	Rectorr.	SI	C.Colon.	Regionales	NO	15
9	54	H	Dolor.Hipog.	SI	C.Rectal	Hep.Oseas	NO	4
10	21	H	Musa	NO	Hep.Fibrol.	NO	NO	24
11	59	H	Febricula	SI	Ampuloma	Hepat.	NO	2
12	82	V	Dolor.Epig.	NO	C.Gastrico	Regionales	NO	12
13	60	V	Dolor Epig.	NO	C.Gastrico	NO	NO	24
14	61	V	disfagia	SI	C.Esofagico	Pulmonares	Respirat.	6
15	62	V	Dolor Abd.	SI	Ampuloma	NO	NO	12
16	73	H	Ascitis	NO	C.Ovario	Peritoneal	NO	4
17	59	H	Ascitis	NO	C.Ovario	Peritoneal	NO	1
18	59	H	Dolor abd.	SI	C.Gastrico	Regionales	NO	13
19	83	H	Ascitis	SI	C.Gastrico	Peritoneales	NO	1
20	66	H	Ascitis	SI	C.Gastrico	Peritoneales	NO	3

TAFELA 6.2.: PARAMETROS DIAGNOSTICO-BIOLOGICOS: NEOPLASIAS

Nº	F.AL.	γ-GT	B _D /B _I	GOT/GPT	P _T	A _{LB}	Colesterol
1	92	10	0.8/0.9	21/16	6.7	3.74	235
2	252	70	0.3/0.2	26/24	6.5	3.00	207
3	105	12	0.5/0.4	18/16	6.6	3.78	200
4	379	232	7.7/2.1	158/140	6.0	3.10	270
5	112	45	0.3/0.3	17/15	7.0	4.00	175
6	108	40	0.4/0.5	25/24	7.2	4.10	160
7	53	18	0.5/0.7	19/14	7.7	4.75	224
8	46	21	0.3/0.5	16/70	6.4	3.32	203
9	103	43	0.6/0.5	30/10	6.2	2.75	250
10	120	18	0.3/0.6	25/27	7.6	3.60	200
11	265	45	0.6/0.5	37/15	8.9	4.50	169
12	51	8	0.3/0.3	20/24	5.7	3.50	130
13	71	10	0.3/0.3	17/13	8.0	4.20	198
14	61	55	0.6/0.2	29/27	6.0	2.11	136
15	100	30	1.3/0.7	25/24	7.5	4.50	250
16	60	24	0.4/0.2	22/11	7.2	4.5	250
17	49	17	0.3/0.5	16/60	6.0	2.33	198
18	5c	16	0.2/0.3	12/50	7.7	4.27	188
19	62	13	0.4/0.6	18/11	5.9	2.40	149
20	120	35	0.7/0.4	23/22	6.5	3.00	163

TABLA 6.3.: VALORES DE F Y S.R.E.: NEOPLASIAS

Nº	F N	S.R.E.
1	265	2.59
2	275	1.30
3	285	1.34
4	290	-
5	310	-
6	415	1.03
7	325	1.66
8	180	-
9	160	2.61
10	340	1.14
11	220	-
12	390	-
13	340	1.82
14	155	-
15	395	-
16	350	-
17	490	1.26
18	335	-
19	110	-
20	325	-

TABLA 7.1.: ESTUDIO DIAGNOSTICO-CLINICO: COLESTASIS

Nº	Edad	Sexo	Ast./Anor.	Ictericia	Hepatol.	Infección	Evolución	Tratamiento
1	38	V	SI/SI	SI	NO	NO	Resol.	Q
2	58	H	SI/NO	SI	NO	NO	Exit.	Q
3	59	V	SI/NO	SI	8 cm.	NO	Resol.	Q
4	46	V	NO/NO	NO	4 cm.	NO	Resol.	Q
5	51	H	SI/SI	NO	5 cm.	NO	Cron.	C
6	43	H	SI/SI	NO	NO	NO	Cron.	C
/	69	H	NO/SI	SI	NO	Colangitis	Exit.	Q
8	62	H	SI/SI	SI	2 cm.	NO	Exit.	C
9	69	V	NO/NO	SI	8 cm.	NO	Resol.	Q
10	75	V	NO/NO	NO	NO	NO	Resol.	Q
11	73	H	NO/SI	SI	NO	Colescistitis	Resol.	Q
12	72	V	NO/NO	SI	4 cm.	NO	Cron.	C
13	56	H	SI/NO	NO	8 cm.	NO	Cron.	C
14	64	H	SI/SI	SI	4 cm.	NO	Exit.	Q
15	66	H	SI/SI	NO	4 cm.	NO	Resol.	Q
16	75	V	SI/SI	SI	NO	Colangitis	Exit.	C
17	45	V	SI/SI	SI	NO	NO	Resol.	Q
18	54	H	NO/NO	SI	4 cm.	NO	Resol.	C
19	84	V	NO/NO	SI	NO	NO	Resol.	C

TABLA 7.2.: ESTUDIO DIAGNOSTICO-BIOLÓGICO: COLESTASIS

Nº	P. _{TT}	A _{LB}	V	B _D /B _I	GOT/GPT	F.AL.	V-GT	Colesterol	Leuc/F.	Ac.Pr.
1	7.8	4.3	1.32	35/12	70/80	140	399	159	10500/2	64 %
2	7.0	3.1	1.41	23/3	6/5	230	11	154	12700/7	88 %
3	7.8	4.3	0.96	7.2/1.8	107/120	1080	305	373	8400/2	100 %
4	7.6	4.3	1.06	0.5/1.2	37/58	312	163	288	5400/2	100 %
5	8.2	4.1	1.97	0.5/0.3	129/92	866	192	143	10600/3	100 %
6	7.8	4.3	1.70	0.7/0.8	73/119	686	172	372	7600/2	100 %
7	6.4	2.0	1.25	9/1.8	103/191	427	556	307	6000/1	100 %
8	5.9	2.0	1.47	8/5	197/39	349	121	180	10800/2	74 %
9	6.7	3.7	0.92	11/2	100/90	170	155	185	8200/2	80 %
10	8.2	4.1	1.87	0.9/0.5	107/119	1008	706	221	8300/0	100 %
11	6.4	2.0	1.48	1.7/1.7	60/65	241	330	248	6600/12	75 %
12	6.8	2.7	2.38	2.9/1.8	184/111	327	282	250	9800/0	72 %
13	8.2	3.5	2.31	0.8/0.7	63/32	449	113	202	2070/0	75 %
14	6.8	3.4	1.90	12/7	60/113	450	261	237	6400/3	100 %
15	6.4	3.5	1.12	2.1/0.4	231/190	1037	308	247	8700/2	100 %
16	6.0	3.2	1.83	4.4/1.2	180/124	470	220	220	8200/2	100 %
17	6.2	3.7	0.67	4.2/1.2	330/530	427	298	188	6600/3	100 %
18	7.6	3.5	1.87	28/7	39/30	150	70	213	9200/0	54 %
19	6.9	2.6	1.52	9/5.5	39/38	240	240	121	6700/1	100 %

TABLA 7.3.: VALORES DE F_N Y S.R.E.: CÓLESTASIS.

Nº	ETIOLOGIA	F_N	S.R.E. (I_F)
1	Coledocolitiasis	387	-
2	C. de Páncreas	265	-
3	Ampulora	365	1.68
4	Q. Hidatídico	335	-
5	C.B.P. (Fase II)	402	1.11
6	C.B.P. (Fase III)	440	1.23
7	Ampulora	135	-
8	Colangiocarcinoma	155	-
9	Coledocolitiasis	565	-
10	Pancreat. Crónica + Est. Coled.	325	2.39
11	Colecist. Coledocolit.	255	-
12	C.B.P. (Fase III)	605	-
13	C.B.P. (Fase III)	275	-
14	C.Páncreas + M. Hep.	230	1.96
15	C.Páncreas + Coledocol.	380	1.00
16	C.Páncreas + Colangitis	230	-
17	Pancreat. Crónica: Pseudq. Pancr.	325	-
18	Colart. Intrahep yatrog.	450	1.08
19	Coledocolitiasis	330	1.82

TABLA 8.1.: ESTUDIO CLINICO-DIAGNOSTICO; PACIENTES INTERVENIDOS

Nº	Edad	Sexo	Sint.Pred.	Ictericia	Compl.Septicas	Transfundido	Diag. clinico
1	66	V	Asint.	NO	NO	500cc(Interv.)	Coledocolitiasis
2	57	H	Colic.Hepat.	NO	NO	NO	Colelitiasis
3	49	H	Asint.	NO	NO	NO	Colelitiasis
4	33	H	Dolor abd.	SI	Colecistitis	600cc(Interv.) 600cc(2º dia)	Coledocol.+Colecistitis.
5	50	H	Colic.Hepat.	NO	NO	NO	Colelitiasis.
6	28	H	Dolor abd.	SI	NO	NO	Coledocolitiasis
7	60	V	Dolor abd.	SI	NO	NO	Coledocolitiasis
8	36	H	Asint.	NO	NO	NO	Colelitiasis

TABLA 8.2.: ESTUDIO DIAGNOSTICO-BIOLOGICO: PACIENTES INTERVENIDOS

Nº	P _T	A _{LB}	V	B _D /B _I	GOT/GPT _I	F.AL.	V-GT	Leuc/F	Ar.Pr.
1	7.1	4.1	1.21	0.5/0.4	68/ 77	379	273	8300/2	100 %
2	7.5	4.0	0.91	0.3/0.3	15/ 19	108	47	7700/2	100 %
3	7.4	3.7	0.93	0.4/0.2	15/ 16	44	11	7200/2	100 %
4	5.7	3.3	0.74	4.5/0.7	36/154	390	194	16100/7	94 %
5	8.0	4.5	0.89	0.3/0.5	19/ 25	83	67	6300/2	100 %
6	6.9	3.1	1.24	5.0/2.0	135/231	463	87	7700/3	100 %
7	5.8	2.6	0.92	3.5/1.9	60/ 55	638	285	10700/4	100 %
8	7.6	4.6	1.11	0.2/0.4	17/ 20	30	19	7200/2	100 %

TABLA 9.1.: ESTUDIO DIAGNOSTICO-BIOLOGICO: LIQUIDO ASCITICO

Nº	Edad	Sexo	P _T	LDH	pH	F _N (L.ASCITICO)	F _N (PLASMA)	CULTIVO	Diag.Clinico
1	51	H	1.7	49	7.0	10	130	-	CIRROSIS
2	66	H	2.1	54	7.1	5	155	-	CIRROSIS
3	76	V	1.8	44	7.0	35	215	-	CIRROSIS
4	50	V	1.1	63	8.5	15	215	-	CIRROSIS
5	57	V	1.6	50	7.4	17	100	-	CIRROSIS
6	64	H	0.3	34	7.0	15	185	-	CIRROSIS
7	59	H	1.1	32	7.1	15	130	-	CIRROSIS
8	36	V	0.3	60	7.0	5	95	E.COLI	CIRROSIS + P.B.E.
9	64	V	0.2	63	8.0	17	160	-	CIRROSIS
10	68	H	0.5	24	7.0	15	170	Klebsiella N.	CIRROSIS + P.B.E.
11	56	H	1.0	47	7.6	15	165	-	CIRROSIS
12	47	H	0.4	44	8.2	15	95	-	CIRROSIS + HEPATICA
13	66	V	1.0	39	8.0	5	185	-	CIRROSIS + HEPATOMA
14	45	V	1.1	63	8.2	15	125	-	CIRROSIS
15	73	H	5.4	654	7.0	250	350	-	CARCINOMATOSIS PERIT.
16	57	H	4.9	669	7.0	395	400	-	CARCINOMATOSIS PERIT.
17	83	H	3.4	192	7.3	90	110	-	CARCINOMATOSIS PERIT.
18	66	V	2.2	147	7.6	160	325	-	CARCINOPATOSIS PERIT.

TABLEA 9.1.: CONTINUACION

Nº	Edad	Sexo	P _T	LDH	pH	F _N (L. ASCITICO)	F _N (PLASMA)	CULTIVO	Diag. Clinico
19	64	V	1.0	45	7.5	10		-	CIRROSIS + P.B.E
20	48	V	2.6	49	9.0	45		-	CIRROSIS + HEPATOMA
21	55	V	1.9	57	7.9	30		-	CIRROSIS
22	60	V	1.3	73	7.6	0		-	CIRROSIS
23	59	V	2.7	118	8.0	10		-	CIRROSIS + HEPATOMA
24	67	H	1.3	78	7.1	10		-	CIRROSIS
25	64	V	0.4	54	7.0	0		-	CIRROSIS
26	55	V	1.5	47	8.1	10		120	CIRROSIS
27	59	V	0.3	24	7.3	5		-	CIRROSIS
28	72	V	1.0	29	7.8	5		-	CIRROSIS
29	49	V	1.7	49	7.0	5		245	CIRROSIS
30	57	V	1.6	57	7.0	0		-	CIRROSIS

TABLAS, VALORES MEDIOS

=====

VALORES MEDIOS DE F_N , AT-III, S.R.E. y

Ac. E-COLI EN SUJETOS CONTROLES

	Nº DE PACIENTES	CONTROLES
$F_N \pm D.S.$	80	334.68 ± 82.14
AT-III \pm D.S.	24	31.43 ± 2.56
S.R.E. \pm D.S.	25	1.39 ± 0.28
Ac.E-COLI \pm D.S. (Tipo I \bar{G}) g	34	$\frac{1}{49.64} \pm \frac{1}{45.64}$
Ac.E-COLI \pm D.S. (Tipo I \bar{M}) g	34	$\frac{1}{2.58} \pm \frac{1}{2.58}$

Tabla 1.5.: valores medios de Fibronectina, Antitrombina-III, actividad del Sistema Reticulo-endotelial y Anticuerpos E-Coli en Controles sanos. (D.S.: desviación standard).

VALORES MEDIOS DE F_N EN SUJETOS CONTROLES

DISTRIBUCION SEGUN EDAD Y SEXO

	EDAD			SEXO	
	10-30	30-50	> 50	V	H
F_N	317.86	330.85	370.31	317.65	346.62
D.S.	92.57	76.03	88.27	64.41	90.89
P	$P < 0.05$	N.S.	$P < 0.05$	N.S.	N.S.

TABLA 1.6.: se han comparado, por un lado, los valores de F_N correspondientes a los distintos grupos de edades. Por otro lado, los valores de los varones en los de las hembras.

($P < 0.05$: significación estadística al comparar las edades 10-30 y 50 N.S.: no significación)

CONTROLES Y CIRROSIS: VALORES MEDIOS DE F_N

	Nº PACIENTES	$F_N (\bar{X}) \pm D.S$
CONTROLES	80	334.68 ± 82.14
CIRROSIS COMP.	37	247.81 ± 72.14 (*)
CIRROSIS DESCOMP.	44	170.63 ± 66.95 (*) (†)

TABLA 2.10.: VALORES MEDIOS DE F_N ($\mu g/ml$)

(*) : $P < 0.001$ versus CONTROLES.

(†) : $P < 0.001$ versus CIRROSIS COMP.

(D.S.) : desviacion standard.

CONTROLES Y CIRROSIS: VALORES MEDIOS DEL S.R.E.

	Nº PACIENTES	S.R.E. \pm D.S.
CONTROLES	25	1.39 \pm 0.28
CIRROSIS COMP.	22	1.76 \pm 0.58 (*)
CIRROSIS DESCOMP.	27	2.43 \pm 0.67 (+) (**)

TABLA 2.11.: Valores Medios de la actividad del S.R.E hepatico (Indice de Fagocitosis).

(*):P<0.02: Cirrosis Compensadas versus Controles.

(**):P<0.001: Cirrosis Descompensadas versus Controles.

(+):P < 0.001: Comparación versus Cirrosis Compensadas.

CONTROLES Y CIRROSIS: VALORES MEDIOS

DE Ac E-COLI y AT-III

Nº PACIENTES	Ac.		E. COLI
	I _g	± DS.	I _g
CONTROLES	34	$\frac{1}{49.64} \pm \frac{1}{45.64}$	$\frac{1}{2.58} \pm \frac{1}{2.58}$
CIRROSIS COMP.	14	$\frac{1}{111.42} \pm \frac{1}{29.71}$ (N.S.)	$\frac{1}{29.71} \pm \frac{1}{43.01}$ (*)
CIRROSIS DESCOMP.	16	$\frac{1}{316.15} \pm \frac{1}{326}$ (N.S.)	$\frac{1}{41.66} \pm \frac{1}{43}$ (**)

TABLA 2.12.: VALORES MEDIOS FR Ac. E-COLI

(*):P < 0.05: C.COMP. versus Controles;

(**):P < 0.01: C.Descomp. versus Controles

(N.S.): no significación.

VALORES MEDIOS DE ANTITROMBINA-III:

CONTROLES Y CIRROTICOS

	Nº PACIENTES	ANTITROMBINA-III \pm D.S.
CONTROLES	24	31.43 \pm 2.56
CIRROSIS COMP.	13	19.86 \pm 7.14 (*)
CIRROSIS DESCOMP.	16	18.09 \pm 6.70 (*)

TABLA 2.13.: VALORES MEDIOS DE ANTITROMBINA-III

(mgr/100 ml)

(*): P < 0.001, significacion versus Controles;
desviacion standard).

Ac. E-COLI: CIRROTICOS Y CONTROLES

Nº DE SUJETOS	Ac. E-COLI	
	I G g	I M g
CONTROLES	34	30(88.23 %) 19(55.88 %)
CIRROSIS COMP.	14	14 (100 %) 14 (100 %) (*)
CIRROSIS DESCOMP.	16	16 (100 %) 12 (75 %) (N.S)
CIRROSIS CON INFECCION	9	9 (100 %) 8 (88.88 %) (N.S)

TABLA 2.14.: Número de sujetos y sus títulos positivos frente a E-Coli (Clase I G e I M). Entre parentesis el porcentaje correspondiente a cada grupo.

(*): $P < 0.01$ versus Controles.

(N.S.): no significación versus controles.

VALORES MEDIOS DE F_N, AT-III, S.R.E. Y
Ac. E-COLI EN PACIENTES CON HEPATITIS CRONICAS

	CONTROLES	H. CRONICAS
F _N ± DS	334.68 ± 82.14 (n=80)	337.18 ± 70.33 (n=16) (N.S.)
AT-III ± DS	31.43 ± 2.56 (n=24)	29.35 ± 3.82 (n=12) (N.S.)
S.R.E. ± DS	1.39 ± 0.28 (n=25)	1.34 ± 0.29 (n=10) (N.S.)
Ac.E-COLI ± DS (Tipo I _G)	$\frac{1}{49.64} \pm \frac{1}{45.64}$ (n=34)	$\frac{1}{67.2} \pm \frac{1}{81.42}$ (n=10) (N.S.)
Ac.E-COLI ± DS (Tipo I _M)	$\frac{1}{2.58} \pm \frac{1}{2.58}$ (n=34)	$\frac{1}{59.2} \pm \frac{1}{79.39}$ (n=10) (*)

Tabla 3.4.: se expresan los valores medios en pacientes con H. Crónica de las distintas variables estudiadas, de forma comparativa a los observados en los controles.

(N.S.): no significativo; D.S.: desviación standard; n: nº de pacientes.

(*): P<0.05: H. Crónicas versus Controles.

VALORES MEDICOS DE F_N, S.R.E., AT-III Y
Ac. E-COLI EN PACIENTES CON HEPATITIS AGUDAS

CONTROLES	H. AGUDAS		FASE CONVALESC.
	FASE AGUDA		
F _N ± D.S.	334.68 ± 82.14 (n = 80)	312.65 ± 10.5 (n = 19) (N.S.)	358.07 ± 84.96 (n = 13) (N.S.)
SRE ± D.S.	1.39 ± 0.28 (n = 25)	0.88 ± 0.28 (n = 14) (*)	1.12 ± 0.39 (n = 10) (†)
AT-III ± D.S.	31.43 ± 2.56 (n = 24)		31.94 ± 2.81 (n = 13) (N.S.)
Ac.E-COLI ± D.S. (TIPO I G) g	$\frac{1}{49.64} \pm \frac{1}{45.64}$ (n = 34)		$\frac{1}{40.33} \pm \frac{1}{37.73}$ (n = 12) (N.S.)
Ac.E-COLI ± D.S. (TIPO I M) g	$\frac{1}{2.58} \pm \frac{1}{2.58}$ (n = 34)		$\frac{1}{14.33} \pm \frac{1}{18.08}$ (n = 12) (*) (*)

TABLA 4.5.: se expresan los valores medios en pacientes con Hepatitis Aguda de forma comparativa a los observados en los Controles.

(*): $p < 0.001$: H. Aguda (F. Aguda) con Controles.

(*) (*): $p < 0.05$: H. Aguda con Controles.

(†): $p < 0.01$: H. Aguda (F. Conval.) con H. Aguda (F. Aguda).

(N.S.): No significación.

VALORES MEDIOS DE F_N , S.R.E. y Ac-COLI
EN SUJETOS CON HEPAT. ALCOHOLICA NO CIRROTIKA

	CONTROLES	HEP. ALCOHOLICA NO CIRROTIKA
$F_N \pm D.S.$	334.68 ± 82.14 (n = 80)	421 ± 100.49 (n = 17) (*)
S.R.E. \pm D.S.	1.39 ± 0.28 (n = 25)	1.59 ± 0.39 (n = 11) (N.S.)
Ac.E-COLI \pm D.S. (Tipo I G)	$\frac{1}{49.64} \pm \frac{1}{45.64}$ (n = 34)	$\frac{1}{54.85} \pm \frac{1}{67.69}$ (n = 14) (N.S.)
Ac.E-COLI \pm D.S. (Tipo I M)	$\frac{1}{2.58} \pm \frac{1}{2.58}$ (n = 34)	$\frac{1}{4.75} \pm \frac{1}{8.28}$ (n = 14) (N.S.)

TABLA 5.4.: Valores medios de F_N , S.R.E. y Ac. E-COLI en sujetos con Hepatopatia Alcohólica No Cirrótica y en Controles sanos.

(*): $p < 0.001$: Comparación versus Controles.

(N.S.): No significación.

VALORES MEDIOS DE F_N Y S.R.E.

EN PACIENTES CON NEOPLASIAS

	CONTROLES	NEOPLASIAS	
		METASTASIS -	METASTASIS +
F_N + D.S.	334.68 ± 82.14 (n=80)	297.75 ± 95.78 (n=20) (N.S.)	
		325.45 ± 66.5 (n=9)	263.88 ± 117.9 (n=11)
S.R.E+D.S.	1.39 ± 0.28 (n=25)	1.63 ± 0.59 (n=9) (N.S.)	

TABLA 6.4.: se representan los valores medios de

F_N y S.R.E, en sujetos controles con Neoplasias con o sin Metástasis a distancia y se comparan a los Controles Sanos.

(N.S.): No significación.

VALORES MEDIOS DE F_N y S.R.E.
EN PACIENTES CON COLESTASIS

	CONTROLES	COLESTASIS	
		BENIGNA	MALIGNA
$F_N \pm D.S.$	334.68 ± 82.14 (n = 80)	339.68 ± 120.3 (n = 19) (N.S.)	391.16 ± 108.54 (n = 12) 251.42 ± 94.32 (n = 7) (*)
S.R.E. \pm D.S.	1.39 ± 0.28 (n = 25)	1.53 ± 0.50 (n = 8) (N.S.)	

TABLA 7.4.: se expresan los valores de F_N y S.R.E. en pacientes con Colestasis Benigna o Maligna, frente a los sujetos Controles.

(N.S. : no significativo versus Controles; S.D.: desviación estandar)

(*): $p < 0.05$ comparación con Colestasis Benignas.

(N.S.): No significación.

TABLEA 8.3.: VALORES DE F_N : PACIENTES INTERVENIDOS

Nº	PREOPERATORIO	VALORES DE F _N				
		2 ^H	24 ^H	2ºdia	3ºdia	4ºdia
1	310	305	280	230	290	235
2	400	260	220	300	360	400
3	390	345	275	260	290	300
4	235	220	135	160	210	285
5	315	235	290	380	385	460
$\bar{x} \pm D.S$	330 ± 67.36	273 ± 51.5	240 ± 64.7	266 ± 81.7	307 ± 68.7	336 ± 91.6
						381 ± 96.4

TABLA 8.4.: VALORES DEL R.E.: PACIENTES INTERVENIDOS

Nº	VALORES DEL S.R.E.	
	PREOPERATORIO	POSTOPERATORIO
1	1.14	0.89
2	1.75	1.21
3	1.25	0.88
4	0.74	0.70
5	1.30	1.07
6	1.41	1.34
7	1.32	0.74
8	1.27	0.95
$\bar{X} \pm D.S.$	1.27 ± 0.28	0.97 ± 0.22

VALORES MEDIOS DE LOS PARAMETROS ESTUDIADOS EN
DIVERSOS GRUPOS CON ASCITIS

	LIQUIDO ASCITICO			PLASMA		
	$F_N \pm D.S.$	$P_T \pm D.S.$	$LDH \pm D.S.$	$pH \pm D.S.$	$F_N \pm D.S.$	
CIRROSIS (n=22)	11.54 ± 8.76	1.15 ± 0.55	49.81 ± 14.64	7.41 ± 0.47	157.85 ± 45.09	(n=14)
CIRROSIS + HEPATOMA (n=2)	18.75 ± 17.96	1.67 ± 1.15	62.5 ± 37.22	8.3 ± 0.47	140 ± 63.63	(n=2)
CARCINOMATOSIS PERITONEAL (n=4)	223.75 ± 131.61 (*)	3.67 ± 1.45 (*)	415.5 ± 284.7 (N.S.)	7.22 ± 0.28 (N.S.)	296.25 ± 128.02 (n=4) (N.S.)	

Tabla 3.: se recogen los valores medios de Fibronectina (F_N), Proteinas Totales (P_T), pH y Lactodeshidrogenasa (LDH) en liquido ascitico y los de F_N en plasma, de cada uno de los grupos estudiados. (*) : $p < 0.05$: Comparacion con Cirrosis; (N.S.): No significacion.

GRAFICAS
=====

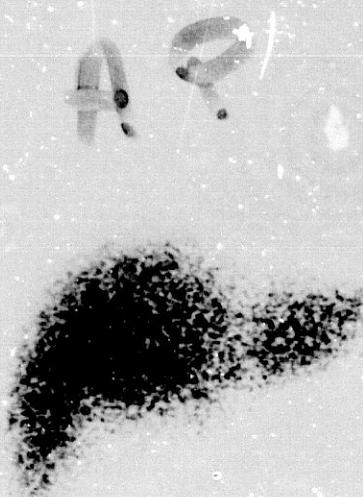


Figura 1.- Gammagráfia hepática realizada con sulfuro coloidal ^{99m}Tc . Se aprecia una acumulación homogénea de la glándula. Sistema de valoración de Castell Johnson: Hígado:0; Bazo:0; Médula Osea:0.

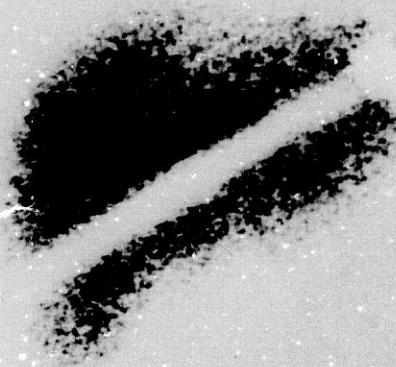


Figura 2.- Gammagrafía hepática realizada con sulfuro coloidal ^{99m}Tc . Glándula hipertrofiada y ligera desestructuración. Valoración de Castell y Johson: Hígado: 1; Bazo:0; Médula Osea:0. Puntuación global: +1.



Figura 3.- Gammagrafía hepática realizada con sulfuro colidal- 99m Tc. Glándula hepática hipertrofiada y ligeramente desestructurada, bazo aumentado de tamaño con mayor captación que hígado y ligera captación en columna. Valoración de Castell y Johson: Hígado:1; Bazo:3; Médula Osea:1. Puntuación global: +5.

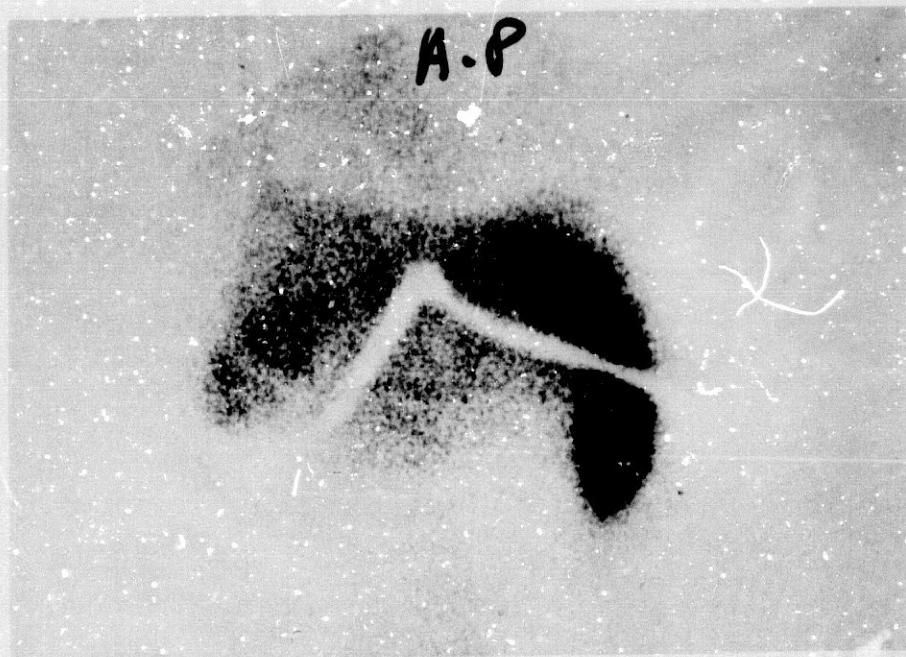


Figura 4.- Gammagrafía hepática realizada con sulfuro coloidal- 99m Tc. Glándula hepática hipertrofiada y marcadamente desestructurada, bazo hipertrofiado e intensamente hipercaptante. Ligera captación en médula ósea; aunque menos intensa que en hígado. Valoración de Castell y Johson: Hígado: +3; Bazo: +3; Médula Osea: +2; Puntuación Total: +8.

ACTIVIDAD DEL SRE.: CURVA ACTIVIDAD-TIEMPO
EN SUJETOS CONTROLES

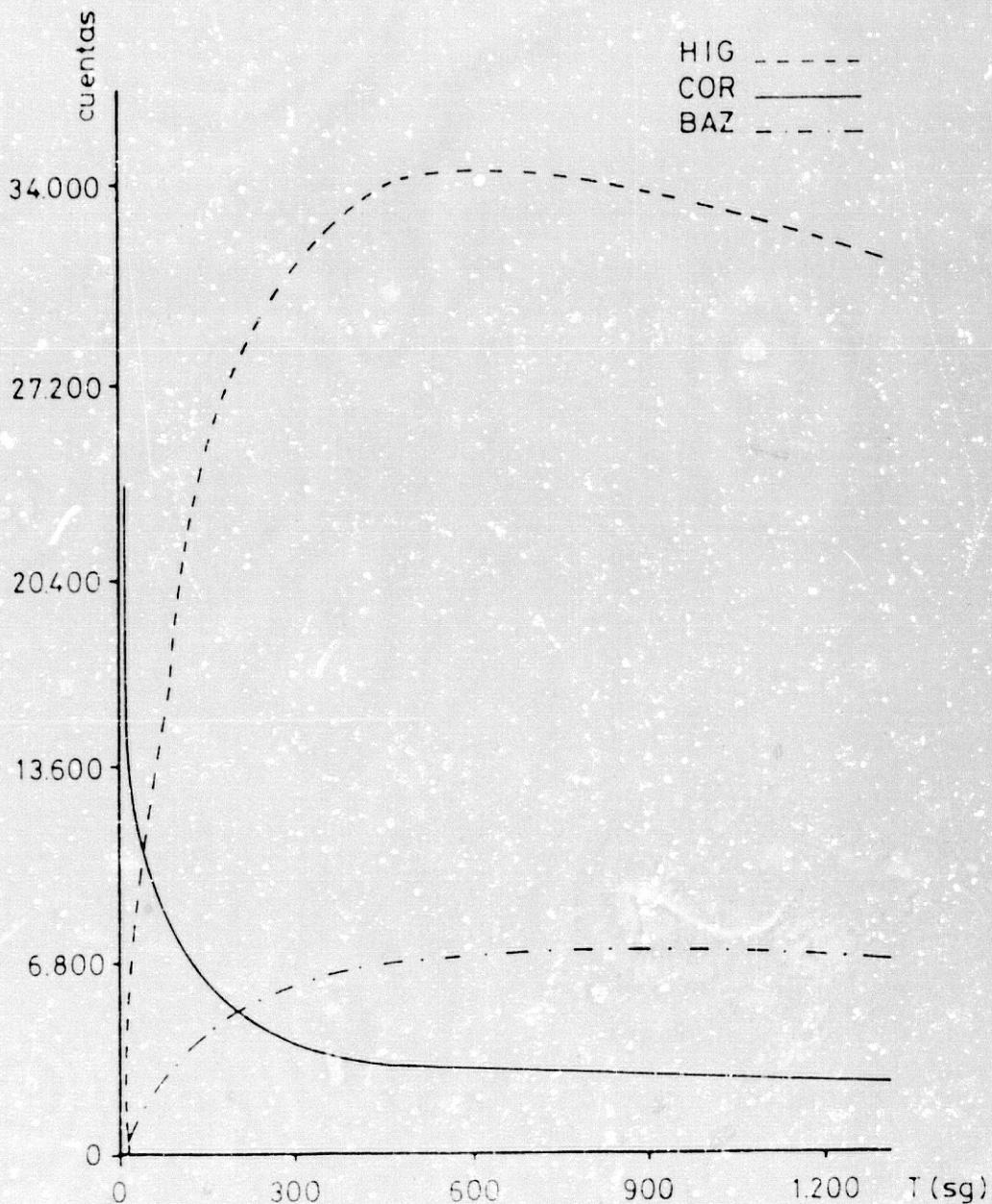


Figura 5.- Valores medios de la actividad del SRE. Curvas Actividad-Tiempo a nivel del hígado, bazo y corazón.

ACTIVIDAD DEL SRE.: CURVAS ACTIVIDAD-TIEMPO
EN CIRROSIS COMPENSADAS

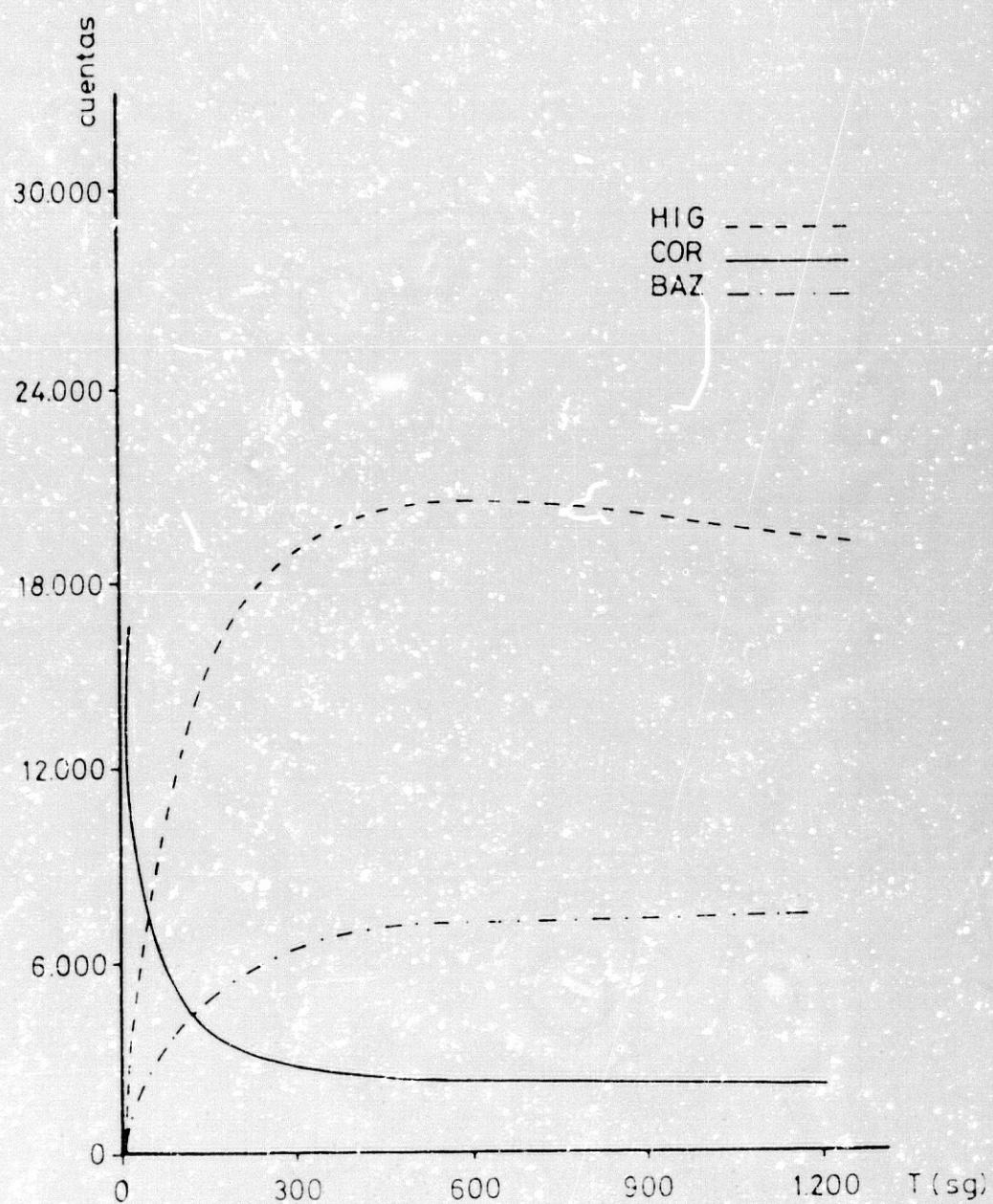


Figura 6.- Valores medios de la actividad del SRE.
Curvas Actividad-Tiempo a nivel de hígado, bazo y corazón
en las Cirrosis Compensadas.

ACTIVIDAD DEL SRE.: CURVAS ACTIVIDAD-TIEMPO
EN CIRROSIS DESCOMPENSADAS

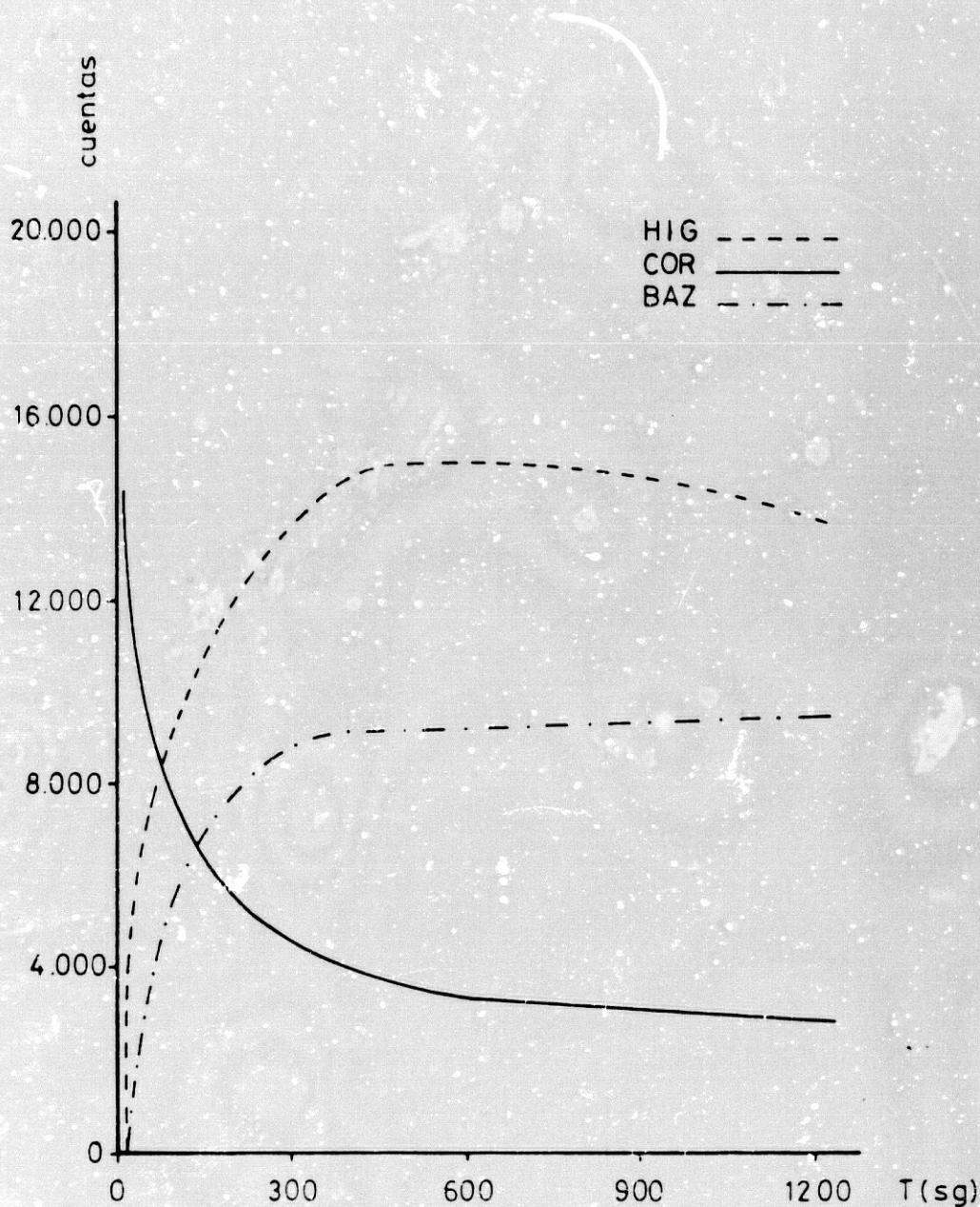


Figura 7.- Valores medios de la actividad del SRE.
Curvas Actividad-Tiempo a nivel de hígado, bazo y corazón en
las Cirrosis Descompensadas.

ACTIVIDAD DEL SRE.: CURVAS ACTIVIDAD-TIEMPO
EN CONTROLES CIRROSIS COMPENSADAS Y DESCOMPENSADAS

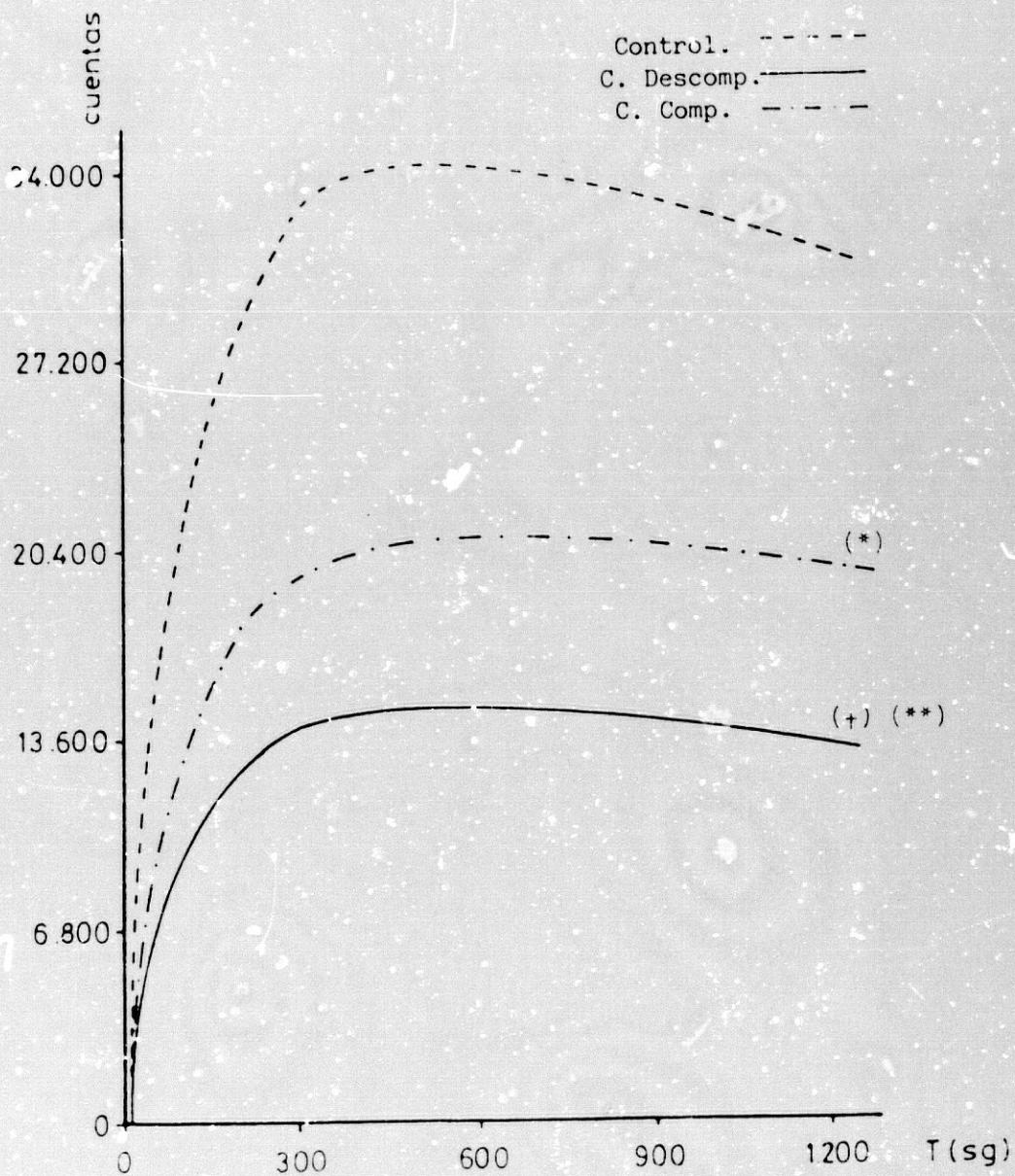


Figura 8.- Valores medios de la actividad SRE hepático.
Curvas Actividad-Tiempo en Controles, Cirrosis Compensadas
y Descompensadas.

(*) $p < 0.02$: Cirrosis Comp. versus Controles.

(†) $p < 0.001$: Cirrosis Descomp. versus Controles.

(**) $p < 0.001$: Cirrosis Descomp. versus Cirrosis Comp.

ACTIVIDAD DEL SRE.: CURVAS ACTIVIDAD-TIEMPO
EN HEPATITIS AGUDAS (F. AGUDA)

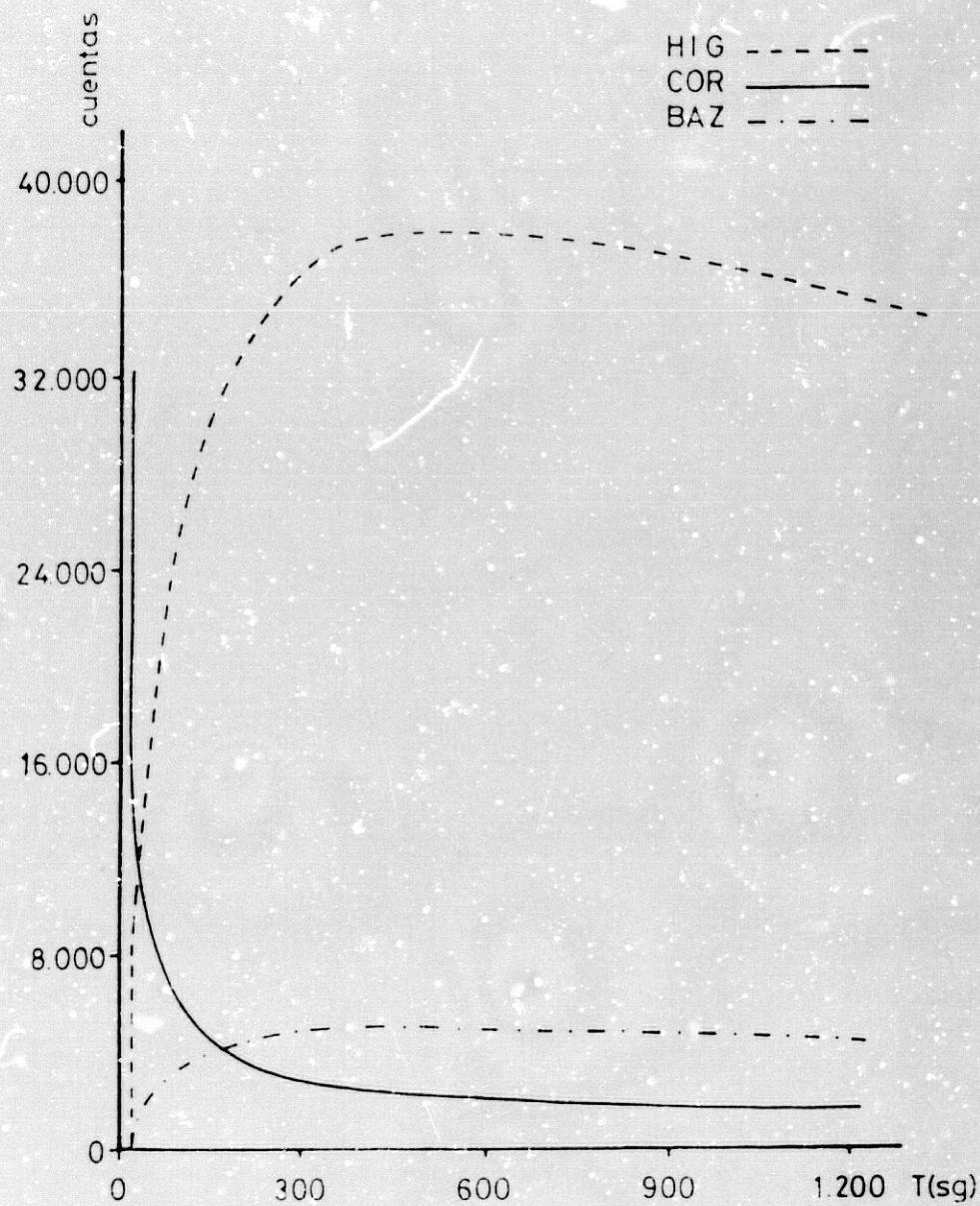


Figura 9 : Valores Medios de la actividad del SRE.
Curvas Actividad-Tiempo a nivel hepático, bazo y corazón en
sujetos con Hepatitis Aguda (Fase Aguda).

ACTIVIDAD DEL SRE.: CURVAS ACTIVIDAD-TIEMPO
EN HEPATITIS AGUDA (F. CONVALESCENCIA)

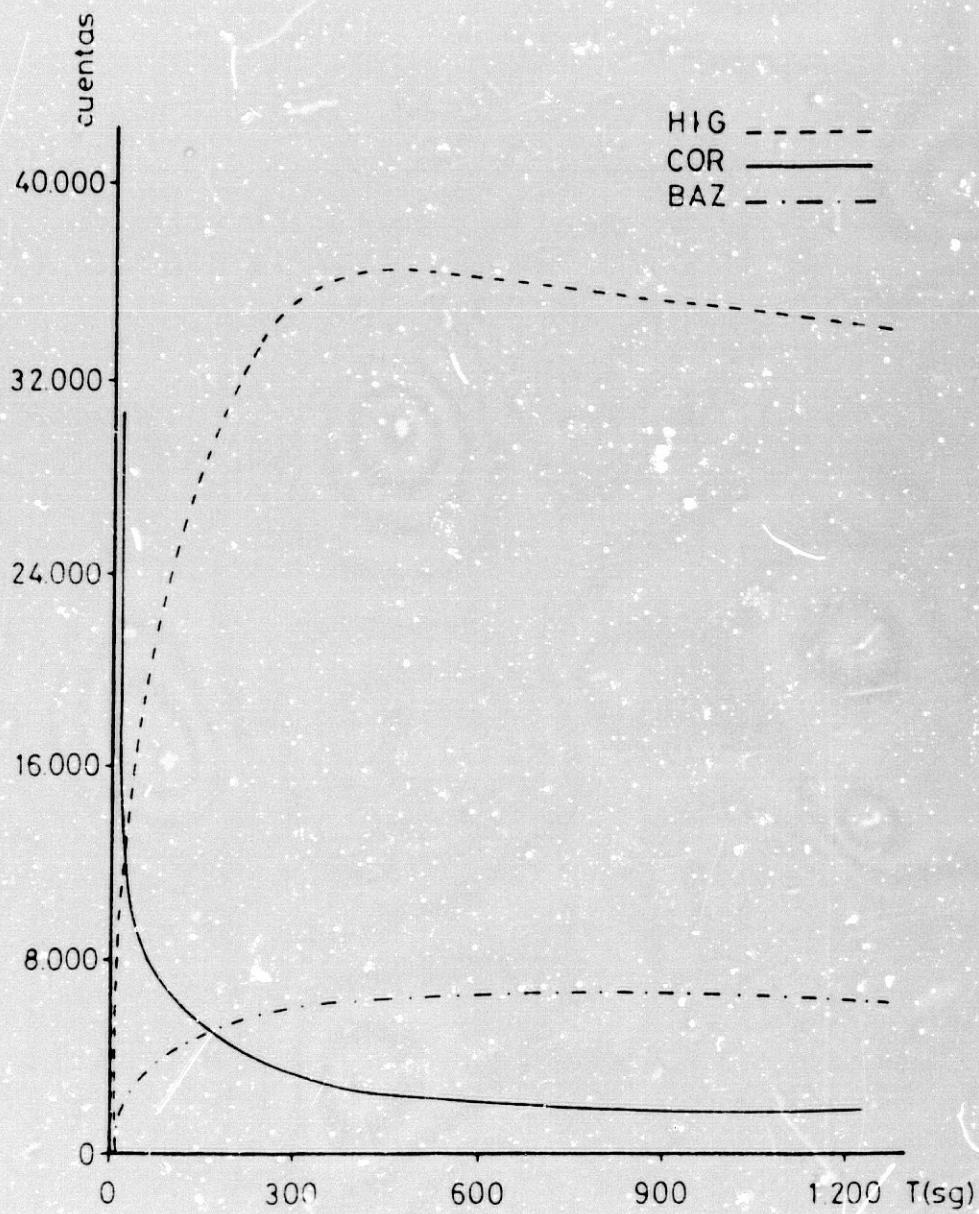


Figura 10: Valores medios de la actividad del SRE.
Curvas Actividad-Tiempo a nivel de hígado, bazo y corazón
en sujetos con Hepatitis Aguda (Fase Convalecencia).

ACTIVIDAD DEL SRE. HEPATICO: CURVAS ACTIVIDAD-TIEMPO
EN CONTROLES Y HEPATITIS AGUDAS

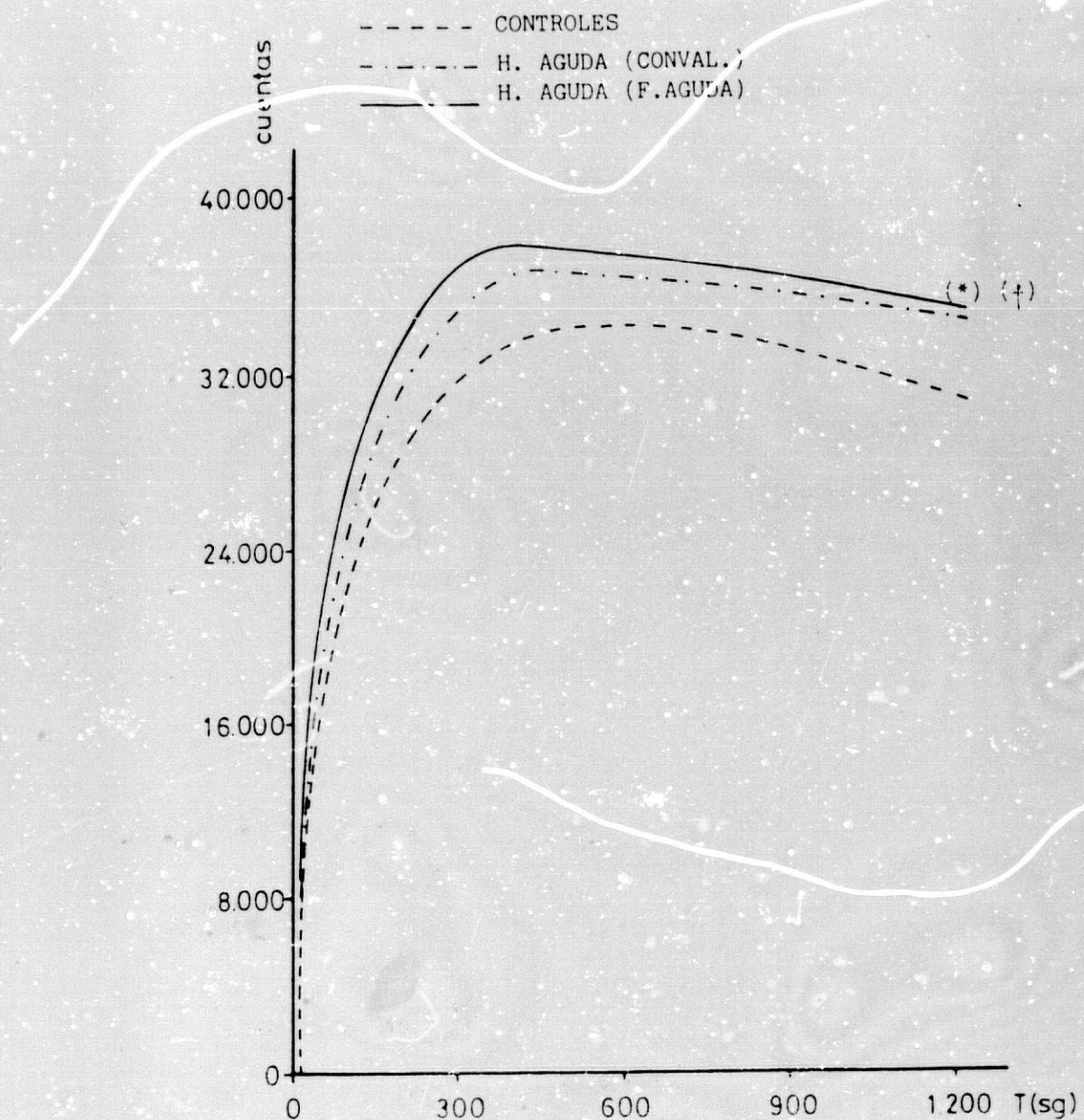


Figura 11: Valores medios de la actividad SRE hepático representados por las curvas Actividad-Tiempo en Controles y Hepatitis Agudas durante Fase Aguda y en Período de Convalecencia.

(*) $p < 0.001$: H. Aguda (F. Aguda) versus Controles

(+) $p < 0.01$: H. Aguda (F. Aguda) versus H. Aguda (F. Conval.)

ACTIVIDAD DEL SRE.: CURVAS ACTIVIDAD-TIEMPO
EN PACIENTES INTERVENIDOS (PREOPERATORIO)

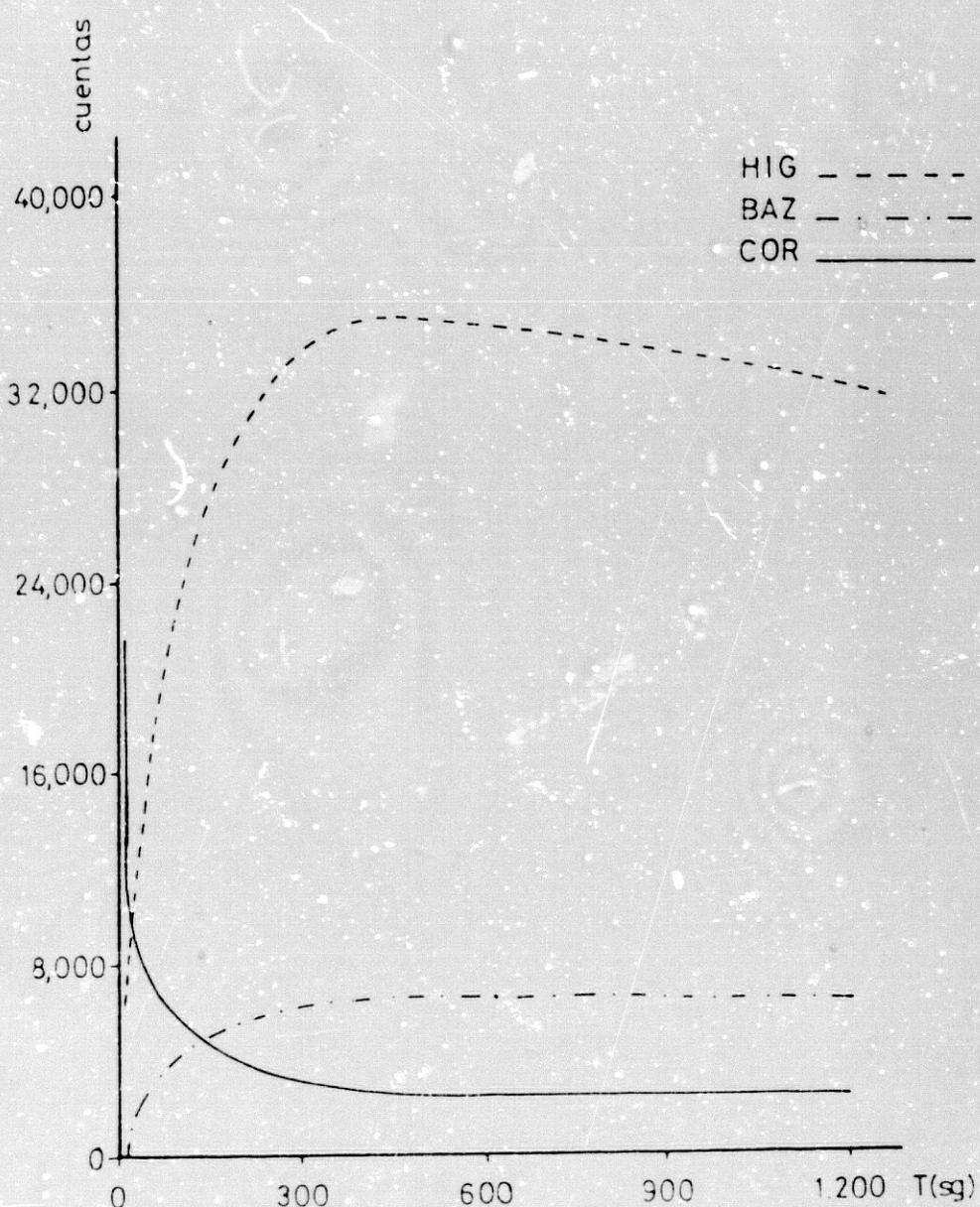


Figura 12: Valores medios de la actividad del SRE
Curvas Actividad-Tiempo a nivel de hígado, bazo y corazón
en pacientes Intervenidos (Preoperatorio)

ACTIVIDAD DEL S.R.E.: CURVAS ACTIVIDAD-TIEMPO
EN PACIENTES INTERVENIDOS (POSTOPERATORIO)

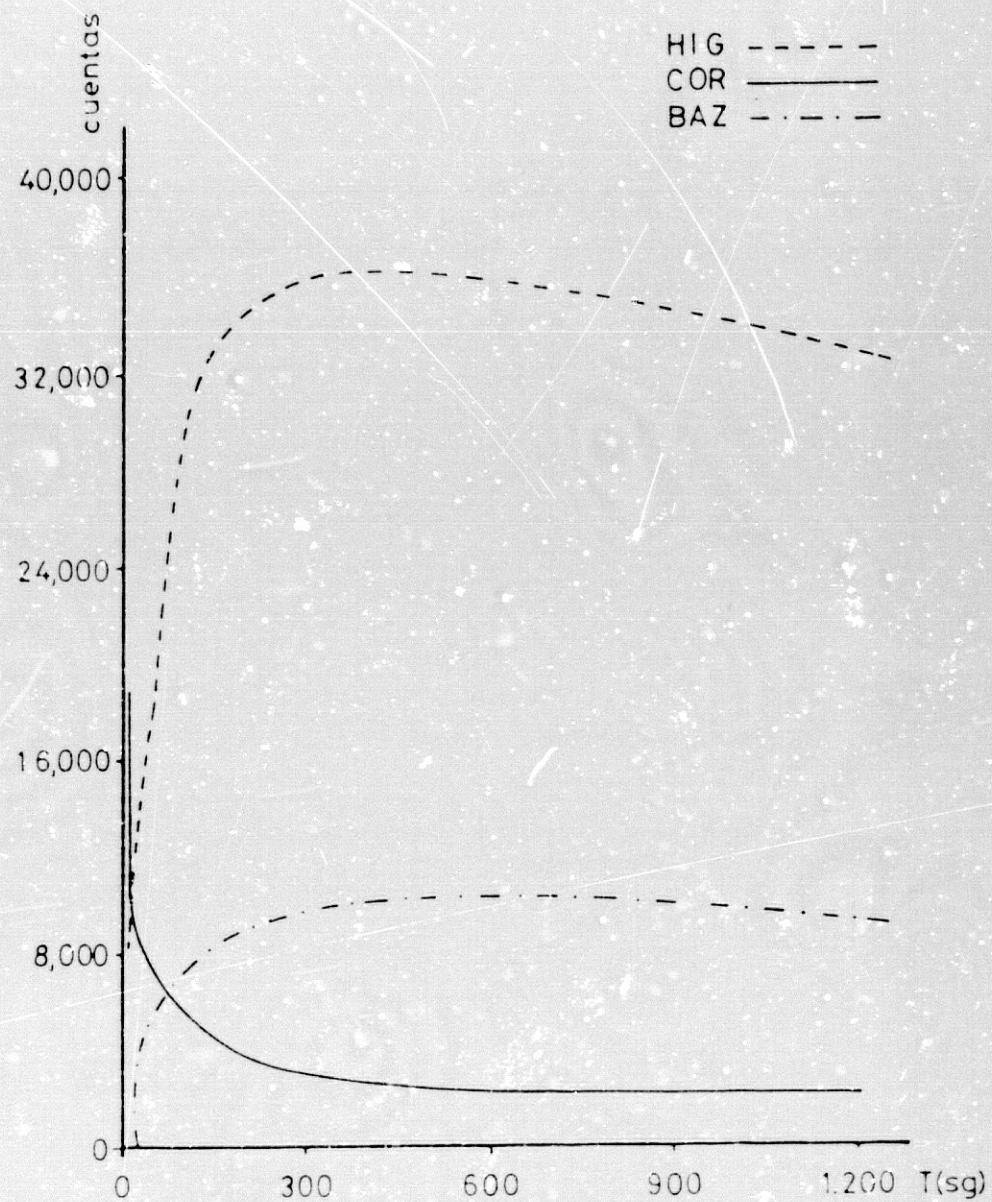


Figura 13: Valores medios de la actividad del S.R.E.
Curvas Actividad-Tiempo a nivel de hígado, bazo y corazón
en pacientes intervenidos (Postoperatorio).

ACTIVIDAD DEL S.R.E. HEPATICO: CURVAS ACTIVIDAD-TIEMPO
-PACIENTES INTERVENIDOS-

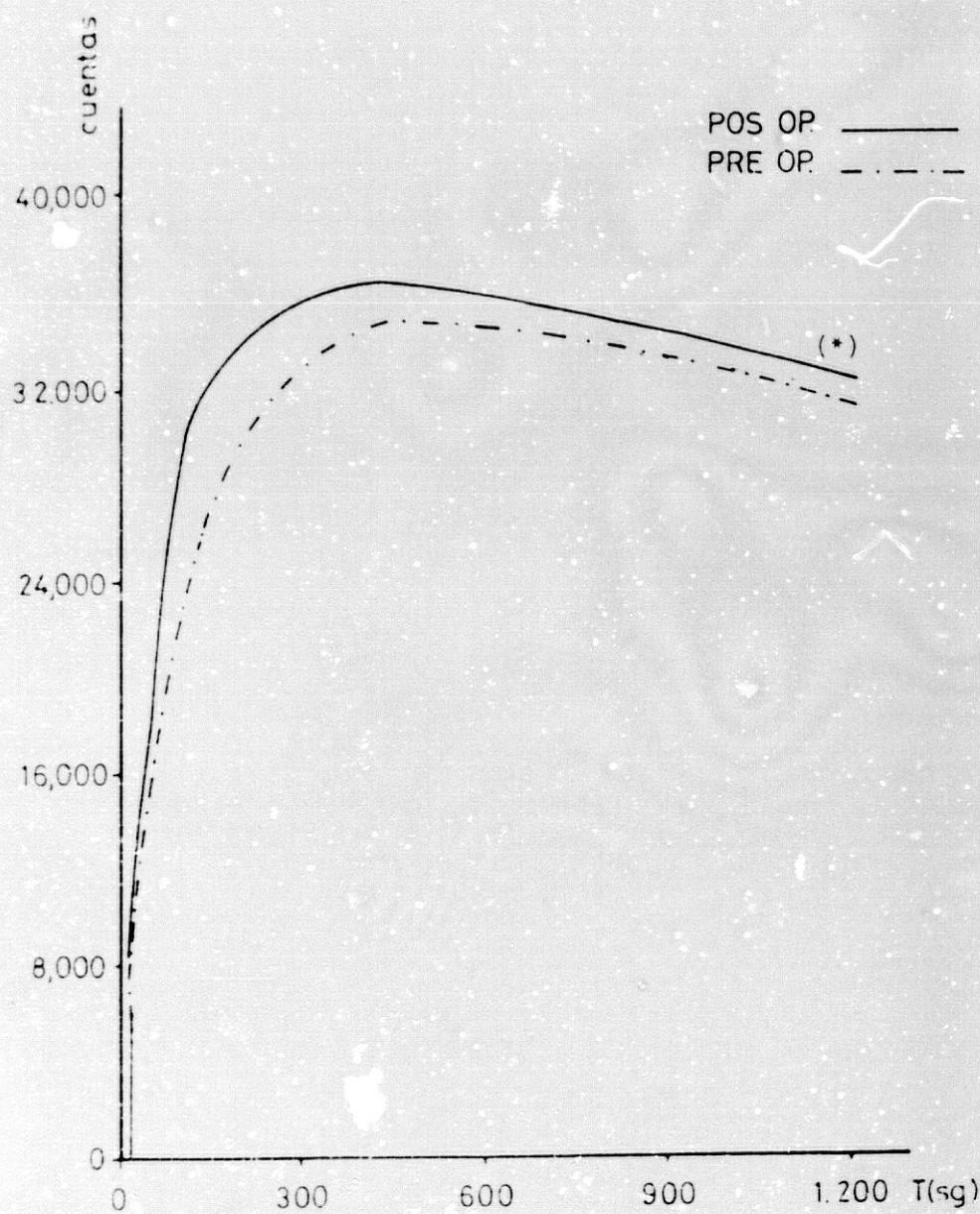


Figura 14: Valores medios de la actividad S.R.E. hepático.
Curvas Actividad -Tiempo en Controles y Pacientes Intervenidos durante el pre y el postoperatorio.
(*): $p < 0.01$: Postoperatorio versus Preoperatorio.

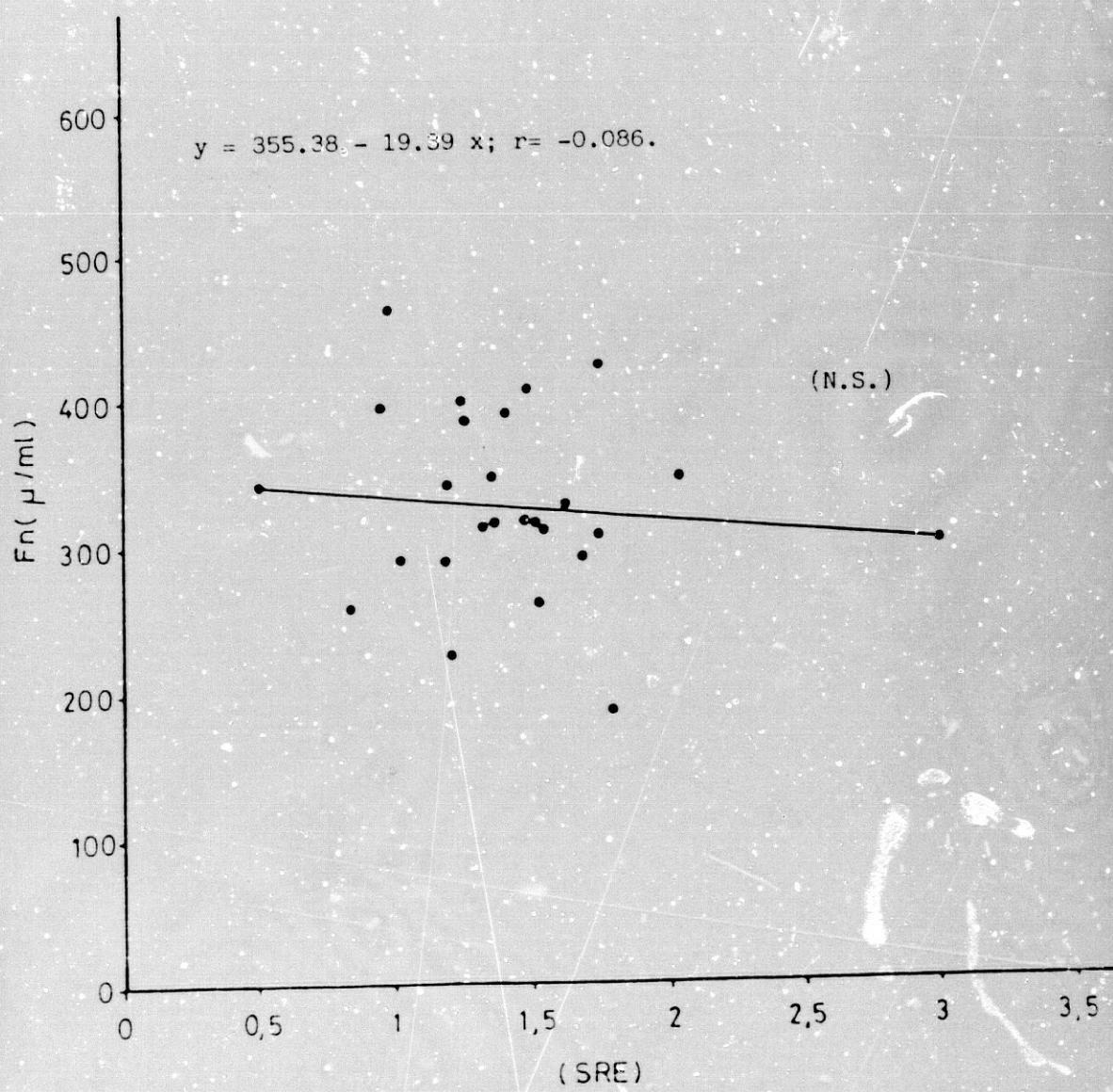


Figura 15: Correlación entre F_N plasmática y actividad del S.R.E. hepático en Controles sanos.

(N.S.): No significativo.

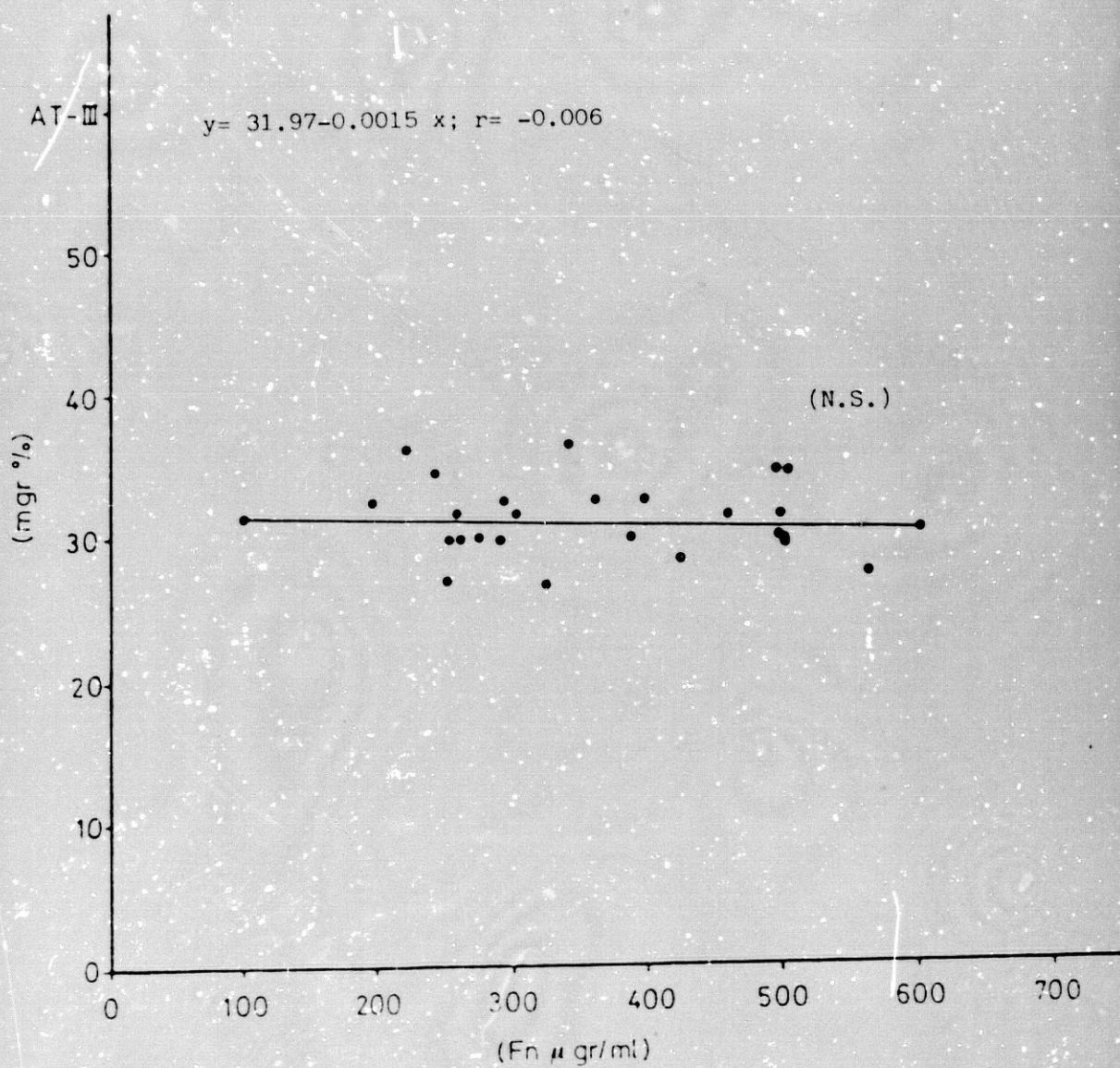


Figura 16: correlación entre AT-III y FN plasmática en Controles sanos.

(N.S.): No significación.

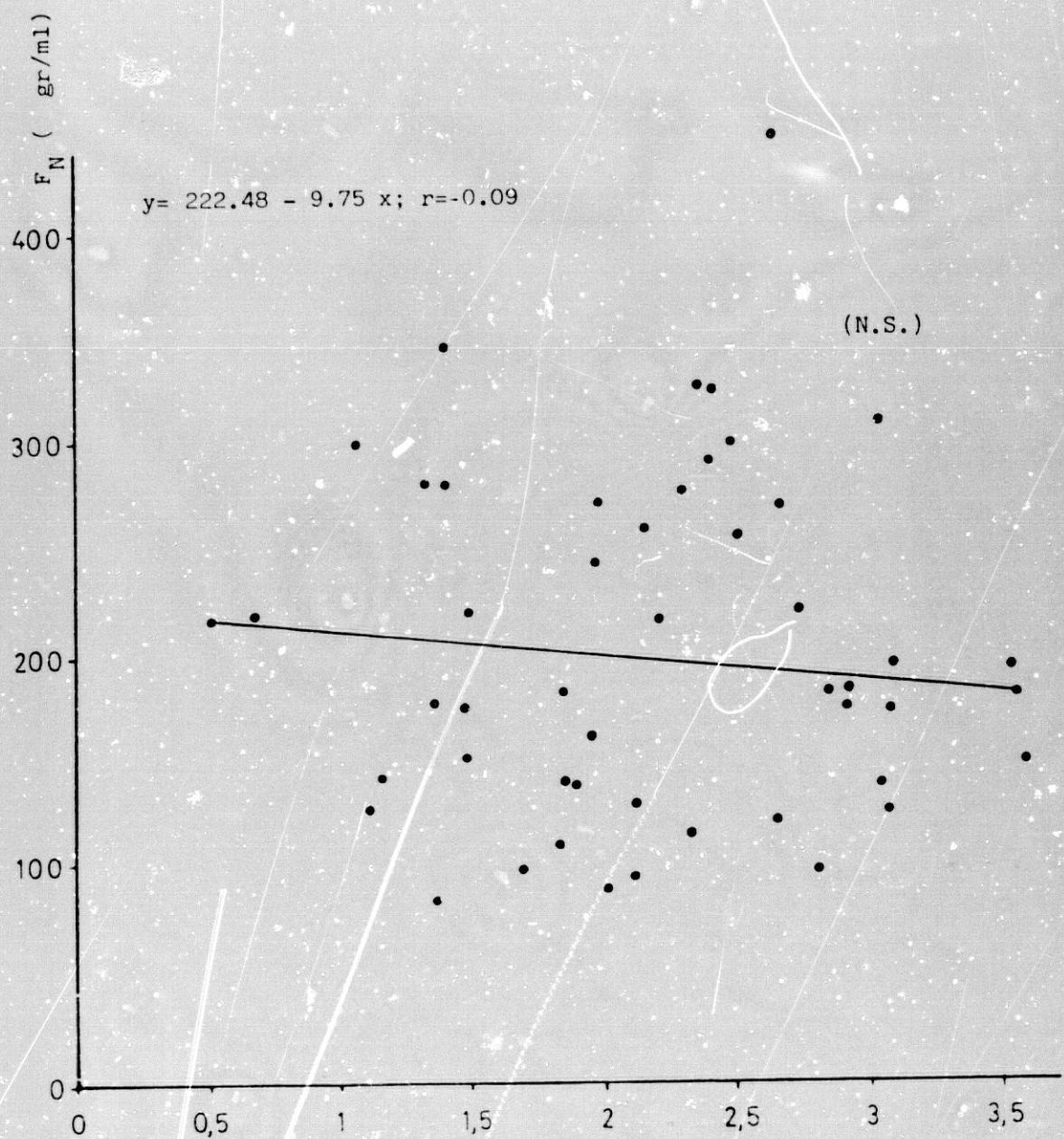


Figura 17: Correlación entre niveles plasmáticos de F_N y actividad del S.R.E. hepático en pacientes Cirróticos.
(N.S.): No significación.

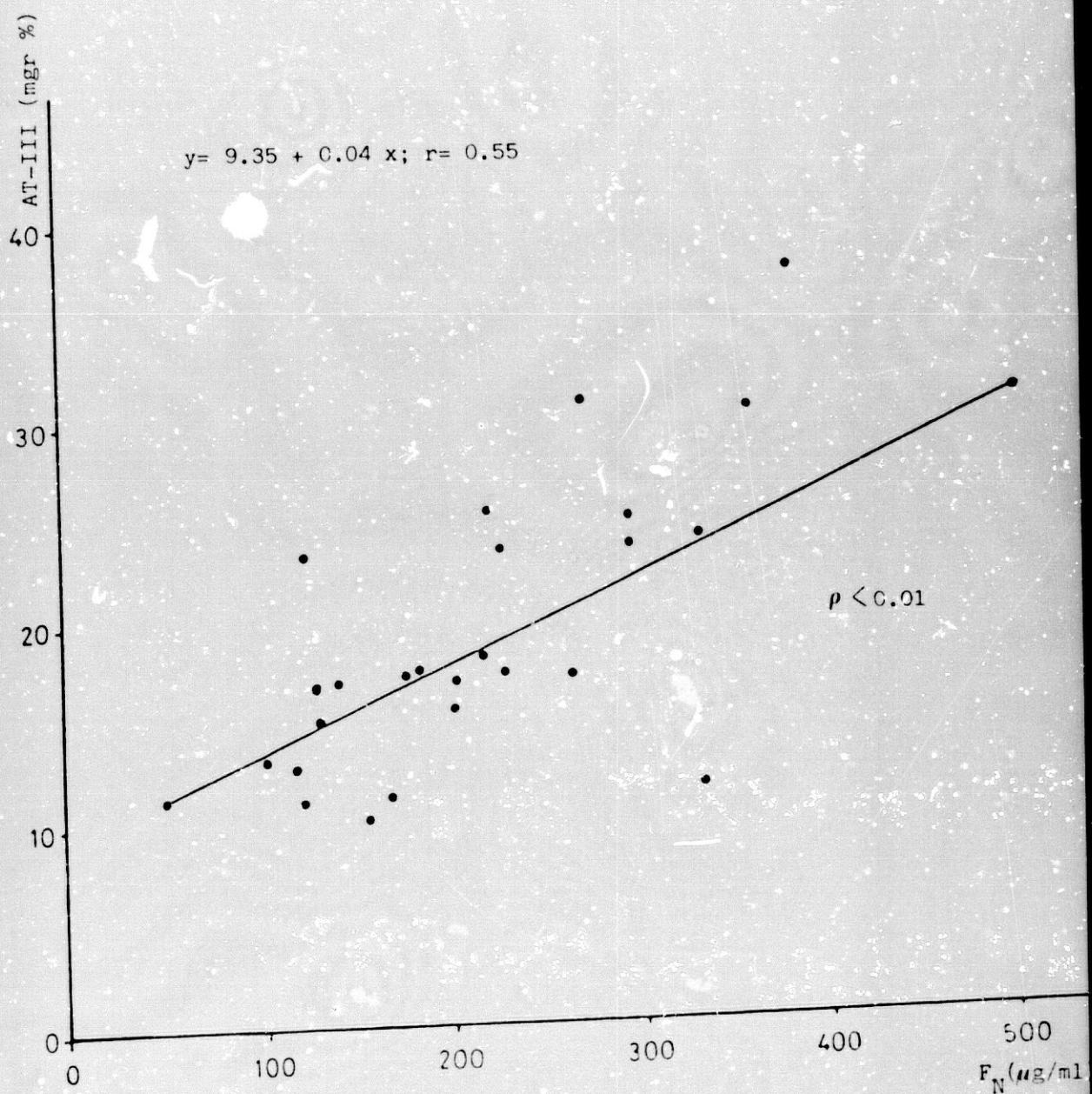


Figura 18: Correlación entre valores de F_N y AT-III plasmáticos en pacientes Cirróticos.

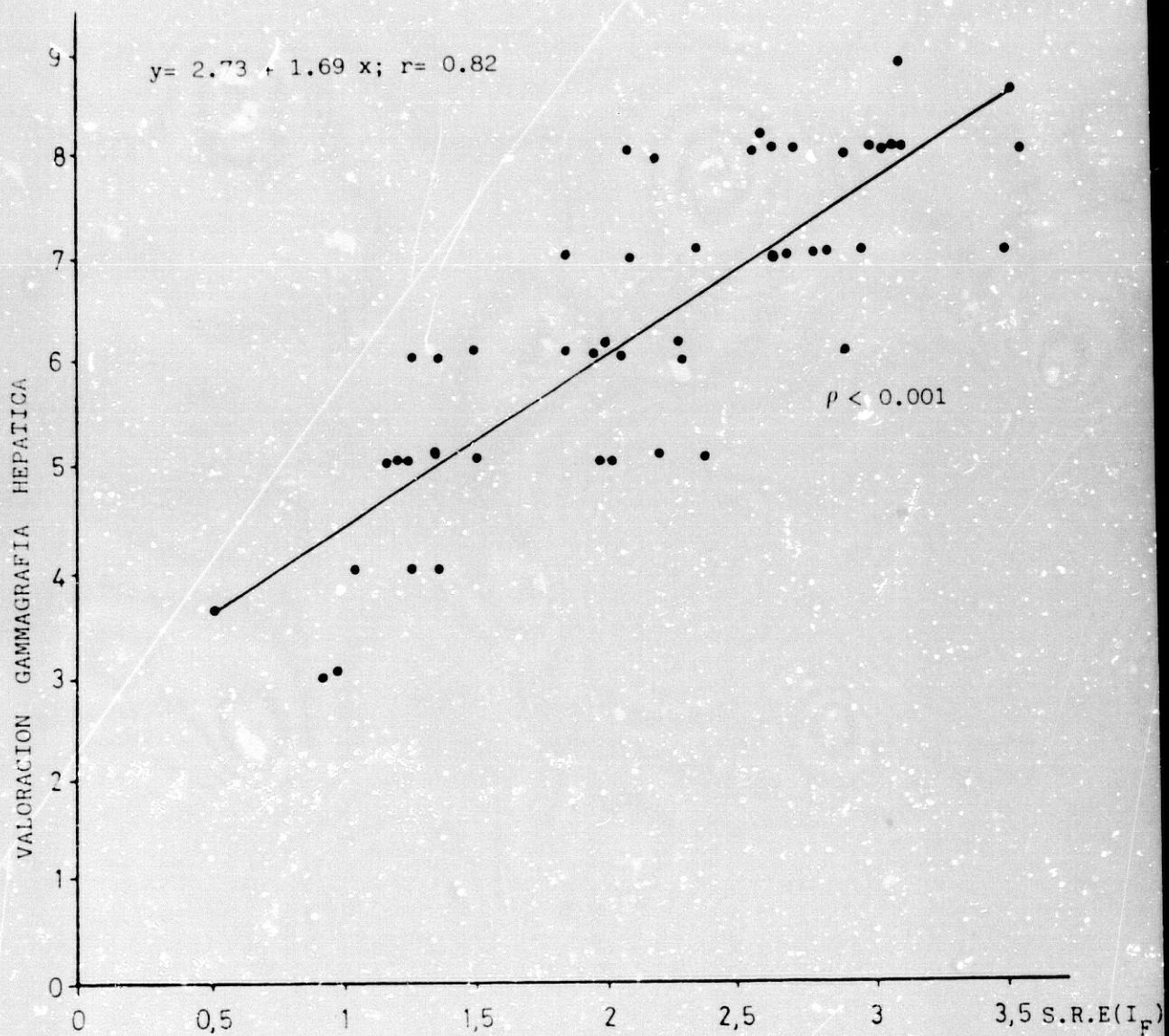


Figura 19: Correlación entre actividad del S.R.E. hepatico y la valoración de la gammagrafia hepática según Castell y Johnson en pacientes con Cirrosis.

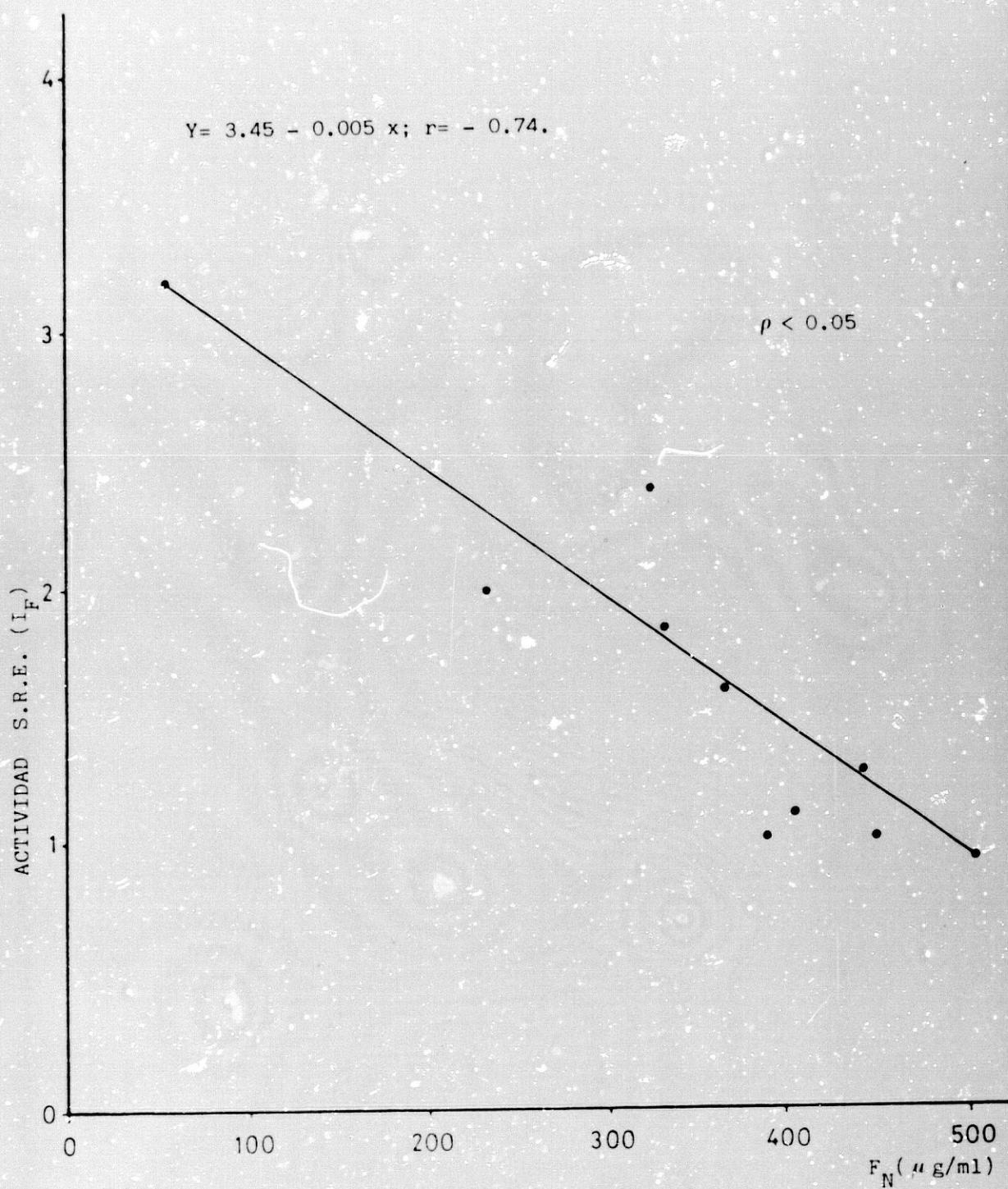


Figura 20: Correlación entre F_N plasmático y actividad del S.R.E. hepático en pacientes con neoplasias.

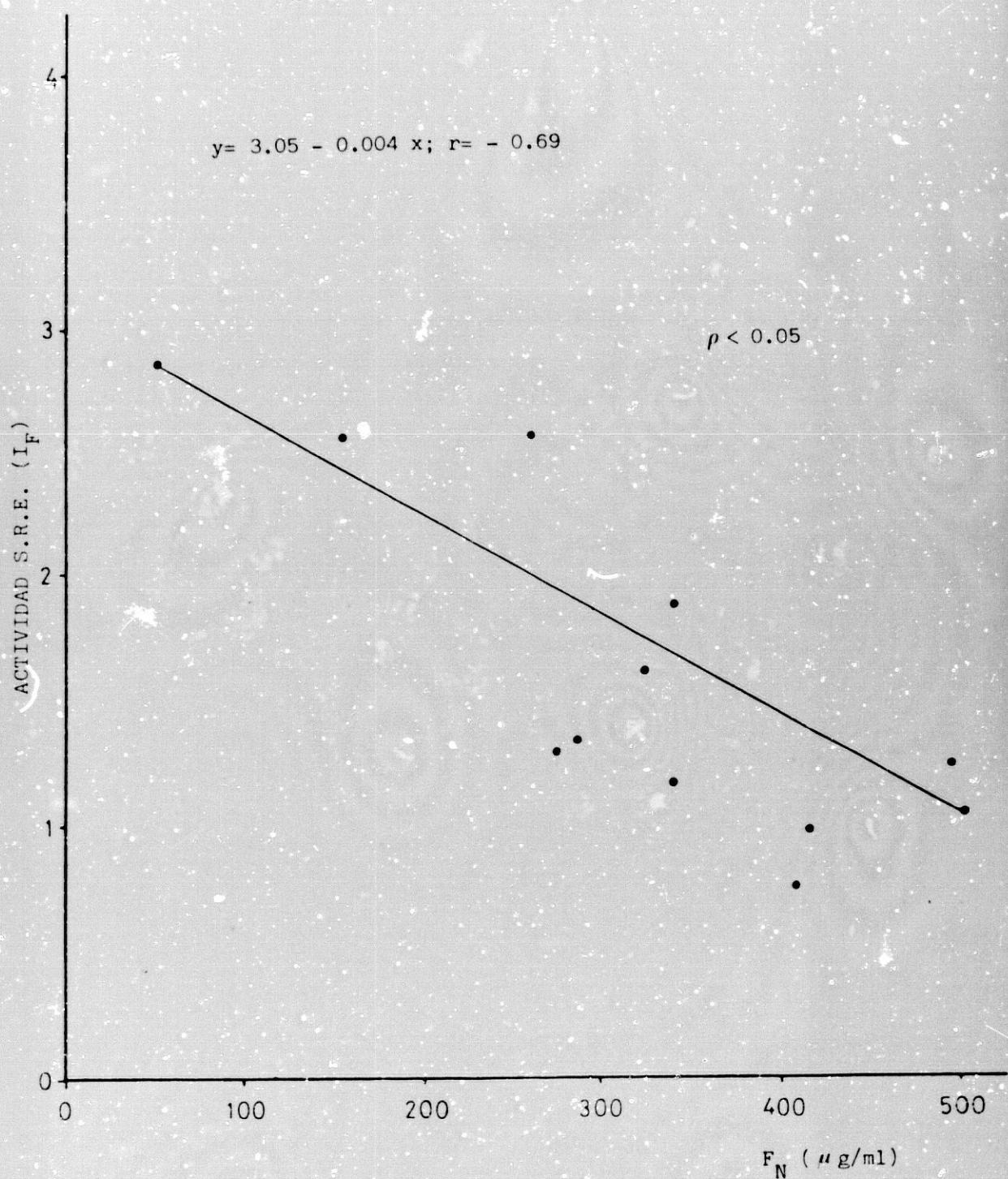


Figura 21: Correlación entre F_N plasmática y actividad del S.R.E. hepático en sujetos con Colestasis.

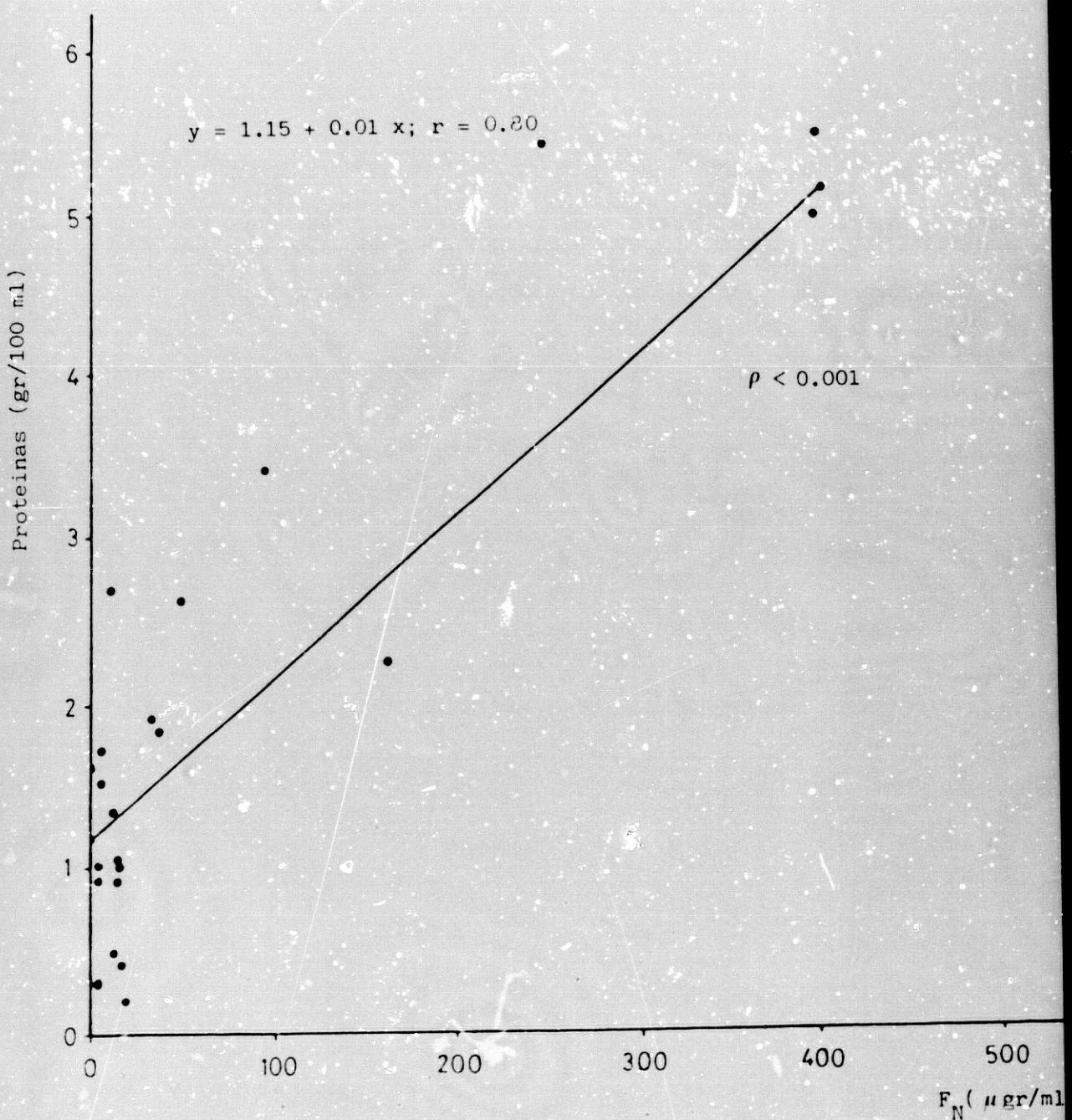


Figura 22: Correlación entre niveles de F_N y Proteinas totales en líquido ascítico.

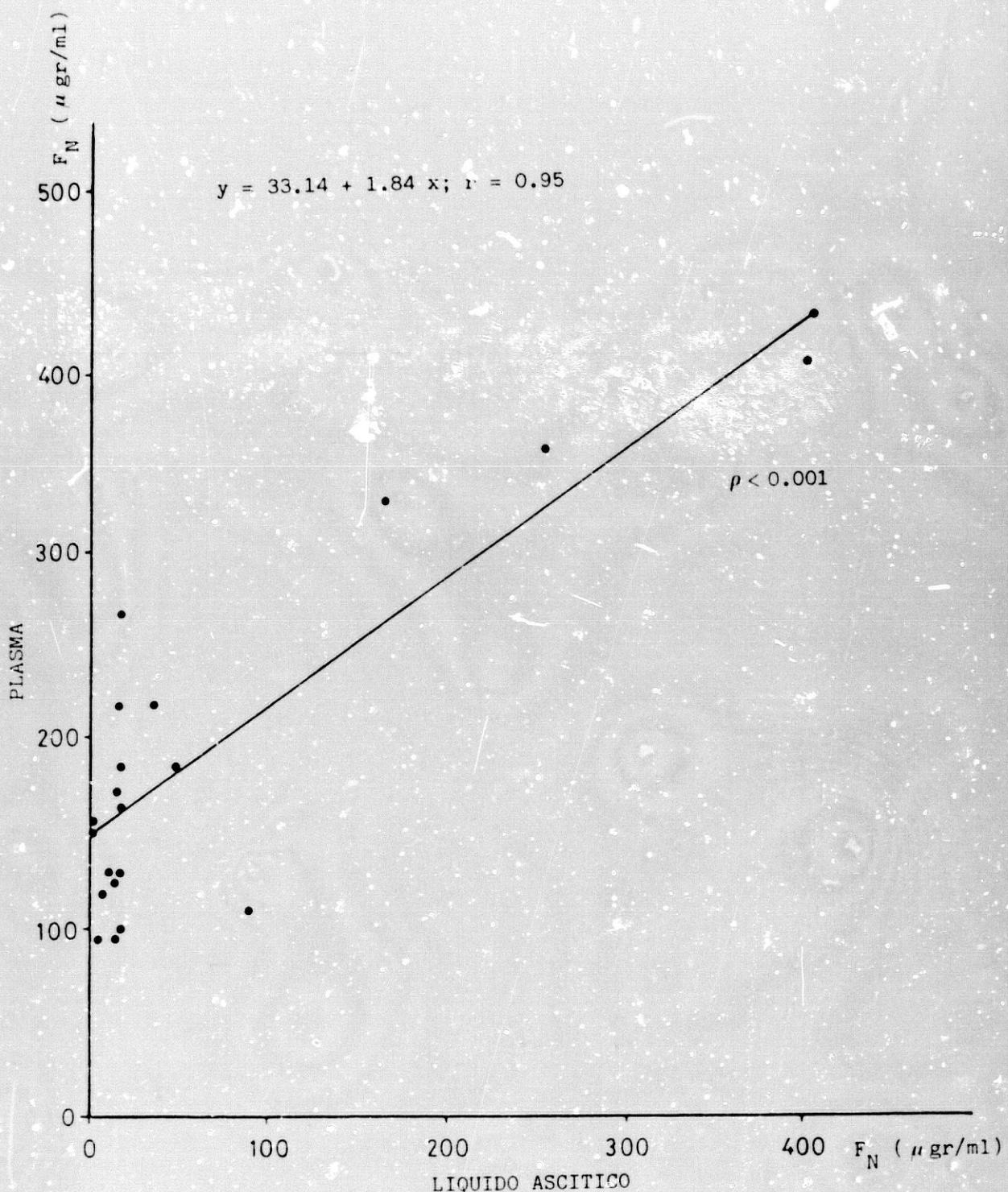


Figura 23: Correlación entre niveles de F_N plasmática y F_N en líquido ascítico.

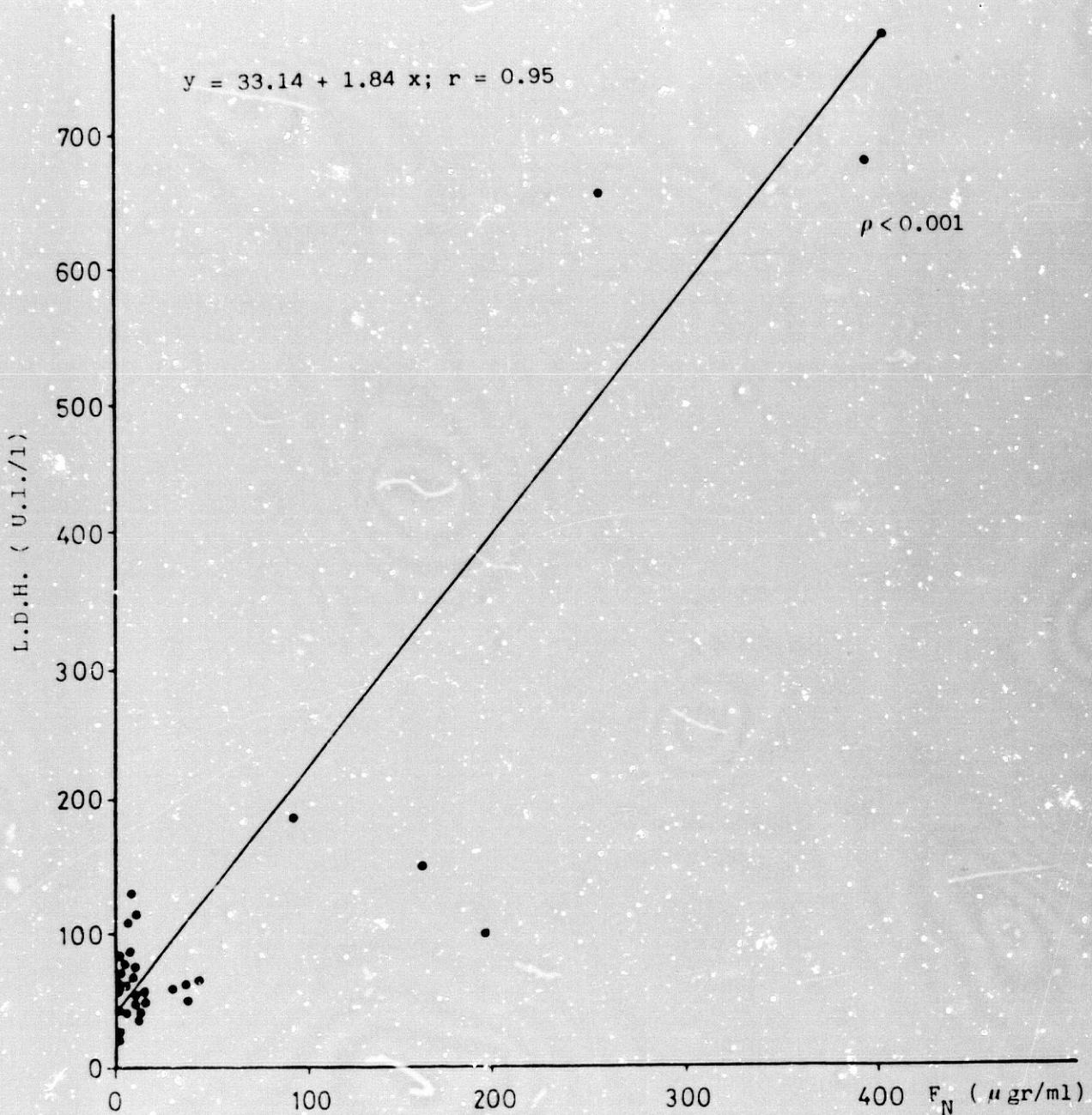


Figura 24: Correlación entre niveles de F_N y lactodeshidrogenasa en líquido ascítico.

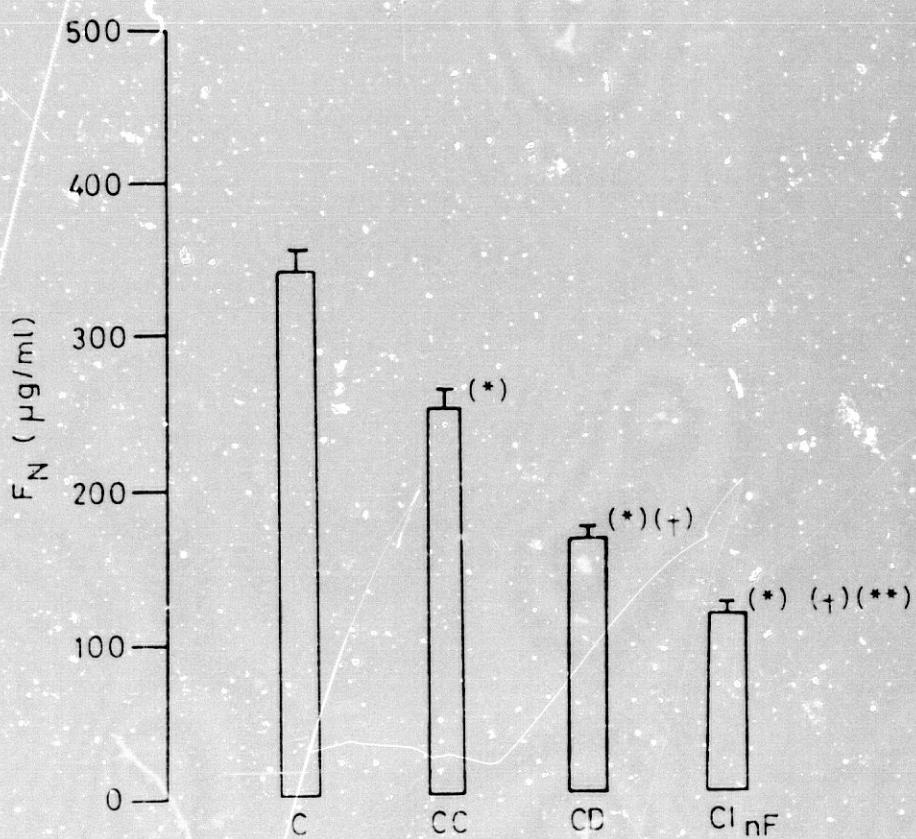


Figura 25: valores plasmáticos de $\text{F}_N \pm \text{S.E.M.}$ en sujetos Controles (C), Cirróticos Compensados (C.C), Cirróticos Descompensados (C.D.) y Cirrosis con Infección

(*) : $p < 0.001$. Comparación con Controles.

(†) $p < 0.001$. Comparación con C.C.

(**) : $p < 0.001$. Comparación con C.D.

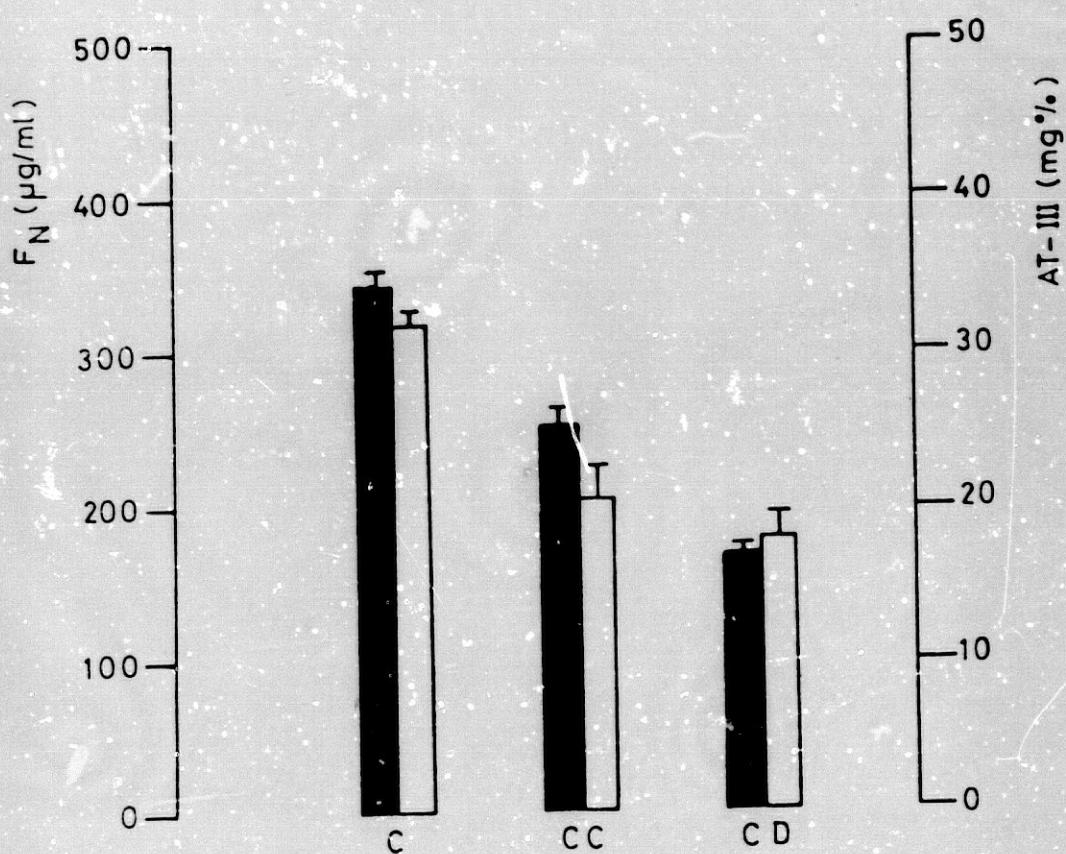


Figura 26: Comparación valores medios de AT-III y F_N plasmática en controles (C); cirróticos compensados (C.C) cirróticos descompensados (C.D.)

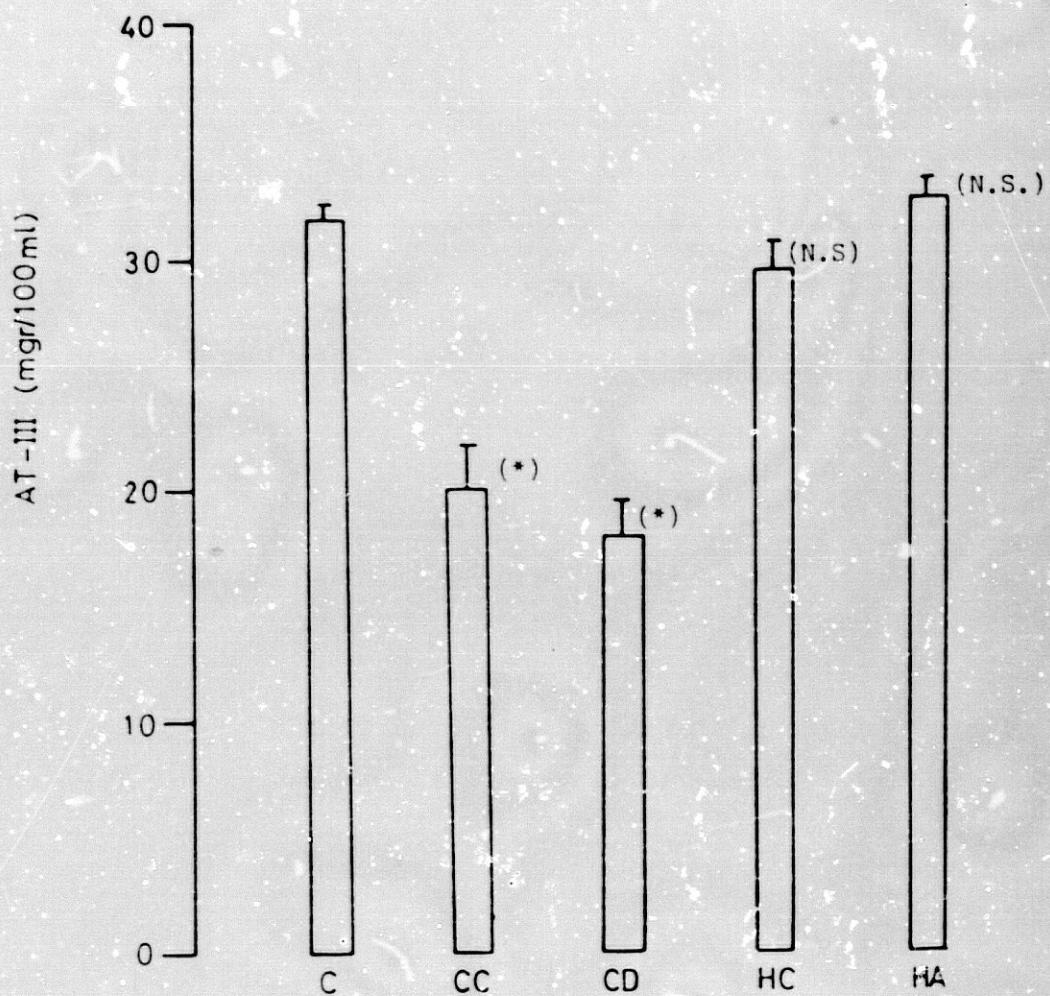


Figura 27: valores plasmáticos de AT-III \pm S.E.M. en sujetos controles (C); Cirróticos Compensados (C.C.), Cirróticos Descompensados (C.D.), Hepatitis crónicas (H.C.) y Hepatitis Agudas (H.A.).

(*): $p < 0.001$. Comparación con Controles.

(N.S.): No significación, comparación con Controles.

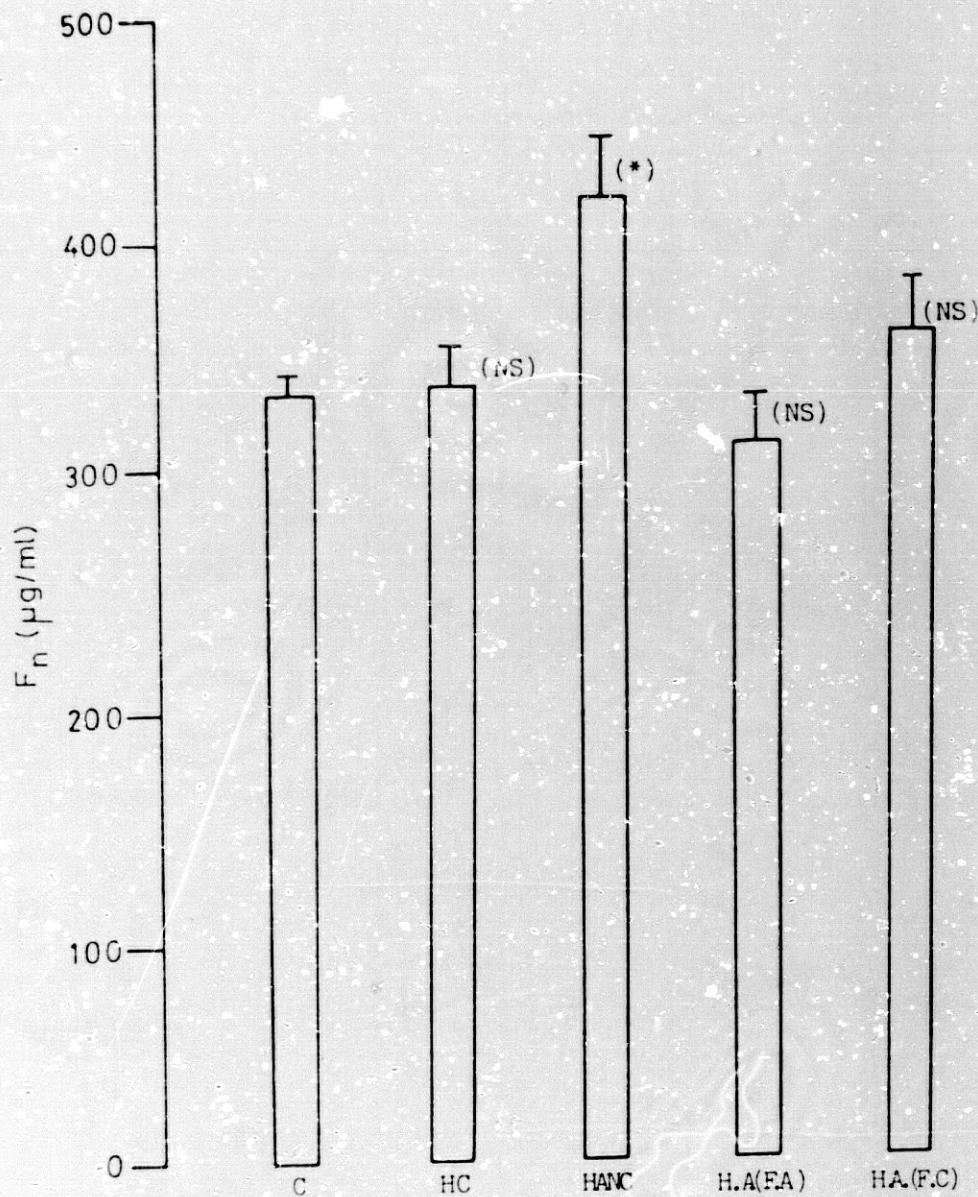


Figura 28: valores plasmáticos de $F_N \pm$ S.E.M. en sujetos Controles (C), Hepatitis Crónicas (HC), Hepatitis Alcohólica No Cirróticas (HANC), Hepatitis Aguda (F.Aguda), Hepatitis Aguda (F.Convalecencia).

(*): $p < 0.001$. Comparación con Controles.

(N.S.): No significación.

VALORES PLASMATICOS DE F_N EN PACIENTES INTERVENIDOS:

EN EL PRE Y POSTOPERATORIO.

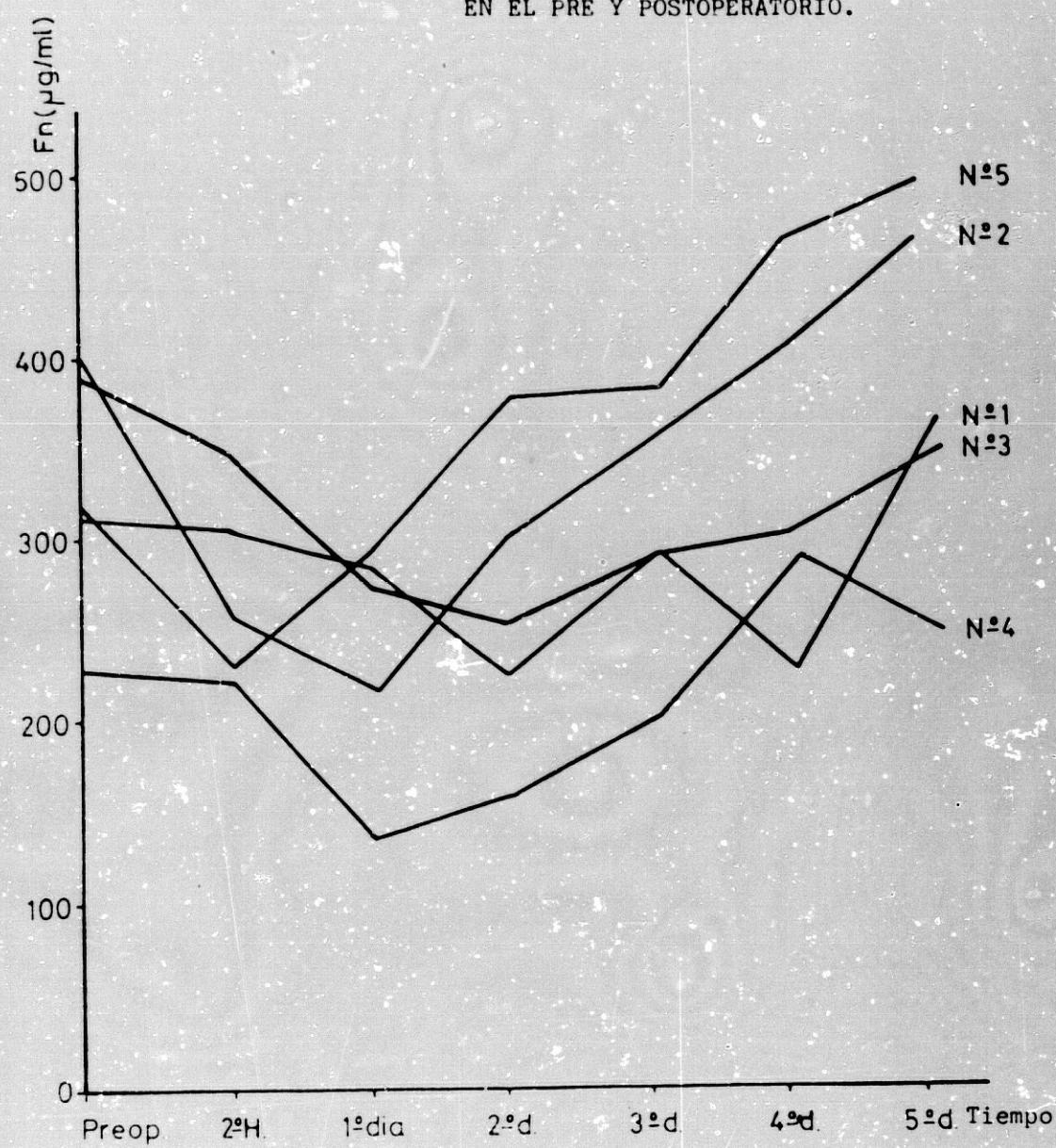
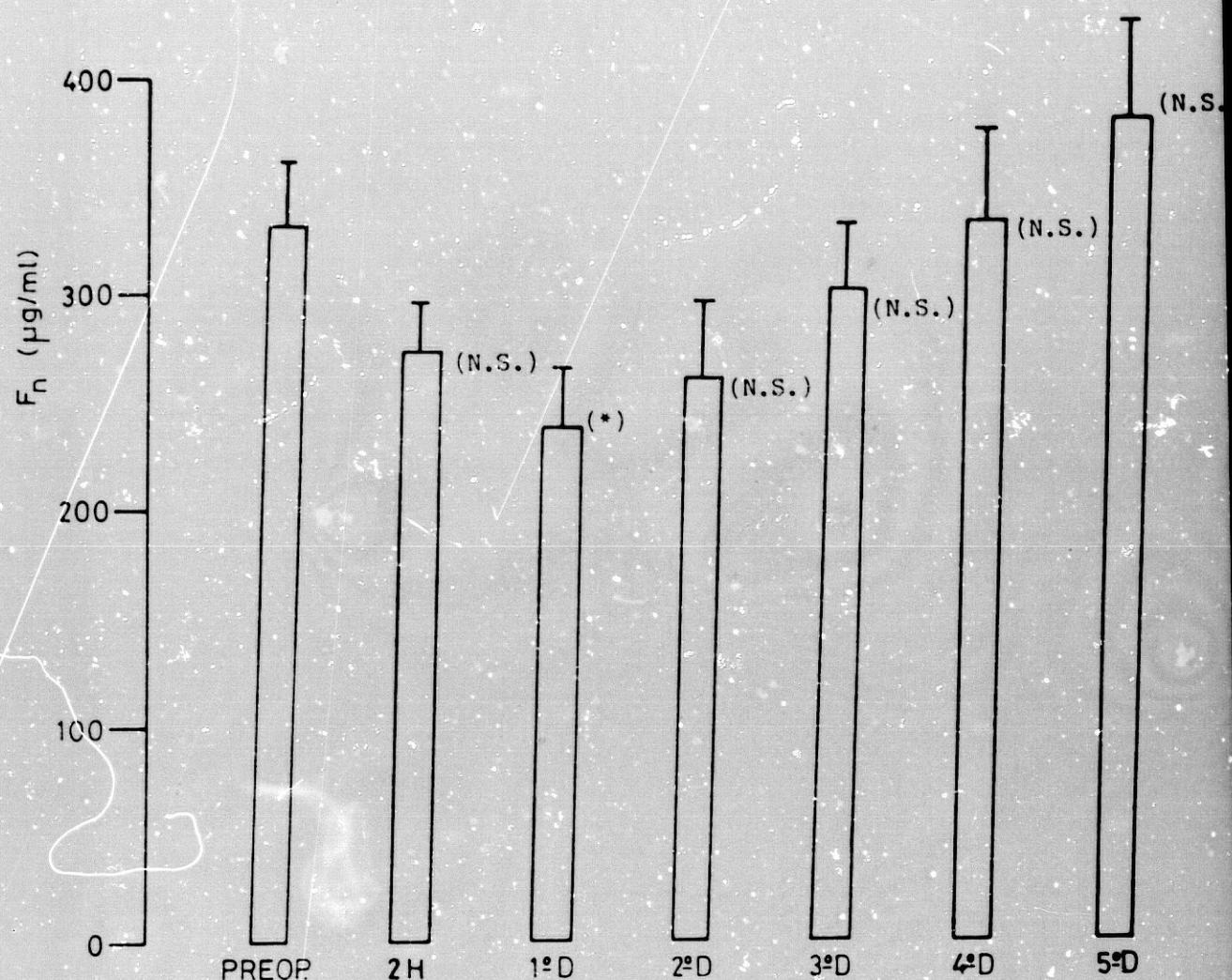


Figura 29: Valores plasmáticos de F_N en 5 pacientes intervenidos, durante el preoperatorio, 2 horas y 1º, 2º, 3º, 4º y 5º dia postintervención.



Figur. 30: Valores plasmaticos medios de F_N en 5 pacientes intervenidos, durante el preoperatorio, 2 horas y 1º, 2º, 3º, 4º y 5º dia postintervencion.

(*): $p < 0.05$. Comparacion con Preoperatorio.

(N.S.): No Significacion.

D I S C U S S I O N

En nuestro estudio, los valores medios de F_N plasmática, recogidos en sujetos sanos, son comparativamente similares a los publicados por otros autores (Saba y cols., 1981) (Stathakis y cols., 1981) (Eriksen y cols., 1982). Y, al igual que observaron los dos últimos, los valores se incrementan con la edad, alcanzando diferencias significativas entre sujetos mayores de 50 años y menores de 30.

Mayores discrepancias existen en cuanto a la influencia del sexo en los niveles de F_N . Nosotros no encontramos diferencias entre varones y hembras de edades comparativamente similares. A este respecto, en la literatura, los resultados publicados son muy variables. Unos encuentran valores más altos en hombres (Erikser y cols., 1982) y otros sin diferencias (Stathakis y cols., 1977).

Las razones de estas variaciones no se conocen, pero es posible que en ellas intervengan multiples factores: obtención de la muestra, tipo de anticoagulantes, almacenamiento, método de determinación y, principalmente, el amplio rango de valores observados en sujetos sanos.

En pacientes cirróticos, hemos hallado,

al igual que otros autores (Matsuda y cols., 1982) (Stathakis y cols., 1981), niveles plasmáticos de F_N significativamente menores que en sujetos sanos.

Cuando se consideró el estado clínico de estos pacientes, observamos que dichos niveles eran inferiores en cirróticos descompensados (con encefalopatía, ascitis, ictericia ó insuficiencia Renal Funcional), que en los compensados; y los valores más bajos se encontraron en los cirróticos con algún tipo de infección, si bien, la mayoría de estos (15/18) pertenecían, a su vez, al grupo de descompensados.

Este descenso de los niveles plasmáticos de F_N en pacientes cirróticos podría deberse, fundamentalmente, a su menor secrección y síntesis a nivel del hepatocito, mientras que otros factores como pueden ser su degradación por las proteasas plasmáticas (Matsuda y cols., 1982) o alteraciones de su catabolismo no parecen jugar un papel importante (Pussell y cols., 1985).

En este sentido, se conoce actualmente que los hepatocitos constituyen el origen principal de la F_N plasmática (Tamkun y cols., 1983) (Glasgow y cols., 1984) (Clement y cols., 1986) y que los

sujetos con Hepatitis Aguda Grave presentan un marcado descenso de los niveles plasmáticos de F_N (González Galvin y cols., 1982) secundario a una reducción de su síntesis a nivel del hepatocito, sin que existan signos que indiquen degradación ni se detecten fragmentos proteolíticos de su molécula (Almasio y cols., 1986).

Nosotros sugerimos que el descenso de F_N en pacientes cirróticos puede tener el mismo origen; es decir, una disminución de su síntesis a nivel del hepatocito. Esta sugerencia se encuentra apoyada por el hallazgo de que otra proteína plasmática, la Antitrombina-III, que también se sintetiza en el hepatocito, disminuye en los casos de cirrosis con insuficiencia hepática debido a su menor síntesis y no por aumento de su degradación (Rodzynek y cols., 1984).

En nuestro estudio, hemos observado que esta proteína, AT-III, en los casos de cirrosis, se modifica de forma paralela a las variaciones de F_N , de forma que entre ambas existe una correlación altamente positiva.

Por otro lado, en la literatura, existen

algunas publicaciones que, contrariamente a nuestros resultados en cirróticos compensados, encuentran valores elevados o normales de F_N (Matsuda y cols., 1982) (Audhuy y cols., 1985). Estas discrepancias pueden estar originadas por la escasa uniformidad de criterios seguidos en la evaluación del estado clínico, por el reducido número de sujetos estudiados en la mayoría de las series y, probablemente, a otros factores clínicos como el estado nutritivo del paciente. De hecho, se considera actualmente que la F_N constituye un marcador de los estados de malnutrición y sus niveles plasmáticos descienden precozmente en estos casos, independientemente del estado funcional del hígado (Scott y cols., 1982) (Garre y cols., 1985).

De otra parte, en nuestros pacientes cirróticos, hemos encontrado un déficit de la capacidad funcional de las células de Kupffer (S.R.E. hepático), más acentuado en los pacientes descompensados que en los compensados; y, en ambos casos, significativamente inferior que en controles sanos.

En la actualidad, no se conoce la causa de este déficit funcional, si bien, se han sugerido una serie de posibilidades.

Por un lado, se han señalado que podría ser consecuencia de los reducidos niveles plasmáticos de F_N que habitualmente se encuentran en estos casos. Sin embargo, éste no parece ser un factor determinante; pues hemos encontrado casos con función del S.R.E. normal y niveles de F_N descendidos, así como un S.R.E. deficiente en sujetos con F_N normal. Además, hemos podido comprobar que no existe correlación entre los valores de S.R.E. y la concentración plasmática de F_N .

Es probable que el déficit funcional de las células de Kupffer, en la cirrosis hepática, dependa en mayor parte de otra variable como es el trastorno del flujo sanguíneo hepático, secundario a shunt porto-sistémico (Popper y cols., 1952) (Rimola y cols., 1984) o al desarrollo de una membrana sinusoidal (Schaffner y cols., 1963), que actuaría impidiendo un adecuado contacto entre las partículas susceptibles de ser fagocitados y las células de Kupffer (Grün y cols., 1980).

Finalmente, también podrían intervenir otros factores peor conocidos, como son el estado metabólico-funcional de las células de Kupffer (Hassner y cols., 1981) y la naturaleza de las partículas

a fagocitar (Benacerraf y cols., 1957).

Independientemente de las causas que conlleven al déficit funcional de S.R.E. hepático (células de Kupffer) en pacientes cirróticos, hemos observados una evidente relación entre la cuantía de esta función y el estado clínico de los enfermos, de forma que esta capacidad funcional fué menor en los sujetos descompensados con una ó más complicaciones que en los asintomáticos y, en estos, que en los controles. Sin embargo, no existían diferencias entre los pacientes con y sin infecciones.

Todo lo anterior, permite sugerir que las células de Kupffer podrían actuar como un mecanismo de protección frente a complicaciones cuyo origen puede estar en relación con endotoxinas bacterianas de origen intestinal (encefalopatía, insuficiencia renal); pero que en la instauración de procesos infecciosos intervendrían además otros mecanismos, fundamentales de tipo inmunológicos, que determinarían en mayor medida la aparición de infecciones.

De nuestros resultados tambien se desprende que el déficit parcial en la función del S.R.E. no influye directamente en la mortalidad, la cual parece

estar principalmente determinada por el estado clínico y las complicaciones. Así, durante nuestro estudio fallecieron 8 de los 18 pacientes cirróticos con infección y una actividad del S.R.E. moderadamente descendida, frente a los 6 de los 29 cirróticos descompensados no infectados y actividad del S.R.E. hepático comparativamente similar.

En cuanto al comportamiento de la F_N plasmática en cirróticos infectados, observamos niveles significativamente inferiores al resto de los pacientes cirróticos, tanto compensados como descompensados, la disminución es más acentuada en los que fallecieron que en los que lograron la supervivencia.

Estos reducidos niveles plasmáticos de F_N en cirróticos con infección, parecen debidos, por un lado, a su mayor utilización como opsonina y, por otra parte, a su precipitación intravascular, formando parte de microtrombos (Saba y cols., 1980), lo que se añadiría al déficit subyacente de F_N , propio de la enfermedad hepática.

Estos hallazgos y los resultados anteriormente expuestos, de que la concentración de F_N plasmática es tanto menor cuanto mayor es el grado de descompensa-

ción del sujeto, confirman el valor pronóstico que se le ha atribuido en la cirrosis hepática, habiéndose señalado que, en estos casos, constituye la principal variable cuantitativa en la estimación de la supervivencia en un año (Naveau y cols., 1985).

Por otra parte, en cuanto a los titulos de anticuerpos frente a E-Coli, encontramos que en una serie de enfermedades hepáticas como hepatitis agudas, hepatitis crónicas, y cirrosis, los Ac de la clase IgM, pero no la IgG, fueron significativamente superiores a los controles. Los valores mayores se alcanzaron en las cirrosis descompensadas; mientras que los sujetos con hepatopatía alcohólica no cirrótica no se diferenciaron de los individuos sanos.

No se detectó correlación entre los titulos de Ac. E-Coli, los niveles séricos de gammaglobulinas, IgG, IgA, IgM, ni la actividad funcional del S.R.F. hepático.

En el origen de estos hallazgos, parecen intervenir varios factores.

En primer lugar, es posible que los trastornos vasculares hepáticos y shunt porto-sistémicos, eviten el contacto entre antígenos bacterianos de

origen intestinal y las células de Kupffer, permitiendo-
les, de este modo, llegar a la circulación sistémica
y alcanzar otras células del S.R.E. (bazo, médula
ósea...) (Triger y cols., 1972) donde puede tener
lugar la formación de anticuerpos (Inchley y cols.,
1969).

Sin embargo, la teoría de Triger, sugiriendo
que los antígenos intestinales soslayarían el S.R.E.
hepático y se pondrían en contacto con la circulación
sistémica, no explica porque pacientes con diferente
registro de actividad funcional del S.R.E. hepático
(disminuida en cirrosis, elevada en hepatitis agudas
y normal en hepatitis crónicas) presentan titulos
similares de Ac. E-Coli.

Es posible que, como señaló Thomas y cols.,
1973, exista un cierto bloqueo funcional de las células
de Kupffer para el secuestro de antígenos exógenos,
secundario al incremento de la fagocitosis del tejido
necrótico hepático.

Además, sería posible que los factores
etiológicos de la cirrosis, ejerzan alguna influencia
sobre la aparición de Ac E-Coli. Así, se ha observado,
en animales de experimentación, que el alcohol deprime

la actividad del S.R.E. (Ali y cols., 1967) y autores como Triger y cols., 1979, observaron mayores titulos de Ac E-Coli en sujetos con hepatopatías alcohólicas que en hepatopatías no alcohólicas.

La ausencia de diferencias en los títulos de Ac E-Coli, en nuestros pacientes con hepatopatía alcohólica no cirrótica frente a los controles, podría estar en relación a la levedad del cuadro clínico, dado, que la mayor parte de los mismos (14/17) sólo presentaron esteatosis hepática y los Ac E-Coli sólo se estudiaron en uno de los 3 casos de Hepatitis Alcohólica Aguda.

Por último, debemos señalar la influencia de factores extrahepáticos. Así, respecto al alcohol, se ha observado que produce alteraciones de la permeabilidad intestinal, lo que permitiría el paso de macromoléculas desde la luz intestinal a la circulación sanguínea (Bjarnason y cols., 1984).

En otro orden de cosas, también observamos que en el caso de Hepatitis Agudas, Hepatitis Crónicas y hepatopatías Alcohólicas no Cirróticas, el comportamiento de la F_N plasmática y la actividad del S.R.E. hepático siguieron cursos independientes, no encontrándose correlación alguna entre ambos parámetros.

Aunque las modificaciones de la actividad del S.R.E. en hepatitis aguda fulminante ya ha sido estudiada en otros trabajos previos (Canalesse y cols., 1982) (Imawari y cols., 1985), poco se conoce sobre ella y su relación con los niveles plasmáticos de F_N en el caso de la hepatitis aguda no complicada.

Nosotros hemos estudiado, en hepatitis agudas, la función del S.R.E. hepático de forma secuencial, es decir, en la fase aguda y período de convalecencia en cada sujeto. Se observó un aumento de la actividad funcional del S.R.E. hepático (hiperfagocitosis) en la fase aguda con regreso a niveles basales durante el período de convalecencia.

Es posible que estos resultados estén más en concordancia con la hipertrofia de las células de Kupffer, que acompañan al cuadro clínico, que con los niveles plasmáticos de F_N , ya que estos últimos no sufrieron modificaciones en el curso de la enfermedad.

En cuanto a las hepatitis crónicas, tampoco encontramos modificaciones de los niveles plasmáticos de F_N , lo que incide con resultados previamente

publicados por otros autores (Glud y cols., 1983) (Kawamura y cols., 1983) (Audhuy y cols., 1984).

Sin embargo, en el caso de las Hepatopatías Alcohólicas No Cirróticas, dentro de las cuales predominaron las esteatosis, observamos un incremento en los valores de F_N plasmática que fué significativamente superior que en los controles.

En este punto, nuestros resultados son coincidentes con los recogidos por Matsuda y cols., 1982 y están en contraposición con los de Audhuy y cols., 1984.

El origen de este incremento de F_N plasmática en la esteatosis hepática podría derivarse de su mayor síntesis, observada a nivel de los fibroblastos en el tejido conectivo peritoneal (Matsuda y cols., 1982), así como a nivel del hepatocito y células almacenadoras de grasa (Clement y cols., 1986).

En cuanto al grupo de pacientes con neoplasias malignas, encontramos que, aunque tanto los niveles plasmáticos de F_N como la actividad fagocítica del S.R.E. hepático, no fueron significativamente diferentes de los observados en los controles, existía entre ambos una correlación significativa, de tal

forma que a mayor nivel plasmático de F_N , se corresponde una mayor actividad en el S.R.E. hepático (menor índice de fagocitosis).

En la literatura no hemos encontrado trabajos que estudien de forma conjunta estos dos parámetros. Sin embargo; si se ha estudiado, aisladamente, el comportamiento de la F_N plasmática en tumores malignos, siendo poco uniformes los resultados publicados; encontrándose niveles elevados (Choate y cols., 1.983) (Jung y cols., 1.986) o normales (Stathakis y cols., 1.981) al igual que en nuestros casos.

Hemos comprobado que los niveles de F_N plasmática tendían a descender en los pacientes que presentaban metastasis a distancia, lo que coincide con los resultados publicados por Saba y cols., 1.975.

En cuanto al posible papel desempeñado por la F_N en el desarrollo de tumores, parece ser doble. Por un lado, intervendría en la fase de transformación celular maligna (Yamada y cols., 1.978) y, por otro lado, actuando como opsonina plasmática en la depuración de las células neoplásicas o particuladas extrañas al organismo (Deran y cols., 1.983).

Es posible que la relación entre F_N plasmática y la actividad del S.R.E. hepático tenga alguna influencia sobre la evolución de la enfermedad tumoral y, aunque no existen trabajos clínicos en este sentido, en animales de experimentación se observó que el descenso, tanto de los niveles de F_N como de la actividad del S.R.E. hepático, se asociaban a una mayor extensión o crecimiento tumoral.

Asimismo, se ha sugerido que la mayor incidencia de hepatocarcinomas en cirrosis hepática podría estar relacionada, al menos en parte, con la deplección de células de Kupffer existente en estos casos, (Manifold y cols., 1983).

Por otro lado, en pacientes con colestasis, encontramos unos valores de F_N plasmática similares a los sujetos sanos y que estos valores son significativamente inferiores en las colestasis de origen maligno que en las de origen benignos. Estos resultados concuerdan con los de Glaud y cols., 1983.

Los niveles más bajos de F_N se alcanzaron en tres pacientes con colestasis y un cuadro séptico sobreañadido.

La presencia o no de ictericia en estos

pacientes no parece influir en los niveles de F_N plasmática.

Todo lo expuesto, nos permite sugerir que los niveles de F_N en sujetos con colestasis guardan más relación con el deterioro clínico y las complicaciones que con la propia colestasis en sí.

En contraposición a estos resultados, Forkman y cols., 1972, describen niveles de F_N elevados en el caso de la Colestasis Benigna del Embarazo. Los motivos de esta elevación no se conocen.

En cuanto al estudio de la actividad funcional del S.R.E. hepático en colestasis, no hemos hallado diferencias significativas en los valores medios con los sujetos sanos. Sin embargo, 4 individuos presentaban una reducción de esta función.

Nuestros resultados coinciden con los de otros autores (Drivas y cols., 1976); aunque estudios en colestasis experimental describen una actividad funcional del S.R.E. (Katz y cols., 1984).

El déficit funcional de estos casos, podría favorecer la aparición de las complicaciones extrahepáticas, que acontecen en el curso de ciertas colestasias.

sis, como la Insuficiencia Renal Funcional (Drivas y cols., 1976).

En pacientes quirúrgicos, la mayor parte de los autores (Matsuda y cols., 1978) (Gauperaa y cols., 1985) observan un descenso de F_N plasmática en el posoperatorio precoz, más intenso aún si se acompaña de complicaciones sépticas.

Igualmente, nosotros hemos hallado una reducción en los niveles plasmáticos de F_N a las 24 horas de la intervención, que se acompañó de un incremento paralelo en la actividad del S.R.E. hepático. En ningún caso, se apreció relación entre estas modificaciones y el estado clínico de los pacientes.

Es posible que este aumento en función del S.R.E. hepático refleje el incremento de fagocitosis de detritus celulares, colágeno y partículas de fibrina que se originan durante el trauma quirúrgico. Y que el descenso de F_N sea también secundario a un mayor consumo de la misma, bien en su unión con las áreas de tejido lesionado, o bien como opsonina plasmática, con afinidad especial para este tipo de partículas (Doran y cols., 1983).

Se ha señalado que este déficit de F_N

podría conducir, en estos sujetos operados, al desarrollo del llamado "fallo multiorgánico"; puesto que, por un lado, permitirá el depósito de detritus en el lecho capilar dando lugar a microtrombos y la consiguiente alteración de la perfusión tisular (Saba y cols., 1980) y, por otra parte, podría favorecerse el riesgo de infección (Saba y cols., 1978).

Por todo ello, se ha ensayado en pacientes quirúrgicos graves o sépticos la administración de crioprecipitados ricos en F_N , obteniéndose, una mejoría en la función cardiorrespiratoria y en la evolución clínica de los pacientes (Saba y cols., 1978). Actualmente se han empleado concentrados de F_N , obteniéndose resultados similares, pero con mayor tolerancia por parte del enfermo (Stevens y cols., 1986) (Saba y cols., 1986).

Por último, en cuanto al papel representado por la F_N en el diagnóstico etiológico de la ascitis, pudimos comprobar que su concentración en líquido ascítico se incrementó significativamente en las ascitis secundarias a Carcinomatosis Peritoneal; sin que se modifique en ningún caso de cirrosis, con o sin hepatocarcinoma y con o sin peritonitis bacteriana espontánea asociada. Además, existía

una correlación altamente significativa entre niveles de F_N plasmática y F_N en líquido ascítico y, a su vez entre ésta con otros parámetros del líquido ascítico como LDH y proteinas totales.

Estos resultados coinciden con los publicados por otros autores (Schölmerich y cols., 1984) (Prieto y cols., 1985).

De todo esto, se puede deducir que la determinación de F_N en líquido ascítico tiene una gran utilidad para el diagnóstico de Carcinomatosis Peritoneal, que puede considerarse similar a la que aporta la determinación de LDH o proteinas totales.

Por otro lado, su determinación no parece útil en el diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea ni del hepatocarcinoma implantado sobre una cirrosis.

C O N C L U S I O N E S

1) La capacidad funcional de las células de Kupffer (S.R.E. hepático) de los pacientes cirróticos, disminuye de forma paralela al grado de descompensación clínica del individuo.

2) Los niveles plasmáticos de F_N y AT-III en cirrosis hepáticas disminuyen a medida que aumenta el grado de descompensación clínica.

3) Probablemente, la causa principal del déficit de F_N en las cirrosis hepáticas es su menor síntesis a nivel del hepatocito, siendo menos importante su consumo; excepto en los casos con infecciones sobreañadidas.

4) Los niveles plasmáticos de F_N en pacientes cirróticos, constituyen un parámetro de valor pronóstico.

5) La capacidad funcional de la célula de Kupffer (S.R.E. hepático) en la cirrosis hepática, viene determinada no solo por la concentración de F_N plasmática, sino además por otros factores, que en ocasiones pueden ser más importantes que los propios niveles de F_N .

6) En la cirrosis hepática, las modificacio-

nes tanto de la F_N plasmática como de la actividad en la célula de Kupffer, parecen consecuencia y no causa de la enfermedad.

7) En el desarrollo de altos titulos de Ac E-Coli en diferentes hepatopatías, aunque probablemente sea de origen multifactorial, no parece depender de la actividad funcional del S.R.E. hepático.

8) Los título de Ac. E-Coli no tienen valor pronóstico en el estudio de las enfermedades hepáticas.

9) En estadios precoces de la Hepatitis Aguda, existe un evidente estado de hiperactividad del S.R.E. hepático posiblemente en relación con la hipertrofia de las células de Kupffer.

10) En Hepatitis Crónicas y Hepatitis Agudas no complicadas, los niveles plasmáticos de F_N no difieren de los observados en sujetos sanos.

11) En Hepatopatías Alcohólicas No Cirróticas, los niveles de F_N se encuentran elevados; sin que se acompañen de un aumento simultáneo en la actividad funcional del S.R.E. hepático.

12) Tanto en las Colestasis como en las Neoplasias, los niveles de F_N plasmática serían un factor

determinante de la actividad fagocítica de las células de Kupffer (S.R.E. hepático).

13) En sujetos sometidos a traumas quirúrgicos existe una deplección precoz de F_N plasmática acompañada de un simultáneo estado de hiperactividad funcional del S.R.E. hepático (hiperfagocitosis).

14) El déficit de F_N plasmática que se observa en el posoperatorio precoz, posiblemente esté en relación con su mayor consumo.

15) La concentración de F_N en líquido ascítico secundario a carcinomatosis peritoneal, se encuentra elevado en todos los casos; siendo su determinación de máxima utilidad en el diagnóstico diferencial ante la ascitis de origen maligno y la secundaria a cirrosis hepática (con o sin infección).

B I B L I O G R A F I A

1.- AHLGREN T; BERGHAM L; JARSTRAND C; LINDQUIST L.

Plasma Fibronectin is Initiall, Decreased during Septicemia.

Scand. J. Infect. Dis, 1985, 17:107-112.

2.- ALEXANDER J.W.; McCLELLAN M.A.; OGLE C.R.;

OGLE J.D.

Consumptive Opsoninopathy: Possible Pathogenesis in lethal and Opportunistic Infections.

Ann. Surg., 1976, 186:6 2-678.

3.- ALI M.V.; and NOLAN J.P.

Alcohol induced depression of reticuloendothelial function in tne rat.

J. Lab. Clin. Med. 1976, 70:295-301.

4.- ALITALO K; HOVI T; VAHERI A.

Fibronectin is produced by human Macrophags.

J. Exp. Med. 1980, 151:602-613.

5.- ALMASIO PL; HUGHES R.D.; WILLIAMS R.

Characterization of the molecular forms of fibronectin in fulminant hepatic failure.

Hepatology, 1986, 6:1340-1345.

6.- ALTURA B.M.; and HERSEY S.G.

Sequential changes in Reticuloendothelial System
Function After Acute Hemorrhage.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1972, 139:935-939.

7.- ANKER E; ABILGAARD U; ANDERSEN R; FAGERHOL
M; BJUNE G:

Low antithrombin in severe disease: Consumption
or decreased synthesis?.

Scand. J. Haematol, 1983, 30 suppl. 39:59-63.

8.- ANONIMO.

"Bone-Marrow origin of kupffer cells".

The Lancet, 1980, I:130-132.

9.- ANONIMO.

Fibronectin and Infection.

The Lancet 1983, I:106-107.

10.- ARAI H; MIYAKAWA T; OZAKI and SAKURAGAWA N.

Changes of the levels of antithrombin III in
patients with Cerebrovascular Diseases.

Thrombosis Res., 1983, 31:197-202.

11.- ARNENSON M.A.; HAMMERSCHMIDT D; EURCHT L.T.;

KING R.A.

A new form of Ehlers-Danlos syndrome. Fibronectin corrects defective platelet function.

J. Am. Med. Assoc., 1980, 244:144-147.

12.- ASCHOFF L.

Reticuloendothelial system, In:

Lectures on Pathology. New York, Faul B Hoeber Inc, 1924, pp:1-33

13.- ATKINSON J.P. and FRANK MM.

Interaction of IgM antibody and complement in the immune clearance and destruction of erythrocytes in man.

J. Clin. Invest, 1974:54 (339-348).

14.- AUDHY B, DOFFOEL M; NORTH ML; CHARRAULT A;

BOCKEL R.

Fibronectine Plasmatique dans les hépatopathies.

Presse Med. 1984, 13:1155-Final.

15.- BARRY W.E.; TALLARIDA R.; RUSY B.F.

Kinetics of release of iron from reticuloendothelial system.

J. Reticuloendothel. Soc., 1986:5:412-421.

16.- BENACERRAF B.; BIOZZI G.; HALPERN BN.

Physiology of phagocytosis of particles by
the reticuloendothelial system, In:
Physiopathology of the Reticuloendothelial
System. Edited by Halpern B.N. Springfield, III,
Charles C Thomas Publisher, 1957, pp:52-79.

17.- BENACERRAF B.; BIOZZI G; HALPERN B.N.; STIFFEL C.;

MOUTON D.

Phagocytosis of heat-denatured human serum
albumin labelled with ^{131}I and its use as a
means of investigating liver blood flow.

Brit. J. Exp. Path. 1957, 38:35-48.

18.- BEVILACQUA M.P.; AMRANI D.; MOSESSON M.W.;

BIANCO C.

Receptors for cold-insoluble globulin (plasma
fibronectin) on human monocytes.

J. Exp. Med., 1981, 153:42-60.

19.- BIOZZI G.; BENACERRAF B.; HALPERN B.N.

Quantitative study of the granulopoietic activity
of the reticuloendothelial system. II.

Br. J. Exp. Pathol, 1953, 34:441-457.

20.- BIOZZI G and STIFFEL C.

The physiology of the reticuloendothelial cells
of the liver and spleen, In:
Progress in lever Deseases. Edited by Popper H,
and Schaffner. New York, Grüne-Stratton Inc.
1965 pp^o 166-191.

21.- BIOZZI G; STIFFEL C; HALPERN BN et al.

Lack of action of serum opsonins in phagocytosis
of inert particles by cells of R.E.S.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1963, 112:1017-1020.

22.- BJARNASON I.; WARD K. and PETERS J.T.

The leaky Gut of alcoholism: possible route
of entry for toxic compounds.

Lancet, 1984, I: 179-182.

23.- BJØRNEBOE M.; PRYTZ H.; RSKOV F.

Antibodies to intestinal Microbes in serum
of patients with cirrhosis of the liver.

Lancet, 1972, I:58-60.

24.- BJØRNEBOE M.; PRYTZ H.

Kupffer cells and cirrhosis.

Lancet, 1975, I:45-46.

25.- BLUMBERG P.M.; ROBBINS P.W.

Effect of proteases on activation of resting chick embryo fibroblasts and on cell surface proteins.

Cell, 1975, 6:137-147.

26.- BOHNSACK J.F.; O'SHEA J.J.; TAKAHASHI T.; and BROWN E.J.

Fibronectin-enhanced phagocytosis of and alternative pathway activator by human culture-derived macrophages is mediated by the C_4^b/C_3^b complement receptor (CR1).

J. Immunology, 1985, 135:1680-1686.

27.- BOUGHTON B.J.

Fibronectin assays and their clinical application: a review.

Cell. Biochem. Funct., 1985, 3:79-90.

28.- BOUGHTON B.J.; JIMPSON A.; CHANDLER J.

Functional hyposplenism during pneumococcal septicaemia.

Lancet, 1983, I:121-122.

29.- BOWEN MARGARET, T.; MÜLLER T.

Influence of sample preparation on estimates
of blood fibronectin concentration.

J. Clin. Pathol 1983, 36:233-5.

30.- BRADFIELD W.B.

Control of Spillover. The importance of Kupffer-
cell Function in clinical Medicine.

The Lancet, 1974, II:883-885.

31.- BRADFIELD J.W.B.

Can we measure Kupffer cell function in man? ,In:
The Reticuloendothelial System and Pthogenesis
of liver disease. Edited by lierch H and Crün
M. Elsevier. /North-Holland. Biomedical. Press,
1980 pp:309-316.

32.- BRISCOE J.C.

An experimental investigation of the phagocytic
action of the alveolar cells of the lung.

J. Path. Bact., 1907, 12:66-100.

33.- BROWN R.A.

Failure of Fibronectin as an opsonin in the host defence system: A case, of competitive self inhibition?

The Lancet, 1983, II:1058-1060.

34.- BROWN R.A.

Circulating levels of fibronectin in surgical patients.

Br. J. Surg. 1985, 72:768.

35.- BRUNSWIG D.

Factor VIII related protein an indicator for Kupffer cell dysfunction?, In: The Reticuloendothelial System and the Pathogenesis of liver disease. Edited by Lierch H and Grün M. Elsevier/North-Holland. Biomedical Press, 1980 pp:295-300.

36.- BUCHHOLTZ B; BERGQUIST L.; RYDEN S. and HOLMIN T.

Hepatic reticuloendothelial function in rats with various portasystemic shunts and total liver arterialization;

J. Hepatology, 1987, 4:80-85.

37.- BURROUGH'S A.K.; ROSENSTEIN I.J.; EPSTEIN O.;
HAMILTON-MILLER J.M.T.; BRUMFITT W.; and
SHERLOCK S.

Bacteriuria and primary biliary cirrhosis.

Gut, 1984, 25:133-137.

38.- CANALESE J.; GOVE C.D.; GIMSON A.E.S.; WILKINSON
S.P.; WARDLE E.N.; and WILLIAMS R.

Reticuloendothelial system and hepatocyte function
in fulminant hepatic failure.

Gut, 1982, 23:265-269.

39.- CARIDIS, D.T.; WOODRUFF P.W.H.; REINHOLD,
R.B.; FINE J.

Endotaxaemia in man.

Lancet, 1972, I:1381-1386.

40.- CARSONS S.; MOSESSON M.W.; DIAMOND H.S.

Detection and quantitation of fibronectin in
synovial fluid from patients with rheumatic
disease.

Arthritis Rheum., 1981, 24:1261-1267.

41.- CASTELL D.O. and JOHNSON R.B.

The ^{198}Au liver scan. An index of Portal-Systemic collateral circulation in chronic liver Disease.

N. Engl J.Med., 1966, 275:188-192.

42.- CEDERHOLM-WILLIAMS S.A.; SPENCER J.A.O.; WILKINSON

A.R.

Plasma levels of selected haemostatic factors in newborn babies.

Thrombosis Res, 1981, 23:555-558.

43.- CHOATE J.J. and MOSHER, D.F.

Fibronectin Concentration in Plasma of Patients with Breast Cancer, Colon Cancer and Acute leukaemia.

Cancer, 1983, 51:1142-1147.

44.- CLARK R.A.; LANIGAN J.M.; DELLA PELLE, P.;

MANSEAU E.; DVORAK H.F.; COLVIN R.B.

Fibronectin and fibrin provide a provisional matrix for epidermal cell migration during wound reepithelialization.

J. Invest. Dermatol, 1982, 79:264-269.

45.- CLARK R.A.; QUINN J.H.; WINN H.J.; LANIGAN
J.M.; DELLA PELLE P.; COLVIN R.B.

Fibronectin is produced by blood vessels in
response to injury.

J. Exp. Med., 1982, 156. 646-651.

46.- CLEMENT B.; GRIMAUD J.A.; CAMFION J.P.; DEUGNIER Y
and GUILLOUZO A.

Cell types involved in collagen and fibronectin
production in normal and fibrotic human liver.

Hepatology, 1986, 6:225-234.

47.- COHEN J.; MOORE R.H.; ALHASHIMI S.; JONES L.;
APPERLEY J.F.; and ABER V.R.

Antibody titres to a rough-mutant strain of
escherichia Coli in patients undergoing allogeneic
Bone-Marrow Trasplantation.

Lancet., 1987, I:8-10.

48.- DE GROOTE J.; GEDIGK P.; POPEER H; et al.

A Classification of Chronic Hepatitis.

The lancet, 1968, II:626-628.

49.- DE NARDO S.J.; BELL G.B.; DE NARDO G.L. et al.

Diagnosis of Cirrhosis and hepatitis by quantitative hepatic and other Reticuloendothelial clearance rates.

J. Nucl. Med., 1976, 17:449-459.

50.- DI CARLO F.J.; CREW M.C.; YOUNG J.E.

Biotransformation of pentaerythritol tetranitrate by parenchymal and reticuloendothelial cells of mouse liver.

J. Reticuloendothelial cells Soc. 1967, 4:24-33.

51.- DILLON B.C.; SABA T.M.; CHO E.; et al.

Opsonic fibronectin deficiency in the etiology of starvation-induced reticuloendothelial dysfunction.

Exp. Mol. Pathol., 1982, 36: 177-192.

52.- DI LUZIO N. and WILLIAMS D.

Macrophage-mediated modification of the increased susceptibility of chronic ethanol-Treated mice to S. Aureus infection. In:

The Reticuloendothelial system and the Pathogene-

sis of liver disease. Edited by Liech and
Grün M. Elsevier/North-Holland. Biomedical
Press, 1980 pp:137-148.

53.- DI LUZIO N.R., WOOLES N.R.

Depression of phagocytic activity and immune
response by methyl palmitate.

Amer. J. Physiol., 1964; 206: 939-943.

54.- DONOVAN A.J.

The Effect of surgery on Reticuloendothelial
Function.

Arch. Surg., 1967, 94:247-250.

55.- DORAN J.E.

A critical assessment of fibronectin's opsonic
role for bacteria and microaggregals.

Vox. Sang. 1983; 45:317-48.

56.- DRIVAS G.; ULDALL P.R.; WARDLE N.

Reticuloendothelial Function in Renal Allograft
Recipients.

Br. Med. J., 1975, 3:743-745.

57.- DRIVAS G.; JAMES O.; WARDLE N.

Study of reticuloendothelial phagocytic capacity
in patients with cholestasis.

Br. Med. J., 1976, 1:1568-1569.

58.- DOBSON EL, JONES H.B.

The Behavior of intravenously injected particulate
material.

Acta Med. Scand, 1952, 273 (suppl):1-71.

59.- DUCKERT F.

Behaviour of Antithrombin III in Liver Disease.

Scand. J. Gastroent, 1973, suppl 19:109-112.

60.- EGEBERG O.

Inherited antithrombin deficiency causing thrombo-
philia.

Thromb. Diath. Haemorrh, 1965, 13:516-530.

61.- EHRLICH M.I.; KRUSHELL J.S.; BLUMENSTOCK J.E.;
KAPLAN N.Y.

Depresion of phagocytosis by plasmin degradation
products ef plasma fibronectins.

J. Lab. Clin. Med; 1981, 98:263-271.

62.- ELIN R.J.; ROBINSON R.A.; LEVINE E.

Lack of clinical usefulness of the limulus test in the diagnosis of endotexemia.

N. Engl. J. Med.; 1975; 293:521-524.

63.- ENGEL J.; OCLERMATT E.; ENGEL A. et al.

Shapes, domain organizations and flexibility of laminin and fibronectin, two multifunctional proteins of the extracellular matrix.

J. Mol. Biol., 1981, 150:97-120.

64.- ERIKSEN H.O.; CLEMMENSEN I.; HANSEN M.S.; IBSEN

K.K.

Plasma fibronectin concentracion in normal subjects.

Scand. J.Clin.Lab. Invest.; 1982, 42:291-295.

65.- FALLINGBØRD J.; NIELSEN D.; PEDERSEN J.O.

Decreased gelatir-binding fibronectin in patients with chronic inflammatory bowel disease.

Scand. J. Gastroenterol, 1985, 20:1062-1064.

66.- FONTCUBIERTA ..; LLEZ J.; BORSELL M.; RUTLLANT

M.I.

Deficit Congénito de AT-III.

Biol. Clin. Hematol, 1979, 3:229-235.

67.- FONTCUBERTA J.; FELEZ J.; BORSELL M.; RUTLLANT
M.L.

Inhibidores fisiologicos de la Coagulacion
y la Fibrinolisis. La Antitrombina III y el
Complejo Antitrombina VI-Heparina.

Biol. Clin. Hematol., 1979, 3:215-227.

68.- FONTCUBERTA J.; FELEZ J.; BORSELL M.; RUTLLANT
M.L.

La Antitrombina III en diversas situaciones
patologicas.

Biol. Clin. Hematol., 1979, 3:245-250.

69.- FORKMAN B.; GANROT P.O.; GENNSER G.; RANNEVIK
G.

Plasma Protein in Recurrent Cholestasis of
Pregnancy.

Scand. J. Clin. Lab Invest, 1972, 29 Suppl 124:
69-96.

70.- FOSTERI P.N.; BOWEN M.; HOWDLE P.D. and LOSOWSKY
M.S.

Low Fibronectin in Portal Hypertension.

Digestión, 1983, 28:122-124.

71.- FUKUDA M.; and HAKOMORI S.

Proteolytic and chemical fragmentation of galacto-protein a, a major transformation-sensitive glycoprotein released from hamster embryo fibroblasts.

J. Biol. Chem., 1979, 254:5442-5449.

72.- GAHMBERG C.G.; KIEHN D.; HAKOMOSI S.

Changes in a surface-Labelles galactoprotein and in glycolipid concentrations in cells transformed by a temperature-sensitive polyoma virus mutant.

Nature, 1974, 248:413-415.

73.- GALBRAITH R.M.; EDDLESTON A.W.F.; WILLIAMS R.
et al.

Entranced antibody responses in active chronic hepatitis: relationship to HLA-B₈ and HLA-B₁₂ and porto-systemic shunting.

Lancet, 1976, I: 930-934.

74.- GANS H.

Practical and Theoritical considerations concerning Kupffer cell function in protein catabolism,

In:

The reticuloendothelial System and the Pathogenesis of liver disease. Edited by Lierch H. and Grün M. Elsevier/North-Holland. Biomedical Press, 1980 pp: 79-88.

75.- GARCIA FRADE J.; BURGALETA C.; ALAVA I. et al.

Fibronectina y capacidad del plasma de inducir adhesión y fagocitosis en la leucemia mieloide aguda.

Med. Clin. 1986: 86:454-456.

76.- GARRE M.; YOUNOU P.; BOLES J.M.

utiliser la fibronectine comme marqueur nutritionnel chez les cancéreux: un interdit.

Press. med., 1985, 14:2303.

77.- GATES G.A.; HENLEY K.S.; POLLARD H.M.; et al.

The cell Population of human liver.

J. Lab. Clin. Med., 1961, 58:182-184.

78.- GAUPERAA, T.; GIERCKSKY K.E.; REVHAUD A.; REKVING

O.P.

Fibronectin, complement and immunoglobulins

in serum after surgery

Br. J. Surg., 1985 (72): 59-62.

79.- GAUPERAAS T.; and SELJELID R.

Plasma Fibronectin contributes to Fibronectin
in Tissues.

Acta Chir. Scand., 1985, 151:193-199.

80.- GAUPERAAS T.; and SELJELID ROLF.

Plasma fibronectin is sequestered into tissue
damaged by inflammation and trauma.

Acta Chir. Scand., 1986, 152:85-90.

81.- GLASGOW J.E.; COLMAN R.W.

Fibronectin synthesized by a Human Hepatoma
cell line.

Cancer Res., 1984, 44:3022-3028.

82.- GLUUD C.; DEJGAARD A. and CLEMMENSEN I.

Plasma fibronectin concentrations in patients
with liver diseases.

Scand J. Clin. Lab. Invest 1983, 43:533-537.

83.- GOMEZ-LECHON J.M. and CASTELL J.V.

Measurement of Fibronectin in Human Body Fluids.

J. Clin. Chem. Clin. Biochem, 1986, 24:333-
339.

84.- GONZALEZ CALVIN J.; SCULLY M.F.; SANGER y et al.

Fibronectin in fulminant hepatic failuse.

Brt. Med. J., 1983, 285:1231-1232.

85.- GRESSNER A.M. and WALLRAFF P.

Immuno-turbidimetric Measurement of cold. Insoluble Globulin with Reference to a laser Nephelometric Assay.

J. Clin. Chem. Clin, 1981, 19:1213-1215.

86.- GRINNELL F.

The serum dependence of baby hamster kidney cell attachment to a substratum.

Exp. Cell. res., 1976, 97:265-274.

87.- GRÜN M.; BRÖLSCH CH.; WOLTER J.

Influence of portal hepatic blood flow on RES function In:

The Reticuloendothelial System and the Pathogenesis

of liver disease. Edited by Lierch H. and Grün M.
Elsevier/North-Holland. Biomedical Press,
1980 pp: 149-158.

88.- HALPERIN B.N.; BIOZZI G.; MENE G., et al.

Etude quantitative de l'activite granulopexique
du systeme reticuloendothelial par l'injection
intraveineuse d'encre de chine chez les diverses
espèces animales.

Ann Inst. Pasteur ,1951, 80:582-604.

89.- HASSNER A, KLETTER Y.; SHLAG D, et al.

Impaired monocyte function in liver cirrhosis.

Br. Med. J. 1981, 282:1262-1263.

90.- HEINE W.D.

Proliferation Kinetics of Kupffer cells In:
The Reticuloendothelial System and the Pathogenesis
of liver disease. Edited by Lierch H. and
Grün M. Elsevier/North-Holland. Biomedical
Press, 1980 pp:27-44.

91.- HETHERINGTON S. and GIEBINK S.

Opsonic activity of immunoglobulin prepared
for intravenous use.

J. Lab. Clin. Med., 1984, 104:977-986.

92.- HIRANO H.; YAMADA Y.; SULLIVAN M.; CROMBRUGGE B.; PASTAN I;
YAMADA K.M.

Isolation of genomic DNA clones spanning the entire
fibronectin gene.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1983, 80:46-50.

93.- HOLMAN J.M. and RIKKERS L.F.

Biliary Obstruction and Host Defense Failure.

J. Surg. Res., 1982, 32:208-213.

94.- HORMANN H.

Fibronectin and phagocytosis.

Blut, 1985, 51:307-314.

95.- HOWARD J.G.; WARDLAW A.C.

The opsonic effect of normal serum on the uptake of bacteria
by the reticulo-endothelial system: Perfusion studies
with isolated rat liver.

Immunology, 1958, 1:338-352.

96.- HUET P.M., MARLEAU D., LAVOIE P., VIALLET A.

Extraction of ^{125}I -Albumin Microaggregates from portal
blood. An index of functional portal blood supply in cirrho-

tics.

Gastroenterology, 1976, 70:74-81.

97.- HYNES R.O.

Molecular biology of fibronectin.

Ann. Rev. Cell. Biol., 1975, 1:67-90.

98.- HYNES R.O.; YAMADA K.M.

Fibronectins: multifunctional modular glycoproteins.

J. Cell. Biol. 1982, 95:369-377.

99.- IIO M. and WAGNER H.N.

Studies of the reticuloendothelial system (RES).

I. Measurement of the phagocytic capacity of the RES in man and dog.

J. Clin. Invest., 1963, 42:417-426.

100.- IMAWARI M.; HUGHES R.D.; GOVE C.D.; WILLIAMS R.

Fibronectin and Kupffer cell function in Fulminant Hepatic Failure.

Dig. Dis. Sci., 1985, 30:1028-1033.

101.- INCHLEY C.J.

The activity of mouse Kupffer cells following

intravenous injection of T bacteriophage.

J.Clin. Exp. Immun., 1969, 5:173-187.

102.- INGOLDBY J.C.; McFHERSON A.D.G.; BLUMGART H.L.

Endotoxemia in human obstructive jaundice Effect
of Polymyxin B.

Am. J. Surg., 1984, 147:766-771.

103.- INNERFIELD I; ANGRIST A.; BOYD L.J.

The plasma antithrombin titer in incipient
and advanced liver failuse.

Gastroenterology, 1952; 20:417-424.

104.- JACOB A.I.; GOLDRBERG P.K.; BLOOM N.; DEGENSHEIN
G.A.; and KOZINN P.J.

Endotoxin in Bacteria in portal blood.

Gastroenterology, 1977, 72:1268-1270.

105.- JENKIN CH., and ROWLEY D.

The role of opsonins in the clearance of living
and Inert Particles by Cells of the Reticuloendo-
thelial System.

J. Exp. Med., 1961, 114:363-374.

106.- JUNG S.; JUNG G.; TRANZER A.; DÖRR R.

Modifications sanguines de la fibronectine
au cours de divers néoplasmes.

Fresse. Med. 1986, 15:197-204.

107.- KAPLAN J.E.

Physiological and Pathophysiological Factors
determining phagocytosis. In:
The Reticuloendothelial System and the Pathogene-
sis of liver disease. Edited by Lierch H. and
Grün M. Elsevier/North-Holland. Biomedical
Press, 1980 pp:55-67.

108.- KAPLAN J.E.; SABA T.M.

Humoral deficiency and reticuloendothelial
depression after traumatic shock.

Am. J. Physiol. 1976, 230:7-14.

109.- KARL R.; GARLICK I.; ZARINS CH.; CHENG E.;
CHEDIAK J.

Surgical implications of antithrombin III defi-
ciency.

Surgery, 1981, 89:429-433.

110.- KATZ S.; GROSFIELD J.L.; GROSS K.; et al.

Impaired Bacterial Clearance and Trapping in
Obstructive Jaundice.

Ann. Surg., 1984, 199:14-20.

111.- KAUFFMANN R.H.; VELTKAMP J.J.; VANTILBURG N.H.;

VANES L.A.

Deficit adquirido de antitrombina III y trombosis
en el sindrome nefrotico.

Am. J. Med. (ed. Español), 1978, 65:607.

112.- KAWAMURA K.; TANAKA.; KAWIYAMA F.; HIGASHINO K.;

KISHIMOTO S.

Enzyme immunoassay of human plasma fibronectin
in malignant, collagen and liver diseases.

Clin. Chim. Acta, 1983, 131:101-108.

113.- KELLER G.A.; WEST M.A.; HARTY J.T.; CERRA F.B.;

SIMMONS R.L.

Modulation of Hepatocyte Protein Synthesis
During Co-cultivation with Macrophage-Rich
Peritoneal Cells in vitro.

Arch. Surg., 1985, 120:180-186.

114.- KESKI-OJA J.; SEN A.; and TODARO G.J.

Soluble forms of fibronectin bind to purified actin molecules in vitro.

J. Cell. Biol., 1980, 85:527-532.

115.- KIVILAAKSO E.; VALTONEN V.V.; MALKAMÄKI M.
et al.

Endotoxaemia and acute pancreatitis: correlation between the severity of the disease and the antienterobacterial common antigen antibody titre.

Gut, 1984, 25: 1065-1070.

116.- KNOT E.; CATE T.J.W.; DSIJFHOUT H.R.; KAHLE L.H.; TYTGAT G.N.

Antitrombin III metabolism in patients with liver disease.

J. Clin. Pathol, 1984, 37 (5):523-30.

117.- KUNIN C.M.

Antibody distribution against nonenteropathic E. Coli. relation to age, sex, and breast feeding.

Arch. Intern. Med., 1962, 110:676-686.

118.- KUUSELA, P.; RUOSLAHTI E.; ENGVAIL E.; VAHERI A.

Immunological interspecies cross reactions
of fibroblast surface antigen (fibronectin).
Immunochemistry 1976, 13:639-642.

119.- LAHNBOORG G.; FRIMAN L. and BERGHAM L.

Reticuloendothelial Function in Patients with
Alcoholic liver cirrhosis.

Scand. J. Gastroent., 1981, 16:481-489.

120.- LAI A.; FAT R.F.M.; VAN FURTH R.

In vitro synthesis of some complement components.
(C_{1q}, C₃ y C₄), by lymphoid tissues and circula-
ting leucocytes in man.

Immunology 1975, 28:359-368.

121.- LANSER M.E.; SABA T.M.

Opsonic Fibronectin Deficiency and Sepsis cause
or Effect?

Ann. Surg., 1982, 195:340-345.

122.- LANSER M.E.; SABA T.M.; SCOVILL W.A.

Opsonic Glycoprotein (Plasma Fibronectin) Levels
after Burn Injury.

Ann. Surg., 1980, 192:776-782.

123.- LARNOUSKY MANFRED L.

Metchnikoff in Messina. A Century of Studies
on Phagocytosis.

N. Engl. J. Med., 1981, 304:1178-1179.

124.- LASSEK ABRAHAM.

The Monocellular Phagocytic System: A Review.

Hum Pathol, 1983, 14:108-126.

125.- LEVIN J.; TOMASALA P.A.; OSER R.S.

Detection of endotoxin in human blood and demon-
stration of an inhibitor.

J. Lab. Clin. Med., 1970, 25:903-911.

126.- LEIBOWITZ A.I.; VLADUTIU A.O.; NOLAN J.P.

Immunoradiometric Assay of Endotoxin in Serum.

Clin. Chem., 1979, 25:68-70.

127.- LIEHR H.; GRÜN M.

Endotoxins in liver disease. In:

Progress in liver Disease. Edited by Popper
H., Schaffner F. Vol. VI, Grune Stratton,
1979, pp:313-326.

128.- LIEHR H.; GRÜN M.; THIEL H.; BRUNSWING D.;
RASENACK U.

Endotoxin-induced liver necrosis and intravascular
coagulation in rats enhanced by portacaval
collateral circulation.

Gut, 1975, 16:429-436.

129.- LIU Y.K.

Phagocytic capacity of reticuloendothelial
system in alcoholics.

J. Reticuloendothelial. Soc., 1979, 25:605-
613.

130.- LOEGERING O.I.; SCHNEIDKRAUT M.J.

Effect of endotoxin on α_2 -SB-opsonic protein
activity and reticuloendothelial system phagocytic
function.

J. Reticuloendoth. Soc., 1979, 26:197-204.

131.- LLENA PUY M.C.; CUESTA MUÑOZ J.; MUÑOZ Y FERNANDEZ
J.R.; y TRES SANCHEZ A.

Fibronectina y colestasis hepatica
rev. Clin. Esp., 1984, 175:63-65

132.- LLENA PUY M.C.; CORNUDELLA LACASA R.; BARRAN

COMPS F.; GUTIERREZ MARTIN M.; MARTINEZ TABERNERO
M.R.; TRES SANCHEZ A.

Fibronectina y hepatopatias (un nuevo parametro
en la valoracion de la funcion hepatocelular).

Rev. Esp. Enf. Ap. Digest., 1986, 70:169-171.

133.- MAGAREY C.J. and BAUM M.

Reticulo-Endothelial activity in humans with
cancer.

Brit. J. Surg., 1970, 57:748-752.

134.- MALKAMÄKI MIRJAM.

Antibodies to the Enterobacterial Common Antigen:
Standartization of the Passive Hemagglutination
Test and Levels in Normal Human Sera.

J. Clin. Microb., 1981, 13:1074-1079.

135.- MANIFOLD H.I.; TRIGER D.R.; UNDERWOOD J.C.E.

Kupffer-cell depletion in chronic liver disease:
Implications for hepatic carcinogenesis.

The lancet, 1983, II:431-433.

136.- MANWARING W.H.; FRITSCHEN W.

Study of microbictissue affinity by perfusion
methods.

J. Immun. 1923, 8:83-89.

137.- MARCINIAK E.

Physiology of Artithrombin III.

Ric. Clin. Lab., 1984 (14):475-483.

138.- MASAHIRO H.O. and WAGNER H.N.

Studies of the Reticuloendothelial System (RES).

I. Measurement of the Phagocytic Capacity of
the RES In Man and Dog.

J. Clin. Invest., 1963, 42:417-426.

139.- MATSUDA M.; YAMANAKA T. and MATSUDA A.

Distribution of fibronectin in plasma and liver
in liver diseases.

Clin. Chim. Acta 1982, 118:191-199.

140.- MATSUDA M.; YOSHIDA N.; AOKI N.; WAKABAYASHI K.

Distribution of cold-insoluble globulin in
plasma and tissues.

Ann. NY. Acad. Sci. 1978, 312:74-91.

141.- MAXFIEL F.A.; MORTENSEN O.A.

The use of the radio active properties of thorium
for a quantitative study of phagocytosis.

J. Appl. Physiol., 1941, 12:197-202.

142.- McCAFFERTY M. and SABA T.

Comparative influence of Blood-Borne Nonbacterial Particles and *Staphylococcus aureus* on Fibronectin Complement and Immunoglobulin.

Ann. Surg. 1982, 196:715-719.

143.- MCKONE T.K.; DAVIS A.T.; DEAN R.E.

Fibronectin. A new Nutritional Parameter.

The American Surgeon, 1985, 51:336-339.

144.- MERGENHAGEN S.E.; WAHL S.M. and WAHL L.M.

regulation of fibroblast function by limphokines

and monokins, In:

The Reticuloendothelial system and the Pathogenesis of liver disease. Edited by Lierch H. and Grün M. Elsevier/North-Holland. Biomedical Press, 1980, pp:69-78.

145.- METCHNIKOFF E.

Sur la lutte des cellules de l'organisme contre l'invasion des microbes.

Ann. Inst. Pasteur, 1887, 1:321-336.

146.- MINUK G.Y.; ANGUS C.M.; BRICKMAN T.J. et al.

Abnormal Clearance of Immune Complexes From
the circulation of Patients with Primary Sclero-
sing Cholangitis.

Gastroenterology 1985; 88:166-170.

147.- MONREAL M.; MONASTERIO J.; RODRIGUEZ R.; GARCIA
L.; REY-JOLY C.; FOZ M.

Valor de la determinacion de antitrombina-III
en las enfermedades cronicas del higado.

Med. Clin., 1984, 82:295-297.

148.- MONREAL M.; MONASTERIO J.; RODRIGUEZ R.; GARCIA
L.; REY-JOLY C. y FOZ M.

valor comparativo dela determinacion del tiempo
de protrombina y de la antitrombina III en
el diagnostico de la cirrosis hepatica.

M. Clinica, 1984, 82(7):295-300.

149.- MORAWITZ P.

Die Chemie det Blutderrinnung.

Ergebnis der Physiol., 1905, 4:307-422.

150.- MORI K.; MATSUMOTO K.; GAN H.

on the in vivo clearance and detoxification
of endotoxin by lung and liver.

Ann. Surg., 1973, 177:159-163.

151.- MORIYAMA T.; AOYAMA H.; OHNISHIS and IMAWARI M.

protective effects of fibronectin in galactosamine-induced liver failure in rats.

Hepatology 1986, 6:1334-1339.

152.- MORRISON P.R.; EDSALL J.T.; MILLER S.G.

Preparation and properties of serum and plasma proteins XVIII. The separation of purified fibrinogen from fraction I of human plasma.

J. Am. chem. Soc., 1948, 70:3103-3108.

153.- MOSESSON M.W. and AMRANI D.L.

The structure and biologic activities of plasma fibronectin.

Blood, 1980, 56:145-158.

154.- MOSESSON M.W.; COLMAN R.W.; SHERRY S.

Chronic intravascular coagulation syndrome. Report of a case with special studies of an associated plasma cryoprecipitate.

N. Engl. J. Med. 1968, 278:815-821.

155.- MOSESSON M.W.; UMFLEET R.A.

The cold-insoluble globulin of human plasma.I.
Purification primary characterization, and
relationship to fibrinogen and other cold-insolu-
ble fraction components.

J. Biol. Chem 1970, 245; 5728-5736.

156.- MOSHER D.F.; and WILLIAMS E.H.

Fibronectin concentration is decreased in plasma
of severely ill patients with disseminated
intravascular coagulation.

J. Lab. Clin. Med., 1978, 91:729-735.

157.- MOSHER D.

Physiology of Fibronectin.

Ann. Rev. Med. 1984, 35:561-575.

158.- MOSHER D.F.

Fibronectin and liver Disease.

hepatology. 1986, 6:1419-1421.

159.- MOSVOLD J.; ABILDGAARD U.; JENSSEN H.; ANDERSEN

R.

Low Antithrombin III in Acute Hepatic Failure
at term.

Scand. J. Haematol, 1982, 29:48-50.

160.- MURRAY I.M.

Clearance rate in relation to agglutinins for gelatin-stabilized colloid in the rat.

Amer. J. Physiol. 1963, 204:655-659.

161.- NABORS C.J.; BERLINER D.L.; DOUGHERTY T.F.

Liver cell and R.E.S. metabolism. of steroids.

Anat. Rec., 1960; 136:249.

162.- NAVAU S.; POYNARD T.; ABELLA A. et al.

Prognostic value of serum fibronectin concentration in Alcoholic Cirrhotic Patients.

Hepatology, 1985, 5:819-823.

163.- NOLAN J.P.

Bacteria and the liver.

N. Engl. J. Med., 1978, 299:1069-1071.

164.- NOLAN J.P.

The Contribution of Gut-Derived Endotoxins to liver Injury.

J. Biol. Med., 1979, 52:127-133.

165.- Ødergard O.R.; FAGERHOL M.K.; LIE M.

Heparin cofactor activity and antithrombin III concentration in plasma related to age and sex.

Scand. J. Haematol, 1976, 17:258-262.

166.- PEARL T.C.Y TOY, MARION e REID.

Sample collection for determination of plasma fibronectin concentration.

J. Clin. Pathol, 1983, 36:951-952.

167.- PEARLSTEIN E.

Plasma membrane glycoprotein which mediates adhesion of fibroblasts to collagen.

Nature, 1976, 62:497-500.

168.- PEARLSTEIN E.; SORVILLO J.; GIGLI I.

The interaction of human plasma fibronectin with a subunit of the first component of complement C q.

I. Immunol, 1982, 128:2036-2039.

169.- PERRI R.T.; KAY N.E.; McCARTHY J.; VESELLA

R.L.; JACOB H.S. y FURCHT L.T.

Fibronectin enhances In vitro Monocyte-Macrophage

Mediated Tumoricida Activity.

Blood, 1982, 60:430-435.

170.- PESCHLE C.; MARONES G.; GENOVESE A.; RAPPAPORT A.I. and CONDORELLI M.

Increased erythropoietin production in anephric rats with hyperplasia of the reticuloendothelial system induced by colloidal carbon or zymosan.

Blood, 1976, 47:325-337.

171.- PETERSEN T.E.; THØGERSEN H.C.; SKORSTENGAARD K. et al.

Partial primary structure of bovine plasma fibronectin. Three different types of internal homology.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1983, 80:137-141.

172.- PETERSEN T.E.; SOTTRUP-JENSEN.

Primary structure studies on AT-III, α_2 -Macroglobulin and hirudin, three proteins that inhibit thrombin.

XVII Cong. Int. Soc. Hemat. Paris, 1978, Abstracts: 105.

173.- PIERROT M.; HABIBI B.; ALLAIN J.P.; FABSE F.;
CASTERAN R.

Fibronectine humaine dans traitement des états septiques. Tolérance et évolution des taux plasmatiques.

Presse. Medicale, 1985, 14:79-82.

174.- PIERSCHBACHER M.; HAYMAN E.G.; RUOSLAHTI.

Location of the cell attachement site in fibronectin with monodonal antibodies and proteolytic fragments of the molecule.

Cell, 1981, 26:259-267.

175.- POMMIER, C.G.; INADA S.; FRIES L.F.; TAKAHASHI T.; FRANK M.M.; BROWN E.J.

Plasma fibronectin enhances phagocytosis of opsonized particles by human peripheral blood monocytes.

J. Exp. Med., 1983, 157; 1844-1854.

176.- POMIER-LAYRARGUES G., HUET P-M, RICHER G. et al.

Hyperglobulinemia in alcoholics, cirrhosis. Relationship with portal hypertension and intrahepatic portal-systemic shunting as assessed

by Kupffer cell uptake.

Dig. Dis. Sci., 1980, 25:489-493.

177.- POPPER H.; ELIOS H.; PETTY D.E.

Vascular pattern of the cirrhotic liver.

Am. J. Clin. Pathol, 1952, 22:717-729.

178.- PORVAZNIK M.; COHEN M.E.; BOCKOWSKI S.W.; MUELLER
II E.J.; WIRTHLIN M.R.

Enhancement of cell attachment to a substrate
coated with oral bacterial endotoxin by plasma
fibronectin.

J. PERIODONT. RES., 1982, 17:154-168.

179.- POWELL J.T.; POSKITT K.R.; IRWIN J.T.; ATTANOOS
R.L.; and McCOLLUM C.N.

Opsonic dysfunction secondary to plasma fibronec-
tin depletion after aortic surgery.

Br. J. Surg. 1986, 73:38-40.

180.- PRIETO M.; ORTUÑO J.; HOYOS M. et al.

Valor de la fibronectina en el diagnostico
de la ascitis.

XX Congreso de la Asociacion Espanola de Hepatolo-
gia, Pamplona, 1985.

181.- PROCTOR R.A.; CHRISTMAN G and MOSHER D.F.

Fibronectin-induced agglutination of staphylococcus aureus correlates with invasiveness.

J. Lab. Clin. Med., 1984, 104:455-469.

182.- PRYTZ H.; BJÖRNBOE M.; ÖRSKOV F.; HILDEN M.

Antibodies to Escherichia coli in Alcoholic and Nonalcoholic Patients with cirrhosis of the liver or Fatty liver.

Scand. J. Gastroent., 1973, 8:433-438.

183.- PRYTZ H.; HOLST-CHRISTENSEN J.; KORNER B.;

LIEHR H.

Portal venules and systemic endotaxaemia in patients without liver disease and systemic endotoxemia in patients with cirrhosis.

Scand. J. Gastrecterol, 1976, 11:857-863.

184.- PUSSELL B.A.; PEAKE P.W.; BROWN M.A.; CHARLOSWORTH J.A.

human Fibronectin Metabolism.

J. Clin. Invest., 1985, 76:143-148.

185.- RAVIN H.A.; ROWLEY P.; JENKINS C. et al.

On the absorption of Bacterial Endotoxin from

the Gastrointestinal tract of Normal and Shocked A
nimal.

J. Exp. Med., 1960, 112:783-792.

186.- RESKE N.S.; VYSKA K. and FEINENDEGEN L.E.

in vivo Assessment of Phagocytic Properties
of kupffer cells.

J. Nucl. Med., 1981, 22:405-410.

187.- RIBBERT H.

Die abscheidung intravenas injizierten gelosten
karmis in den geweben.

Z Allg Physiol., 1904, 4:201-214.

188.- RICHARDS P.S.; SABA T.M.

Effect of Endotoxin on Fibronectin and Kupffer
cell Activity.

Hepatology, 1985, 5:32-37.

189.- RICHARDS W.O.; SCOVILL W.A.; SHIN B.

Opsonic fibronectin deficiency in patients
with intra-abdominal infection.

Surgery, 1983; 94:210-217.

190.- RIMOLA A y SOTO R.

La celula de Kupffer.

Gastroenterol-Hepatol, 1979, 2:42-46.

191.- RIMOLA A.; SOTO R.; BORY F.; ARROYO V.; PIFRA

C. and RODES J.

Reticuloendothelial System Phagocytic Activity
in cirrhosis and its relation to Bacterial
Infections and Prognosis.

Hepatology, 1984, 4:53-58.

192.- ROBBINS A.B.; DORAN J.E.; REESE A.C.; MANSBERGER
A.R.

Effect of Cholecystectomy on Cold Insoluble
Globulin.

Arch. Surg., 1980, 115:1207-1209.

193.- RODRIGUEZ BUENO S.; ORDI ROS J.; VILARDELL
TARRES M. et al.

Tasa de fibronectina plasmatica en pacientes
con cirrosis hepatica. Su relacion con el factor
V coagulante.

Med. Clin, 1985, 85:746-748.

194.- RODZYNEK J.J.; LEAUTAUD P.; DAMIEN J.; ROSA P. M.;

GOVAERTS J.P.

Evolution of antithrombin III during the postope-
rative period.

Scand. J. Haematol, 1984, 33:207-211.

195.- RODZYNEK J.J.R.; PREUX C.; LEAUTAUD P.; ABRAMOVICI
J.; DI PAOLO A.; DELCOURT A.A.

Diagnostic value of Antithrombin III and Aminopy-
rine Breath Test in Liver Disease.

Arch. Intern. Med., 1986, 146:677-680.

196.- RODZYNEK J.J.; URBAIN P.; LEAUTAUD P.; WETTEN-
DORFF P.; DELCOURT A.

Antithrombin III, plasminogen and alpha antiplas-
min in jaundice. Clinical usefulness and prognos-
tic significance.

Gut, 1984, 125:1050-1056.

197.- ROSENBERG R.D.; DAMUS P.

The purification and mechanism of action of
human antithrombin-heparin cofactor.

J. Biol. Chem., 1973, 248:6490-6505.

198.- ROURKE J.F.; BLUMENSTOCK F.A.; KAPLAN J.E.

Effect of fibronectin fragments on macrophage
phagocytosis of gelatinized particles.

J. Immunol., 1984, 132:1931-1936.

199.- ROUSLAHTI E. and VAHERI A.

Interaction of soluble fibroblast surface antigen
with, fibrinogen and fibrin. Identity with
cold-insoluble globulin of human plasma.

J. Exp. Med., 1975, 141:497-501,

200.- RUBLI E.; DÜSSARD S.; FSEI E.; LUNDSGAARD-HANSEN
P.; PAPPOVA E.

Plasma fibronectin and associated variables
in surgical Intensive case Patients.

Ann. Surg., 1983, 197:310-317.

201.- RUITER D.I.; Van der MEULEN J. and WISSE E.

Some cell biological and pathological aspects
of the endotoxin uptake by the liver, In:
The Reticuloendothelial System and the Pathogene-
sis of liver disease. Edited by Lierch H. and
Grün M. Elsevier/North-Holland. Biomedical
Press, 1980, pp:267-277.

202.- RUOSLAHTI E.; VAHERI A.

Interaction of soluble fibroblast surface antigen
with fibrinogen and fibrin. Identity with cold
insoluble globulin of human plasma.

J. Exp. Med., 1975, 141:497-501.

203.- RUOSLAHTI E.; VAHERI A.; KUUSELA P.; LINDER E.

Fibroblast surface antigen: a new serum protein.

Biochim Biophys Acta, 1973, 322:352-358.

204.- RYDEN S.; STRAND S.E.; PALMER J.; STENRAM U.;

HAFSTRÖM L.; PERSSON B.

A Scintillation Camera Technique for Measure -
ments of the Reticuloendothelial Function Compa-
risom of different Methods for Measuring RES
Function.

Eur. J. Nucl. Med., 1982, 7:16-21.

205.- SABA T.M.

Physiology and Physiopathology of the Reticuloen-
dothelial System.

Arch. Intern. Med., 1970, 126:1031-1052.

206.- SABA T.M.

Prevention of liver Reticuloendothelial Systemic
Host. Defense Failure after surgery by Intravenous
Opsonic Glycoprotein Therapy.

Ann. Surg., 1978, 186:142-152.

207.- SABA T.M.

Plasma Fibronectin and Hepatic Kupffer cell
function, In:

Progress in liver diseases. Edited by Popper
H. and Schaffner. New York, Grune-Stratton
Inc., 1982, p:109-131.

208.- SABA T.M.; BLUMENSTOCK F.A.; SCOVILL W.A.;

BERNARD H.

Csyoprecipitate Reversal of Opsonic α -surface.
Binding Glycoprotein. deficiency in sepsis
surgical and traume patients.

Science, 1978; 201:622-624.

209.- SABA T.M.; BLUMENSTOCK F.A.; SHAH D.M.; et
al.

Reversal of Opsonic Deficiency in Surgical,
Trauma and Burn Patients by Infusion of Purified
Human Plas⁺a Fibronectin.

Am. J. Med., 1986, 80:229-240.

210.- SABA T.M.; DI LUZIO N.R.

Kupffer cell phagocytosis and metabolism of a variety of particles as a function of opsonization.

J. Reticuloendothel. Soc., 1966, 2:437-F.

211.- SABA T.M. and DI LUZIO N.R.

Comparative Evaluation of the Influence of Opsonins on Hepatic splenic and Pulmonary Phagocytosis.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1967, 125:630-633.

212.- SABA M.T.; DI LUZIO N.R.

Surgical stress and reticuloendothelial function.

Surgery, 1969, 65:802-807.

213.- SABA T.; DILLON B.; LANSER M.

Fibronectin and Phagocytic Host Defense: relationship to Nutritional Support.

J.P.E.N., 1983, 7:62-68.

214.- SABA T.M.; ALBERT W.H.; BLUMENSTOCK F.A.; EVANEGA

G.; STAEHLER F. and CHO E.

Evaluation of a rapid immunoturbidimetric assay for opsonic fibronectin in surgical and trauma

patients.

J. Lab. Clin. Med., 1981, 98:482-491.

215.- SABA T.M.; DI LUZIO N.R.

Reticuloendothelial blockade and recovery as
a function of opsonic activity.

Amer. J. Physiol., 1969, 216:1181-1184.

216.- SAGAR S. STAMATAKIS J.D.; THOMAS D.P.; KAKKAR V.V.

Oral contraceptives, antithrombin III activity
and postoperative D.V.T.

Lancet, 1976, I:509-511.

217.- SOLKY N.K.; DI LUZIO N.R.; P'POOL D.B. et al.

Evaluation of reticuloendothelial function
in man.

JAMA, 1964, 187:744-748.

218.- SCOTT R.L.; SOHNER P.R.; MACDONALD M.G.

The Effect of Starvation and Repletion on Plasma
Fibronectin in Man.

JAMA, 1982, 248:2025-2027.

219.- SCULLY M.F.

Measurement of endotoxaemia by the limulus

test.

Int.Care. med., 1984, 10:1-2.

220.- SCHAFFNER F.; POPPER H.

Capillarization of hepatic sinusoid in man.

Gastroenterology, 1963, 44:239-242.

221.- SCHÖLMERICH J.; VOLK B.A.; KÖTTGEN E.; EHLERS

S. and GEROK W.

Fibronectin concentration in Ascites. Differentiate
Between Malignant and Nonmalignant Ascites.

Gastroenterology, 1984, 87:1160-1164.

222.- SCHREIBER A.D., and FRANK M.M.

Role of antibody and complement in the Immune.

Clearance and Destruction of Erythrocytes.

J. Clin. Invest, 1972, 51:575-582 y 582-589.

223.- SEGAL A.

Variaciones sobre el tema de la enfermedad granulo-
matosa cronica.

The Lancet (Ed. Español), 1985 (7):331-335.

224.- SILVERSTEIN S.C.; STEINMAN R.M.; COHM Z.A.

Endocytosis.

Ann Rev. Biochem., 1977, 46:669-722.

225.- SIMJEE A.E.; HAMILTON-MILLER J.M.T.; THOMAS

H.C. et al.

Antibodies to Escherichia coli in chronic liver diseases.

Gut, 1975, 16:871-875.

226.- SIMPSON W.A.; BEACHEY E.H.

Adherence of group A streptococci to fibronectin on oral epithelial cells.

Infect. Immunity, 1983, 39:275-279.

227.- SIMPSON A.W., BOUGHTON B.J.

Fibronectin as an opsonic regulator of monocyte phagocytosis.

J. Clin. Pathol, 1984, 37:787-789.

228.- SHERLOCK S.; SCHEUER P.J.

The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis.

N. Engl. J. Med., 1973, 289:674-678.

229.- SNYDER E.L.; MOSHER D.F.; HEZZEY A.; GOLENWSKY

G.

Effect of blood transfusion on in vivo levels
of plasma fibronectin.

J. Lab. Clin. Med., 1981, 98:336-341.

230.- SOPER N.J.; TURNER J.A.; RIKKERS L.F.

The Effects of Malnutrition on serum Fibronectin
and Reticuloendothelial Function.

J. Surg. Research, 1984, 37:431-436.

231.- STATHAKIS N.E.; FOUNTAS A.; and TSIANOS E.

Plasma fibronectin in normal subject and in
various disease states.

J. Clin. Pathol., 1981, 34:504-508.

232.- STATHAKIS N.E.; MOSESSON M.W.

Interactions among Heparin, Cold-Insoluble Globulin
and Fibrinogen in Formation of the Heparin-Precipi-
table Fraction of Plasma.

J. Clin. Invest., 1977, 60:855-865.

233.- STAUN-OLSEN; BJØRNEBOE M.; PRYTZ H. and THOMSEN

A.C.

Escherichia coli antibodies in Alcoholic liver
disease: correlation to alcohol consumption,
alcoholic hepatitis, and serum IgA.

Scand. J. Gastroenterol, 1983, 18:889-896.

234.- STENBJERG S.; PEDERSEN E.B.; LAURSEN H.

Coagulation, Fibrinolytic and antithrombin III profiles monitored in severely infected Patients.

Thrombosis Res, 1973, 31:635-640.

235.- STEVENS E.L.; CLEMMER T.P.; LAUB M.R.; MIYA F. and ROBBINS L.

Fibronectin in severe sepsis.

Surg, Gynecol. Obstet. 1986, 162:222-228.

236.- STOSSEL T.P.

Mechanism of phagocytosis.

J. Reticuloendothelial Soc. 1976, 19:237-245.

237.- SZENDROI M. and LAPIS K.

Fibronectin in differential diagnosis of primary hepatomas and carcinoma metastases in the liver.

Acta. Morphol. Hung., 1985, 33: 101-109.

238.- TAMKUM J. and HYNEST R.

Plasma Fibronectin is synthesized and secreted by Hepatocytes.

J. Biol. Chem., 1983, 258:4641-4647.

239.- TANNER A.R.; ARTHUR H.J.P.; WRIGHT R.

Macrophage activation, chronic inflammation
and gastrointestinal disease.

Gut, 1984, 25:760-783.

240.- TANKUM J.W.; HYNER R.O.

Plasma Fibronectin is synthesized and secreted
by Hepatocytes.

J. Biol. Chem, 1983, 258:4641-4647.

241.- TARAO K.; SO K.; MOROI T. et al.

Detection of endotoxin in plasma and ascitic
fluid of patients with cirrhosis: Its clinical
significance.

Gastroenterology, 1977, 73:539-542.

242.- THOMAS H.C.; McSWEEN R.N.M.; WHITE; RG.

Role of the liver in controlling the immunogenicity
of commensal. Bacteria in the gut.

The Lancet, 1973, I:1288-1291.

243 - TORRE D.; MASCHIO M.; SAMPIETRO C.; MAGGIOLI
F. and MINOJA G.

Plasma fibronectin in head-injured ICU patients.

Crit. Care. Med., 1987, 15:262-263.

244.- TRIGER D.R.; ALP M.H., and WRIGHT R.

Bacterial and dietary antibodies in liver disease.

Lancet, 1972, I:60-63.

245.- TRIGER D.R.

The liver as an immunological organ.

Gastroenterology, 1976, 71:162-168.

246.- TRIGER D.R.; BOYER T.D.; REDEKER A.G.; REYNOLDS
T.B.; WAXMAN A.D.

Differences in Intrahepatic Portal-Systemic
shunting in Alcoholic and Nonalcoholic liver.
Disease as Assessed by liver Scan, Portal Pressuse,
and E. Coli Antibodies.

Dig. Dis. Sciences, 1979, 24:509-513.

247.- TRIGER D.R.; ALP M.H.; WRIGHT R.

Bacterial and dietary antibodies in liver disease.

The Lancet, 1972, I:60-63.

248.- TRIGER D.R.; WRIGHT R.

Hyperglobulinaemia in liver disease.

The Lancet 1973, I:1494-1496.

249.- UTILI R.; ABERNATHY C.O.; ZIMMERMAN H.J.

Cholestatic Effects of Escherichia coli endotoxin
on the isolated perfused rat liver.

Gastroenterology, 1976, 70:248-253.

250.- VAHERI A.; RUOSLAHTI E.; WESTEMARK B.; PONTEN

J.

A common cell-type specific surface antigen in
cultured human glial cells and fibroblasts:
loss in malignant cells.

J. Exp. med., 1976, 143:64-72.

251.- VAN BERKEL J.C.; KRUIGT K.; VAN GENT T.; VAN

TOL A.

Role of liver sinusoidal cells in Lipoprotein
Catabolism, In:

The reticuloendothelial system and the Pathogenesis
of liver disease. Edited by Lierch H. and Grün
M. Elsevier/North-Holland. Biomedical Press,
1980, pp:99-105.

252.- VAN de WATER L, III; SCHROEDER S.; CRENSHAW E.B.III;

HYNES R.O.

Phagocytosis of gelatin-Latex particles by a
murine macrophage line is dependent on fibronectin

and heparin.

J. Cell. Biol., 1981, 90:32-39.

253.- VAN FURTH R.; COHN Z.A.; HIRSCH J.G. et al.

The mononuclear phagocyte system: a new classification of macrophages, monocytes and their precursor cells.

Bull WHO, 1972, 46:845-852.

254.- VELKY T.S.; KAGAWA F.; GREENBURG G.; YANG J.

Plasma Fibronectin response to Escherichia coli and hemoglobin.

Arch. Surg., 1985, 120:142-145.

255.- VOLKMAN A.

Disparity in origin of mononuclear phagocyte populations.

J. Reticuloendothelial Soc., 1976, 19:248-248.

256.- VON KUPFFER C.

Über die sogenannten stemzellen der säugethierleber

Arch. Mikrosk Anat. 1899, 54:254.

257.- WAGNER H.N.; McAFFEE J.G.; MOZLEY J.M.

Diagnosis of liver disease by radioisotope scanning

Arch. Int. Med., 1961, 107:324-334.

258.- WAGNER H. and MASAHIRO I.

Studies of the Reticuloendothelial system (RES)

III. Blockade of the RES in Man.

J. Clin. invest., 1964, 43:1525-1532.

259.- WARDLE EN.; ANDERSON A.; JANES O.

Kupffer cell phagocytosis in relation to BSP clearance in liver and inflammatory bowel disease.

Dig. Dis. Sci., 1980, 25:414-419.

260.- WEBSTER A.D.B.; EFTER T.; ASHERSON.

Escherichia coli Antibody: A Screening Test for Immunodeficiency.

Br. Med. J., 1974, 3:16-18.

261.- WEWALKA F.; DRAGOSICS B.; FERENCI P.; PAMPERL H.; PESENDORFER F.

Stimulation of RES-function by Aluminium Hydroxide in Viral Hepatitis in Man? In:

The Reticuloendothelial System and the Pathogenesis of liver disease. Edited by Lierch H. and Grün M. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1980, pp:377-383.

262.- WILLIAMS E.C.; JANMEY P.A.; FERRY J.D., and MOSHER

D.F.

Conformational states of fibronectin: of pH,
ionic strength, and collagen binding.

J. Biol. Chem., 1982, 257:14973-14978.

263.- WILLIAMS E.C.; JANMEY P.A.; FERRY J.; D. MOSHER D.F

Conformational states of fibronectin: effects
of pH. ionic strength and collagen binding.

J. Biol. Chem. 1982, 257:14973-14978.

264.- WILSON R.F.; MAMMEN E.F.; ROBSON M.C.; HEGGERS

J.P.; SOULLIER G.; DEPOLI P.A.

Antithrombin, Prekallikrein, and Fibronectin
Levels in Surgical patients.

Arch. Surg., 1986, 121:635-640.

265.- WILKINS D.I.; MYERS P.A.

Studies on the relationship between the electrophoretic
properties of coloids and their blood
clearance and organ distribution in the rat.

Brit. J. Exp. Path., 1966, 47:568-576.

266.- WILKINSON S.P.; CANALESSE J.; WILLIANS R.

Consequences of kupffer cell failure in fulminant

hepatic failure and cirrhosis: with particular reference to endotoxaemia, In:
The Reticuloendothelial system and the Pathogenesis of Liver disease. Edited by Lierch H. and Grün M. Elsevier/North-Holland. Biomedical Press, 1980, pp:337-340.

267.- WINKLER K.; and STOVGARD L.T.

Quantitative reticuloendothelial function of liver and spleen in man.
Clin. Physiol. 1984; Ap 4(2):135-46.

268.- WISSE E. and KNOK D.L.

The Investigation of sinusoidal cells: A new Approach to the study of liver Function. In: Poper H. and Schoffener F. (Eds), Progres in liver. Diseases, vol 6, Grune Stratton, New York, 1979 pp:153-175.

269.- WISSE E.; ZANGER R.B.

On the morphology and other aspects of kupffer cell function: Observations and speculations concerning pinocytosis and phagocytosis. In: The Reticuloendothelial system and the Pathogenesis of liver disease. Edited by Lierch H. and Grün

M. Elservier/North-Holland. Biomedical Press,
1980, pp:3-9.

270.- WRIGHT AE.; DOUGLAS S.R.

An experimental investigation of the role of
the blood fluids in connection with phagocytosis.

Proc. Roy. Soc., 1903, 72:357-37-.

271.- YAMADA K.M.; KENNEDY D.W.; KIMATA K.; PRATT
R.M.

Characterization of fibronectin interactions
with glycosaminoglycans and identification of
active proteolytic fragments.

J. Biol. Chem., 1980, 255:6055-6063.

272.- YAMADA K.M.; OLDEN K.

Fibronectins adhesive glycoproteins of cell
surface and blood.

Nature, 1978, 275:179-184.

273.- YAMADA K.M.; WESTON J.A.

Isolation of major cell surface glycoprotein
from fibroblast.

proc. Natl. Acad. Sci. 1974, 71:3492-3496.

274.- ZARDI L.; CECCONI C.; BARBIERI O.; CARNEMOLLA B.; PICCA H.; SANTI L.

Concentration of fibronectin in plasma of tumor-bearing mice and synthesis by Ehrlich ascites tumor cells.

Cancer Res., 1979, 39:3374-3379.

275.- ZERLAUTH G.; WOLF G.

Plasma Fibronectin as a Marker for cancer and other diseases.

Am. J. Med., 1984, 77:685-689.

276.- ZUCKER M.B.; MOSESSON M.W.; BREEKMAN M.J.; KAPLAN

K.L.

Release of platelet fibronectin cold-insoluble globulin from alpha granules induced by thrombin or collagen: lack of requirement for plasma fibronectin in ADP-induced platelet aggregation.

Blood, 1979, 54:8-12.