

# FIBRONECTINA RAZON DE LA TERAPIA CON GLICOPROTEINA OPSONICA EN EL PACIENTE EN ESTADO CRITICO

## REVISION DE LA LITERATURA

J. F. PATIÑO

El uso clínico de la fibronectina ha sido preconizado por el grupo de Thomas M. Saba, y William A. Scovill, de Albany Medical College. El Dr. Saba, inició estos trabajos en el Departamento de Fisiología de la Universidad de Illinois y publicó sus primeras experiencias clínicas relacionadas con la depresión postoperatoria de la actividad reticuloendotelial en 1970. En esa época planteó que tal depresión era inducida por una disminución en la actividad opsonica del plasma (1). Bien conocidos eran ya los trabajos de Saba, publicados a finales de la década del '60, sobre la fisiopatología del sistema reticuloendotelial, (SRE) (2) y sobre la depresión del mismo en la desnutrición (3); además, el autor había publicado interesantes observaciones relacionadas con la influencia de las opsoninas sobre la fagocitosis hepatoesplénica y pulmonar (4) y, específicamente, sobre el estrés quirúrgico y la función del SRE (5).

Posteriormente el Dr. Saba pasó a ocupar el cargo de Jefe del Departamento de Fisiología del Albany Medical College en Albany, N.Y., donde continuó sus trabajos. El Dr. William A. Scovill, Profesor Asociado de Cirugía y Fisiología en el Albany Medical College, ha sido la contraparte quirúrgica del Dr. Saba en estos interesantes trabajos.

Saba y Scovill han publicado revisiones sobre el tema de los mecanismos de defensa del huésped en el trauma quirúrgico (6, 7) y Saba ha hecho recientes actualizaciones sobre la fi-

bronectina, la defensa fagocítica del huésped y la influencia de la malnutrición (8, 9).

Mi interés en este tema se deriva de haber sido testigo del uso de crioprecipitado por Joseph Civetta en la Universidad de Miami, bajo la recomendación de Robert R. Kirby de la Universidad de Tulane, hace 4 años, y mi reciente dedicación al estudio de los aspectos biológicos de la respuesta al trauma y la cirugía (10).

El cirujano se ve enfrentado a catástrofes biológicas que pueden resultar de trauma accidental o del acto operatorio. Tales catástrofes, que llevan a los pacientes en estado crítico a las unidades de cuidado intensivo, evolucionan, en proporción considerable, hacia el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, SIRA, o síndrome de dificultad respiratoria del adulto, SDRA, y la falla multi-organosistémica progresiva, con un subfondo de sepsis localizada o generalizada. El soporte biológico del paciente quirúrgico en estado crítico brinda la oportunidad a los procesos naturales de estimular todo el mecanismo de defensa del huésped, dentro del cual los fenómenos inmunológicos son de especial trascendencia. Es así como en la actualidad tratamos de instalar soporte nutricional precoz, mediante la provisión de los sustratos nutrientes principales (proteína en forma de aminoácidos, energía en forma de glucosa hipertónica y de emulsión de grasa, minerales y micronutrientes). La lucha tradicional contra la infección ha sido mediante el uso de agentes antimicrobianos. Pero así como es lógico estimular la defensa natural general del huésped con soporte nutricional, también parece lógico estimular los mecanismos de defensa

---

Dr. José Félix Patiño, Jefe, Departamento de Cirugía-Centro Médico de Los Andes Director, Fundación OFA para el Avance de las Ciencias Biomédicas Bogotá, D.E.

Solicitud de Separatas al doctor Patiño

y dar apoyo específico al sistema inmune mediante la provisión de aquellos elementos que se encuentran en estado de deficiencia en el paciente en estrés quirúrgico. Esto es lo que se pretende con el uso de los crioprecipitados de plasma, los cuales son ricos en fibronectina.

Muchas de las condiciones sépticas o traumáticas que llevan al paciente al SIRA o SDRA, no están ubicadas en el pulmón, y el SIRA se caracteriza por una permeabilidad anormal de los capilares, con edema intersticial y microcolapso alveolar difuso y progresivo (11). El SIRA ha sido motivo de profunda preocupación en los servicios quirúrgicos por su elevada mortalidad, y muchos autores, como F. William Blaisdell y asociados, (12), consideran que las diversas causas que lo inducen, tales como sepsis, embolia grasa o lesiones del sistema nervioso central tienen un efecto tromboplástico común que activa los mecanismos de coagulación y produce fenómenos tromboembólicos. El trauma de los tejidos resulta en la fragmentación de colágeno, de grasa y en la liberación de detritos celulares; las bacterias, las endotoxinas, los complejos inmunológicos, los leucocitos y plaquetas, los productos de degradación de la fibrina, representan micropartículas que entran a la circulación sistémica en casos de lesiones tisulares, de shock, de sepsis o de quemaduras. Tales micropartículas deben ser filtradas o depuradas, o de lo contrario producen alteraciones orgánicas severas, entre las cuales el SIRA o SDRA es sobresaliente. Los agregados de estas partículas en la microcirculación capilar han sido identificados como un fenómeno primordial en la etiopatogenia del SIRA o SDRA.

En una conocida revisión colectiva hecha por B.J. Pardy y H.A.F. Dudley del St. Mary's Hospital de Londres (13), se pone en relieve que aún cuando la causa de la lesión pulmonar del SIRA es todavía un enigma, se puede aceptar que cualquiera que sea el factor que produce la lesión pulmonar, éste es derivado de la circulación misma; una falla de los sistemas de filtración, que están constituidos por el sistema reticuloendotelial (SRE), permite la acumulación y agregación de materiales macromoleculares activos en el pulmón, lo cual resulta en

las lesiones estructurales y funcionales del SIRA.

El SRE está constituido por macrófagos fijos y macrófagos circulantes. Los macrófagos fijos son de dos clases: células endoteliales, que cubren los sinusoides de los ganglios linfáticos, así como del hígado, bazo, pulmón, medula ósea y otros órganos, y las células reticulares ubicadas en el bazo, SNC, ganglios linfáticos y medula ósea. Los macrófagos circulantes son los monocitos sanguíneos, los histiocitos del tejido conjuntivo y los macrófagos de los tejidos (6). El SRE es el gran depurador del organismo, y su función principal es la de filtrar las partículas y materiales que son liberados al torrente circulatorio. En tal capacidad, el SRE representa un mecanismo principal de defensa del organismo (6).

El SRE ejerce su función de filtración y depuración por fagocitosis de partículas y bacterias. Mediante diversas técnicas se ha podido demostrar que el hígado contribuye un 85%, el bazo un 8% y los pulmones un 1% de la actividad fagocítica intravascular total (14). Estudios más recientes comprueban que las células de Kupffer del hígado son las de mayor actividad en cuanto a la fagocitosis de partículas circulantes, llegando a representar entre el 80% y el 90% de la actividad fagocítica total (6). Cuando el SRE falla, falla la fagocitosis, o sea que quedan sin depurar materiales circulantes que tienen efectos tóxicos y nocivos. La endotoxemia del shock ha sido atribuida a falla del SRE en la remoción de endotoxinas originadas en el intestino; se ha demostrado la falla en la remoción de bacterias en el curso de la hipovolemia; finalmente, la falla en la remoción de partículas circulantes activas puede dar lugar a coagulación diseminada intravascular con liberación de fibrina y productos de degradación de la fibrina, los cuales a su vez tampoco pueden ser removidos.

En una época se pensó que la falla del SRE resultaba de la saturación celular, o sea que el sistema se "bloqueaba" porque sus células quedaban totalmente copadas. Tuve oportunidad de trabajar, en mis épocas de estudiante, en el laboratorio del profesor Harry S.N. Greene, Jefe del Departamento de Patología de la Universidad de Yale. Tratamos de bloquear el SRE

de conejos mediante la inyección de partículas de carbón, inyectando tinta china. Las células aparecían masivamente saturadas, pero no se conseguía el bloqueo. Hoy se sabe que el bloqueo del SRE se produce funcionalmente cuando se inhibe su capacidad fagocítica, no por saturación celular.

La fagocitosis requiere la opsonización previa del material que va a ser fagocitado. Desde comienzos del presente siglo, a partir de los estudios clásicos de Wright y Douglas (15), quienes informaron la existencia de un factor en el plasma que estimulaba la fagocitosis por los leucocitos, el cual llamaron "opsonina", se ha desarrollado un gran volumen de trabajo sobre el incremento opsónico de la fagocitosis leucocítica. Posteriormente vino a descubrirse que los factores opsónicos del plasma también regulaban la función fagocítica de los macrófagos del SRE.

La fagocitosis por el SRE, también denominado sistema fagocítico mononuclear, depende de la función opsónica, o sea que factores humorales del plasma regulan este importante mecanismo de defensa del huésped. Las células de Kupffer del hígado son las que cuantitativamente tienen la máxima importancia en la fagocitosis de partículas, y por ello el sistema reticuloendotelial hepático representa el mayor filtro sanguíneo del organismo. En el pulmón el SRE, o sistema fagocítico mononuclear, está representado por fagocitos macrófagos que cubren el alvéolo, o que están libres en su interior, destinados primordialmente a remover bacterias y partículas inhaladas; estas bacterias y partículas inhaladas son fagocitadas y transportadas por los macrófagos pulmonares para su digestión y/o eliminación final (16,17).

La falla del proceso de fagocitosis hepatoesplénica, shock, sepsis o quemaduras, hace que las partículas y agregados macromoleculares lleguen a ser depositados en el pulmón. Parecen existir tres mecanismos por los cuales el material fagocitable de la sangre resulte ubicado en el pulmón (13):

a) Aumento en la captación directa de partículas por parte del SRE del pulmón, como consecuencia de la disminuida capacidad fagocítica en el hígado, b) Depósito pulmonar de células reticuloendoteliales del hígado, las cua-

les, por un aumento masivo en la carga de material fagocitable y otros factores, se desprenden de los sinusoides hepáticos, entran a la circulación y terminan secuestradas en el pulmón. El material fagocitado aparece entonces en los macrófagos pulmonares, c) Secuestro pulmonar de leucocitos polimorfonucleares. Estos leucocitos, que fagocitan bacterias y materiales previamente fagocitados por las células reticuloendoteliales del hígado, pueden quedar atrapados en la circulación pulmonar (leucostasis).

Todo el proceso de fagocitosis y depuración de partículas circulantes por parte del SRE, el sistema de fagocitos mononucleares estratégicamente ubicados primordialmente en el hígado, bazo y medula ósea, protege al pulmón a la manera de un gran filtro, cuya acción depende no del bloqueo por saturación celular, sino de la función opsónica de proteínas plasmáticas, que son factores inmunológicos naturales.

La función opsónica regula la capacidad de fagocitosis, la cual es determinada por la habilidad de los macrófagos de identificar los materiales extraños y los tejidos devitalizados. Por ello las opsoninas han sido también denominadas "factores humorales de reconocimiento". La proteína opsónica se liga a la superficie de la partícula o material foráneo, y estimula la fagocitosis. "Puesto que las células fagocíticas del hígado, pulmón, bazo y medula ósea en conjunto comprenden en forma colectiva el segmento mayor del SRE, y puesto que la actividad fagocítica in vitro es mínima en ausencia de opsoninas y puede ser activada al máximo en presencia de actividad opsónica, los niveles circulantes de proteína opsónica parecerían ser los determinantes mayores de la función reticuloendotelial en lo relativo a la fagocitosis de partículas materiales" (6). Este planteamiento de Saba y Scovill constituye el fundamento para proveer proteína opsónica en el paciente en estado crítico con falla del SRE.

Recientemente se logró el aislamiento y purificación de la proteína opsónica, una glicoproteína, que inicialmente fue denominada "Alpha-2-surface binding glycoprotein" o glicoproteína alfa-2 de liberación de superficie (18) a partir del suero de ratas y de humanos.

Este logro hizo entonces posible proveer terapia opsónica específica en el curso de la cirugía para prevenir la deficiencia opsónica posttraumática.

Saba ha logrado experimentalmente prevenir la falla del SRE defensa del huésped mediante la administración de la glicoproteína opsónica (19). La administración intravenosa de la glicoproteína opsónica - Alpha - 2 - de ligación de superficie resultó en la prevención de la deficiencia opsónica postoperatoria y la restauración de la función fagocítica del SRE hepático.

Posteriormente se pudo comprobar que la glicoproteína opsónica alfa-2 de ligación de superficie era idéntica a la globulina frío-insoluble, también denominada fibronectina plasmática (20, 21), la cual puede ser concentrada en crioprecipitados de plasma. En esta forma se hizo posible administrar la proteína opsónica a seis pacientes sépticos, traumatizados y quemados, observándose una mejoría rápida en los parámetros clínicos (22). Esto llevó al grupo de Albany a recomendar el reemplazo de este factor humoral, la proteína opsónica, como una modalidad terapéutica importante en la prevención del síndrome de falla multisistémica, en aquellos pacientes traumatizados que exhiben hipo-opsonemia (22).

No sólo es la depleción opsónica que ocurre en el trauma, el shock, la sepsis y los estados de estrés quirúrgico, la causa del "bloqueo" o inhibición del SRE, sino que también la recuperación funcional del SRE depende de la restauración de los niveles opsónicos del plasma. El hígado es el órgano principalmente involucrado en el "bloqueo", y en el curso de la falla del SRE se produce la localización extrahepática de partículas, especialmente en el pulmón, lo cual causa el SIRA.

La fibronectina es notoriamente lábil a la desnutrición, y por ello la deficiencia de fibronectina plasmática puede contribuir al cuadro general de depresión de los mecanismos de defensa del huésped que se presenta en el paciente desnutrido (8,9). La deficiencia de fibronectina ha podido ser revertida con nutrición parenteral total (8, 9).

La fibronectina, se sabe hoy, es una glicoproteína de alto peso molecular (440.000-450.000

daltons), que está presente en la sangre, linfa y líquidos tisulares en asocio con la matriz extracelular de muchas células (23-25). Se la encuentra en el plasma y la linfa en forma de *fibronectina* plasmática, soluble, y en forma de *fibronectina* tisular insoluble, asociada a las membranas basales y superficies celulares de los fibroblastos, que parece ser importante en la adherencia intercelular (8, 23, 26-28).

Aún cuando estas dos formas de fibronectina parecen ser similares, es probable que no sean idénticas (23). Recientemente se han publicado trabajos relacionados con fibronectina y anomalías plaquetarias (29, 30).

El término fibronectina proviene del latín, *fibra*, y *nectera*, ligar, unir o conectar (8, 9).

La fibronectina plasmática es responsable de regular la función de las células de Kupffer del hígado y de otros macrófagos (entre ellos los macrófagos peritoneales) en cuanto a la depuración de partículas circulantes; su deficiencia, que se traduce en deficiencia opsónica, inhibe la función fagocítica y puede dar como resultado la libre circulación de bacterias y partículas activas, así como también a la pérdida de integridad cardiovascular y pulmonar y a la embolización o depósito de agregados en la microcirculación, especialmente del pulmón (8). Esto puede iniciar, o agravar, el SIRA y el cuadro de falla multisistémica progresiva.

La fibronectina tisular se comporta como una proteína estructural de adhesión, y tiene influencia sobre la permeabilidad vascular y la integridad endotelial. Es reconocida la anomalía en la permeabilidad vascular que acompaña a los pacientes traumatizados y en estado séptico. Las alteraciones en la distribución de la fibronectina tisular pueden estar relacionadas con el estado de adherencia del subendotelio y de las células endoteliales (9, 26) y su deficiencia puede dar lugar a disfunción y ectasia vascular (31). Igualmente, se puede pensar que una deficiencia de fibronectina tisular sea responsable de la elevada permeabilidad capilar que se presenta en el SIRA.

Las concentraciones de fibronectina plasmática se han encontrado disminuidas en casos de insuficiencias respiratorias (SIRA) y neumopatías agudas (32), insuficiencia circulato-

ria aguda (32), coagulación diseminada intravascular (32-34) y quemaduras (35).

En el adulto la concentración normal de fibronectina en el plasma es de 300 a 400  $\mu$ g/ml (33), pero los neonatos presentan valores reducidos de fibronectina plasmática (36). Recientemente se ha desarrollado un método rápido (10 minutos) de medición inmunturbidimétrica (37), el cual es más práctico que el de electroinmunoanálisis (9). Jaramillo, Arbolada, Bowen y colaboradores han comenzado a utilizar este método en el Hospital Militar Central de Bogotá, en preparación para un estudio prospectivo sobre el uso de crioprecipitados (comunicación personal, junio de 1983).

La significación clínica de los anteriores conceptos ha merecido creciente reconocimiento desde la comprobación de que la deficiencia opsónica del plasma puede, en pacientes sépticos y traumatizados, ser vertida por el crioprecipitado, el cual es rico en fibronectina (7-9, 38-40). La aplicación clínica ha sido recientemente extendida a pacientes quemados (22, 35), y ha sido utilizada en otros estudios clínicos en las insuficiencias respiratorias y circulatorias (32), trauma operatorio (41), septicemia (42) y hepatitis fulminantes (43).

Al recomendar la administración de crioprecipitado como una manera de estimular la función fagocítica y de lograr la repleción de los depósitos de fibronectina tisular, Saba, en sus recientes revisiones del tema (8, 9), incluye los diagramas que se muestran en las figuras 1 y 2.

Revisiones y editoriales recientes sobre el tema referente a las consecuencias inmunológicas del trauma (44, 45) y al papel de la fibronectina en la reanimación (46), conceden importancia a los trabajos del grupo de Albany.

Sin embargo, debe reconocerse que aún cuando los planteamientos fisiopatológicos son poco cuestionables, la aplicación clínica del crioprecipitado del plasma en el manejo de pacientes en estado crítico debe ser considerado todavía como experimental. Más lógico será, en el futuro, aplicar directamente la glicoproteína opsónica purificada, la cual todavía no se encuentra disponible en cantidades suficientes para un estudio clínico controlado. El número de casos tratado por el grupo de Albany

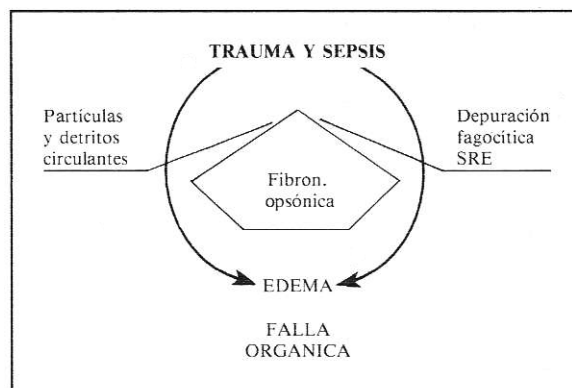


Figura 1. Balance funcional entre la carga de partículas y detritos circulantes extraños o anormales y la función fagocítica hepato-esplénica (sistemas reticuloendotelial) en relación con la embolización microvascular, la lesión orgánica y el edema. La leucostasis en la red vascular del pulmón contribuye a la localización extrahepática. Según Saba, T.M. (9).

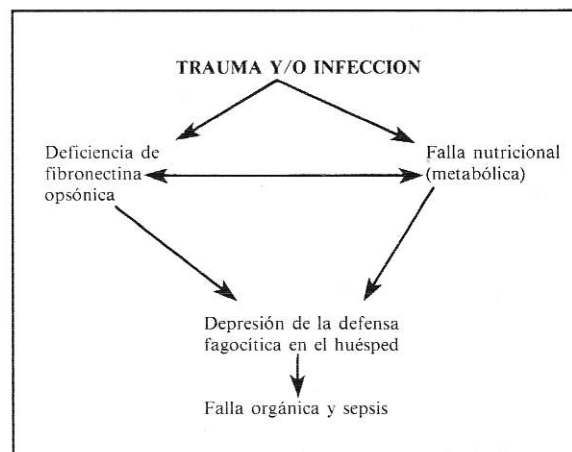


Figura 2. Modelo teórico de la interrelación del trauma con la falla orgánica y la sepsis que señala cómo podría ser afectada por la depresión fagocítica producida por deficiencia de fibronectina. La deficiencia de fibronectina puede ser iniciada por consumo y/o depleción en el estado postraumático inmediato, con un efecto secundario por la malnutrición superpuesta. Según Saba, T.M. (8).

es todavía reducido, y son tantos los factores que influyen sobre la evolución clínica del paciente séptico, politraumatizado o en SIRA, que la identificación de cuáles son los de beneficio es difícil. Pero dentro del oscuro panorama que aún representa el paciente quirúrgico en tales condiciones, el trabajo y la experiencia de los autores de Albany aparecen prometedores.

Personalmente tuve oportunidad de tratar algunos casos en la Clínica de Marly y en el Centro Médico de los Andes, en compañía del Dr. Rafael Mora, y nuestra impresión es

favorable. El crioprecipitado, por su escaso volumen total, produce efectos hemodinámicos y respiratorios que no pueden ser atribuidos a aumento del volumen circulatorio; la mejoría en el estado general y en la apariencia radiográfica del pulmón, la normalización de la temperatura y de la frecuencia cardíaca, el retorno de los gases sanguíneos a valores normales, el equilibrio en el balance de agua y un mejor balance de nitrógeno son parámetros de utilidad para determinar el valor de esta terapia. El grupo de Albany ha establecido parámetros objetivos para confrontarlos con la determinación de la existencia de hipoopsonemia, o sea la medición de la concentración de fibronectina en el plasma.

Considero que en esos casos debidamente seleccionados, en los cuales se sospeche o documente depleción de fibronectina, debe utilizarse el crioprecipitado como una medida terapéutica, que en manos de personas que han dedicado mucho tiempo a su estudio e investigación, ha probado ser de utilidad. El uso indiscriminado de este componente plasmático ciertamente no está indicado.

#### SUMMARY

Reticuloendothelial system (RES) phagocytosis of circulating bacteria and particulates constitutes an important factor in the overall host defense mechanism. Trauma, infection, and malnutrition result in altered host resistance, mediated in part by RES phagocytic dysfunction. The use of fibronectin rich cryoprecipitate has been advocated by Thomas M. Saba and associates at Albany Medical College as a means of restoring this aspect of the host defense mechanism.

Plasma fibronectin appears to be responsible of the regulation of RES function of phagocytic clearance of tissue debris, fibrin microaggregates and other circulating particles. Fibronectin deficiency, which signifies opsonic deficiency, may result in the free circulation of bacteria and active particles, as well as the loss of vascular integrity, with embolization and deposition of aggregates in the microcirculation, especially in the lung. This may initiate or enhance the syndromes of respiratory distress and multiple systems failure.

Opsonic deficiency occurring as a consequence of trauma, shock, sepsis and various surgical stress conditions causes "blockade" or inhibition of RES function, and the return of proper RES function depends on the restoration of plasma opsonic levels. Cryoprecipitate, which is rich in fibronectin, has been shown to restore RES phagocytic function, a most important factor in the host defense mechanisms, and to improve deteriorating clinical conditions. Recent editorials and reviews concede importance to the work of the albany group. However, the clinical use of plasma cryoprecipitate, which shows promising results, must still be considered as experimental, and carefully controlled randomized studies must be undertaken.

Limited experience in a few cases has stimulated the interest of the authors to pursue further studies, and a local group in Bogota has initiated a controlled trial.

An overall review of the literature is presented.

#### BIBLIOGRAFIA

1. — SABA TM. Mechanism mediating reticuloendothelial system depression after surgery. *Proc Soc Exp Biol Med* 1970; 133: 1132.
2. — SABA TM. Physiology and pathophysiology of the reticuloendothelial system. *Arch Intern Med* 1970; 126: 1031.
3. — SABA TM, DILUZIO NR. Involvement of the opsonic system in starvation induced depression of the reticuloendothelial system. *Proc Soc Exp Biol Med* 1968; 128: 869.
4. — SABA TM, DILUZIO NR. Comparative evaluation of the influence of opsonines on hepatic, splenic, and pulmonary phagocytosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1967; 125: 630.
5. — SABA TM, DILUZIO NR. Surgical stress and reticuloendothelial function. *Surgery* 1969; 65: 802.
6. — SABA TM, SCOVILL WA. Effect of surgical trauma on host defense. *Surgery Annual* 1975. Edited by LM NYHUS. Appleton-Century-Crofts. New York, 1975.
7. — SABA TM, SCOVILL WA, POWERS SR. Human host defense mechanisms as they relate to surgery and trauma. *Surgery Annual* (Vol. 12). Ed by LM NYHUS Appleton-Century-Crofts. New York, 1980.
8. — SABA TM. Fibronectin and Phagocytic Host Defense: Influence of Malnutrition. Report of the Third Ross Conference on Medical Research. JE FISCHER, Chairman, JW ALEXANDER, Co-chairman. Published by Ross Laboratories. Columbus, 1982.
9. — SABA TM, DILLON BC, LANSER ME. Fibronectin and phagocytic host defense: Relationship to nutritional support. *JPEN* 1983; 7: 62.
10. — PATIÑO JF. *Metabolismo, Nutrición y shock en el Paciente Quirúrgico*. Segunda edición. Fundación Lucía Patiño Osorio. Bogotá, 1981.
11. — PATIÑO JF. *Fisiología de la Respiración, Gases Sanguíneos e Insuficiencia Respiratoria Aguda*. Tercera edición. FEPAFEM y COLCIENCIAS. Bogotá, 1980.
12. — BLAISDELL FW, LEWIS FR Jr. Respiratory Distress Syndrome of Shock and Trauma: Post-traumatic Pulmonary Failure. Major Problems in Clinical Surgery. Vol. XXI. Paul A. Ebert, Consulting Editor. WB Saunders Company. Philadelphia, 1977.

- 13.— PARDY BJ, DUDLEY HAF. Post-traumatic pulmonary insufficiency. *Collective Review. Surg Gynec Obstet* 1977; 144: 259.
- 14.— JONES HB, WROBEL CJ, LYONS WR. A method of distributing beta-radiation to the reticuloendothelial system and adjacent tissues. *Clin Invest* 1944; 23: 783.
- 15.— WRIGHT AE, DOUGLAS SR. An experimental investigation of the role of the blood fluids in connection with phagocytosis. *Proc Royal Soc* 1903; 72: 357.
- 16.— MURRAY JF. *The Normal Lung. The Basis for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Disease.* 285 286 WB Saunders Company. Philadelphia, 1976.
- 17.— FRASER RG, PARE JAP. *Organ Physiology: Structure and Function of the Lung.* Second edition, 32-35. WB Saunders Company. Philadelphia, 1977.
- 18.— BLUMENSTOCK FA, SABA TM, WEBER PB. Partial purification of the human alpha-2-opsonic protein. *Fed Proc* 1977; 36: 1252.
- 19.— SABA TM. Prevention of liver reticuloendothelial systemic host defense failure after surgery by intravenous opsonic glycoprotein therapy. *Ann Surg* 1978; 188: 142.
- 20.— BLUMENSTOCK FA, et al. Physiological function for cold insoluble globulin: Identity with human opsonic alpha-2-SB glycoprotein. *J Biol Chem* 1978; 253: 4287.
- 21.— SABA TM, et al. Physiologic role of cold-insoluble globulin in systemic host defense: Implications of protein (N.Y. Academy of Sciences Conference on Fibroblast Surface Protein). *Ann NY Acad Sci* 1978; 312: 43.
- 22.— SCOVILL WA, et al. Opsonic 2 surface binding glycoprotein therapy during sepsis. *Ann Surg* 1978; 188: 521.
- 23.— YAMADA KM, OLDEN K. Fibronectin: Adhesive glycoproteins of cell surface and blood. *Nature* 1978; 275: 179.
- 24.— MOSHER DF, FURCHT LT. Fibronectin: Review of its structure and possible functions *J Inv Dermat* 1981; 77: 175.
- 25.— PEARLSTEIN E, GOLD LI, GARCIA-PARDO A. Fibronectin: A review of its structure and biological activity. *Mol Cell Biochem* 1980; 29: 103.
- 26.— SABA TM, JAFFE E. Plasma fibronectin (opsonic glycoprotein): Its synthesis by vascular endothelial cells and role in cardiopulmonary integrity after trauma as related to reticuloendothelial function. *Am J Med* 1980; 68: 577.
- 27.— MOSHER DF. Fibronectin. *Prog Hemost Thromb* 1980; 5:111.
- 28.— RUOSLAHTI E, ENGVALL E, HAYMAN E. Fibronectin: Current concepts of its structure and function. *Collagen Res* 1981; 1: 95.
- 29.— GINSBERG MH, et al. Thrombin increases expression of fibronectin antigen on the platelet surface. *Proc Natl Acad Sci* 1980; 77: 1049.
- 30.— ARNESON MA, et al. New form of Ehlers-Danlos Syndrome: Fibronectin corrects defective platelet function. *JAMA* 1980; 244:144.
- 31.— FINLEY JL, et al. Immunofluorescent staining with antibodies to Factor VIII, fibronectin, and collagenous basement membrane protein in normal human skin and port wine stains. *Arch Dermatol* 1982; 118: 971.
- 32.— COULAUD JM, et al. Insuficiencias respiratorias agudas y circulatorias. Valor pronóstico de la tasa de fibronectina plasmática. *Presse Méd (Ed. Latinoam.)* 1983; 5: 213.
- 33.— MOSHER DF, WILLIAMS EM. Fibronectin concentration is decreased in plasma of severely ill patients with disseminated intravascular coagulation. *J Lab Clin Med* 1981; 91: 729.
- 34.— STATHAKIS N, FOUNTAS A, TSIANOS E. Plasma fibronectin in normal subjects and in various disease states. *J Clin Path* 1981; 34: 504.
- 35.— LANSER ME, SABA TM, SCOVILL WA. Opsonic glycoprotein (plasma fibronectin) levels after burn injury: Relationship to extent of burn and development of sepsis. *Ann Surg* 1980; 192: 776.
- 36.— BARNARD DR, ARTHUR MM. Fibronectin (cold-insoluble globulin) in the neonate. *J Ped* 1983; 102: 453.
- 37.— SABA TM, et al. Evaluation of a rapid immunoturbidimetric assay for opsonic fibronectin in surgical and trauma patients. *J Lab Clin Med* 1981; 98: 482.
- 38.— SABA TM, et al. Cryoprecipitate reversal of opsonic alpha-2-surface binding glycoprotein deficiency in septic surgical and trauma patients. *Science* 1979; 201: 622.
- 39.— SCOVILL WA, et al. Cardiovascular hemodynamics after opsonic alpha-2-surface binding glycoprotein therapy in injured patients. *Surgery* 1979; 86: 284.
- 40.— SCOVILL WA. Soporte específico del sistema inmune. En: *Cuidado Pre y Postoperatorio del Paciente en Estado Crítico.* American College of Surgeons. Curso de Postgrado. J CARRICO. (Versión en español). FEPAFEM y COLCIENCIAS. Bogotá, 1981.
- 41.— ROBBINS AB, et al. Cold-insoluble globulin levels in operative trauma: Serum depletion, wound sequestration and biological activity. *Am Surg.* 1980; 46: 633.
- 42.— BRODIN B, et al. Fibronectin in the treatment of septicemia: A preliminary report. En: *Proceedings of the 7th World Congress of Anesthesiology.* Excerpta Medica 1980; 504-505.
- 43.— DEFRENCE R. Fibronectina en el curso de las hepatitis fulminantes. *Presse Med (Ed. Latinoam.)* 1983; 5: 205.
- 44.— MILLER SE, MILLER CL, TRUNKEY DD. The immune consequences of trauma. *Surg Clin NA* 1982; 62: 167.
- 45.— American College of Surgeons. *Cuidado Pre y Postoperatorio del Paciente en Estado Crítico.* Curso de Postgrado. Director J CARRICO. Versión en español. FEPAFEM y COLCIENCIAS. Bogotá, 1981.
- 46.— LAMY M. La fibronectina: su interés en reanimación. *Presse Med (Ed. Latinoam)* 1983; 5: 209.