

## **FIBRONECTINA: RESPUESTA CLINICA A SU CORRECCION EN PACIENTES TRAUMATIZADOS Y SEPTICOS**

O. JARAMILLO, MN. DE ARBOLEDA, E. MATIZ

Se estudió un grupo de 15 pacientes con patología traumática y/o séptica, en quienes se dosificaron niveles iniciales de fibronectina (FN), encontrando cifras subnormales en todos los casos (X: 212 mcgr/ml). Posteriormente, cuando las condiciones clínicas empezaron a deteriorarse con alteraciones hemodinámicas importantes y falla respiratoria y/o neurológica, se administraron diez unidades de crioprecipitado del plasma, como complemento de su esquema terapéutico básico. Se obtuvo elevación de los niveles iniciales de FN hasta 306 mcgr/ml ( $p < 0.02$ ), a las 2 horas de la aplicación del crioprecipitado y normalización de éstos al séptimo día. Se correlacionaron los niveles bajos de FN con leucocitosis y aumento de cayados, cifras que al normalizarse coinciden con la elevación de los niveles de FN y la mejoría del estado clínico. La mortalidad en este grupo fue del 21.4%.

Nueve pacientes con patologías similares e idénticas medidas terapéuticas se tomaron como control sin administrarles crioprecipitados. La mortalidad fue del 78.6%. Reemplazar las pérdidas de FN puede ser una nueva modalidad terapéutica, que amerita estudios aleatorios adecuados con el fin de establecer su verdadero valor en el manejo de pacientes sépticos y traumatizados.

### INTRODUCCION

La fibronectina (FN) plasmática ha sido identificada como una proteína opsónica,

---

Dr. Omar Jaramillo Escobar, Cirujano Plástico, Centro Médico de los Andes, Bogotá. Dra. María Nelly de Arboleda, Jefe de Hematología, Hospital San Ignacio, Bogotá. Dr. Edgar Matiz Sarmiento, Cirujano General, Hospital Militar Central, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Jaramillo.

reguladora de la función de depuración del sistema monomacrófago (MF) por su capacidad de ligar ávidamente colágeno natural y desnaturalizado, fibrina, desechos celulares y algunas bacterias (1-3). Los mecanismos de defensa y la resistencia celular a la infección constituyen uno de los problemas clínicos cuyo análisis en pacientes con trauma accidental, quirúrgico, térmico y/o séptico, han despertado enorme interés (4-6). Ante la confirmación permanente del descenso de la cifra de FN en este tipo de pacientes que impide una correcta opsonización y depuración de los múltiples elementos de desecho que el mismo trauma general (1, 2, 5, 7), y animados por las recientes investigaciones y algunas respuestas favorables observadas en pacientes nuestros, decidimos realizar un estudio en un grupo de ellos, dosificando niveles iniciales y siguiendo sus variaciones después de administrar crioprecipitado como fuente de FN(1, 3, 4, 7-9).

### MATERIAL Y METODOS

Se determinaron niveles plasmáticos iniciales de FN en 15 pacientes, siete de ellos con quemaduras de extensión variable (X: 66.75%, rango 40-90%) y de segundo y tercer grados de profundidad; tres pacientes con patología pancreática (pancreatitis aguda, Ca. de duodeno y Ca. de Ampolla de Vater), sometidos a pancreatoduodenectomías; dos pacientes con trauma por heridas con arma de fuego y un paciente politraumatizado, quienes fueron sometidos a múltiples procedimientos quirúrgicos; dos pacientes con procesos sépticos iniciales, uno de ellos con mediastinitis aguda secundaria a Ca. de esófago perforado y uno con abscesos hepáticos múltiples (Figura 1). Los criterios de selección incluían la presencia de trauma y sepsis, alteraciones en el estado

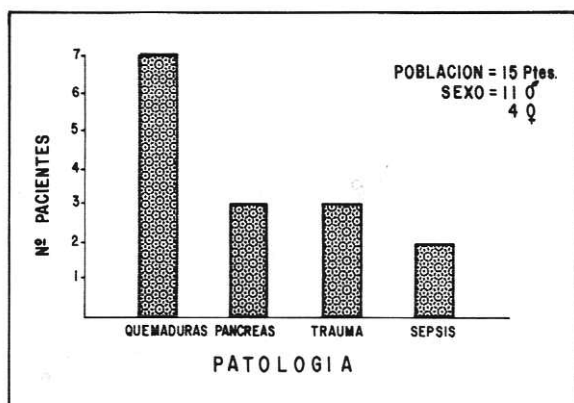


Figura 1. Patología de los pacientes a los que se administró fibronectina.

clínico hemodinámico y paraclínico caracterizados por taquicardia, hipotensión, fiebre, hipoxemia, obnubilación y leucocitosis. Se procedió a medir el nivel inicial de FN plasmática mediante el análisis turbidimétrico descrito en nuestra publicación anterior (10). Enseguida se administraron 10 unidades de crioprecipitado como fuente de fibronectina. El crioprecipitado fue obtenido de los bancos de sangre del Hospital Militar Central y de la Cruz Roja Colombiana. Normalmente tiene concentraciones de FN de 4 mg/ml (9). Se verificaron los niveles de FN a las 2, 12, 24, 48 horas y al séptimo día, después de la administración del crioprecipitado. Se escogió el séptimo día como límite para la evaluación de la respuesta clínico-terapéutica. Basados en la evolución y teniendo en cuenta los parámetros clínicos, fue necesario repetir la administración de 10 U. de crioprecipitado a varios pacientes.

Con el fin de establecer la correlación entre algunas pruebas de uso frecuente y la variación en los niveles de FN, se realizaron medidas paraclínicas así: el primer día cuadro hemático (CH), recuento de plaquetas, pruebas de coagulación (PT, PTT, Fibrinógeno, PDF, Antitrombina III) y evaluación nutricional con niveles de Fe sérico, ferritina, ácido fólico y B12.

Para evaluar el estado inmunológico se proyectó la medición del complemento en sus fracciones C3, C4, inmunoglobulinas séricas y

población linfocitaria de las cuales por dificultades técnicas sólo se logró adelantar el estudio del complemento. El CH y las pruebas de coagulación se repitieron diariamente con el fin de detectar la aparición de coagulación intravascular diseminada (CID). Al séptimo día se repitieron las evaluaciones iniciales. El análisis de los resultados se hizo mediante la aplicación del método Student.

A cada paciente se le hizo un registro de los niveles de FN obtenidos y los demás parámetros estudiados antes y después de la administración de crioprecipitado, como se observa en la gráfica de un paciente con quemaduras del 70% quien recibió crioprecipitado en tres ocasiones (Figura 2).

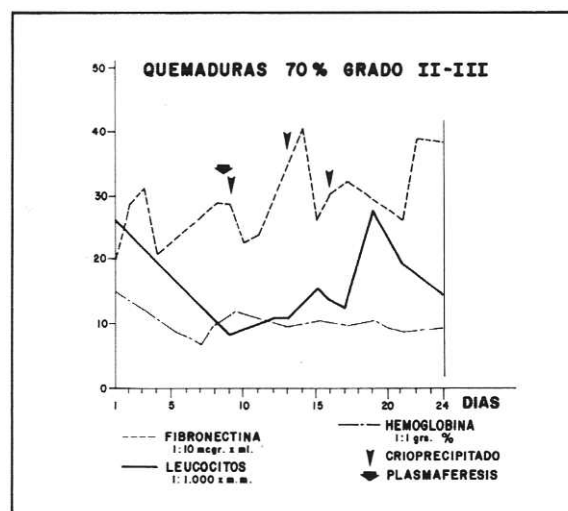


Figura 2. Los niveles iniciales bajos de FN se acompañaron de leucocitosis, que tienden a normalizarse cuando la FN se eleva. Se observó también disminución progresiva de la hemoglobina. Dentro del manejo inicial de este paciente se realizó una plasmaféresis (ver texto).

En algunos casos esta administración se repitió, de acuerdo con la evolución clínica; otros recibieron hiperalimentación parenteral como complemento de su plan terapéutico habitual.

Como grupo de comparación, se tomaron nueve pacientes en quienes se determinaron niveles de FN en forma aislada. Estos pacientes fueron escogidos bajo los mismos criterios y se les aplicaron los mismos tratamientos y sistemas de evaluación clínica y paraclínica,

pero a ninguno se le administró crioprecipitado. Cuatro de estos pacientes presentaban quemaduras entre 38 y 85% y sepsis asociada, tres presentaban trauma quirúrgico, uno con ruptura esplénica, otro sometido a esófago yeyunostomía por Ca. de estómago y el otro con CID secundaria y gastrectomía por úlcera péptica sangrante. Dos pacientes tuvieron sepsis secundaria a *Salmonella tify* y *Klebsiella* (Tabla 1). Se aclara que este estudio no fue aleatorizado y los dos grupos no son comparables.

Tabla 1. Infección-dosificación aislada grupo control.

	n
<i>Pseudomona</i> . . . . .	4
<i>Klebsiella</i> . . . . .	2
<i>Estafilococo aureus</i> . . . . .	2 FN $\bar{X}$ = 193
<i>E. coli</i> . . . . .	1 DS 68.28
<i>Salmonella</i> . . . . .	1

RESULTADOS

Los 14 pacientes, 10 hombres y 4 mujeres, incluidos en el estudio, tuvieron lesión tisular representada por quemaduras, trauma quirúrgico y sepsis. Los niveles iniciales de FN presentaron una cifra promedio 212 mcgr/ml en plasma, dato que es significativamente más bajo que el promedio normal ( $P < 0.001$ ), encontrado en nuestro estudio anterior (10).

Además las cifras más bajas correspondieron a los pacientes que fallecieron (Figura 3).

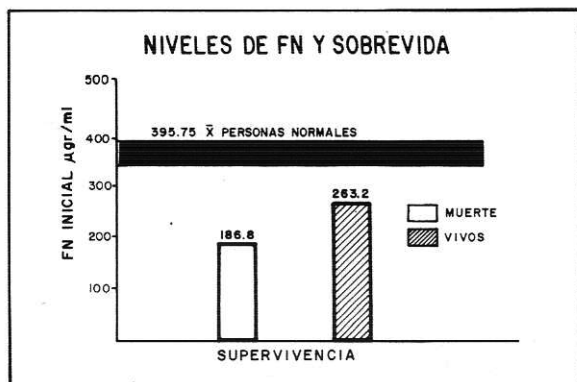


Figura 3. Los niveles iniciales de FN han sido correlacionados como factor pronóstico de supervivencia. La gráfica muestra cómo los pacientes que fallecieron presentaron los niveles más bajos de FN.

Luego de la administración de 10 U de crioprecipitado, se elevaron los promedios de FN a 306 mcgr/ml ( $P < 0.02$ ) a las 2 horas (Figura 4) y al séptimo día los niveles llegaron a cifras de 363 mcgr/ml ( $P < 0.0001$ ).

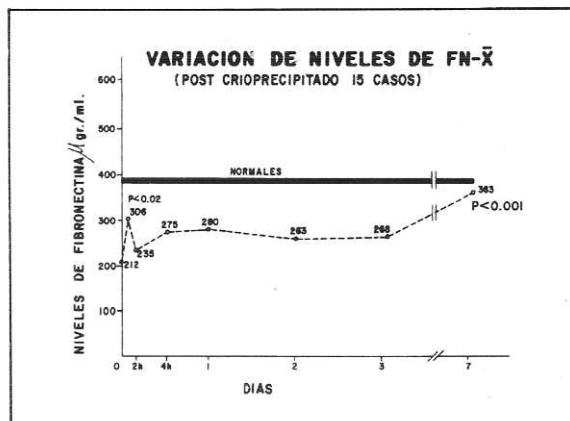


Figura 4. El promedio de FN encontrado en los pacientes que recibieron crioprecipitados mostró elevación significativa a las dos horas postcrío y al séptimo día.

Todos los pacientes presentaron cuadro séptico de grado variable, habiéndose documentado el germen en la mayoría de ellos (Tabla 2). Se encontró como microorganismo

Tabla 2. Infecciones en el grupo que recibió crioprecipitado.

	n
<i>Klebsiella</i> . . . . .	7
<i>E. coli</i> . . . . .	5
<i>Pseudomona</i> . . . . .	2
<i>Estafilococo aureus</i> - coag (+) . . . . .	2
<i>Proteus</i> . . . . .	1
<i>Serratia liq.</i> . . . . .	1

más frecuente la *Klebsiella*, seguida de *E. coli*, y más de un germen se documentó en varios pacientes. No se realizaron cultivos para anaerobios.

Hematológicamente se encontraron variaciones que acompañaron la disminución de FN: Baja progresiva de hemoglobina hasta llegar a una anemia moderada (alrededor de 10 gr). Leucocitosis con notorio aumento de cayados (40-60%). La elevación de los

niveles de fibrinógeno fue un hallazgo frecuente (en 9 de 14 pacientes); las alteraciones del tiempo de protrombina, del tiempo parcial de tromboplastina y PDF fueron escasas (en 3 de 14 pacientes); las plaquetas y los niveles de AT III fueron normales en la mayoría de los pacientes (en 13 de 14 pacientes).

Las características de los análisis nutricionales fueron las siguientes: ácido fólico normal, en 5 de 11 pacientes y en 6, por debajo de 3 mgr/ml. Al final del estudio se encontraron 5 de 8 pacientes con cifras normales, y 3 por debajo del control. Los niveles de vitamina B12 y de ferritina se encontraron con frecuencia elevados (en 12 de 15 pacientes). Dos pacientes recibieron hiperalimentación parenteral y un paciente presentó cuadro de hiperglicemia con cifras muy bajas de FN.

Los estudios inmunológicos no se obtuvieron en todos los casos por dificultades técnicas y sólo el dato del complemento en sus fracciones C3 y C4 pudo analizarse en 8 de ellos. No mostraron alteración.

En el grupo control, el promedio de FN inicial fue de 193 mcgr/ml ( $P < 0.0001$ ) y los parámetros medidos mostraron las mismas variaciones que los ya descritos en el grupo de estudio.

La mortalidad en el grupo que recibió crioprecipitado fue del 21.4%, lo cual revela una notoria mejoría comparada con el grupo previamente estudiado (sin aplicación de FN) en el cual la mortalidad fue del 78.6% (Figura 6).

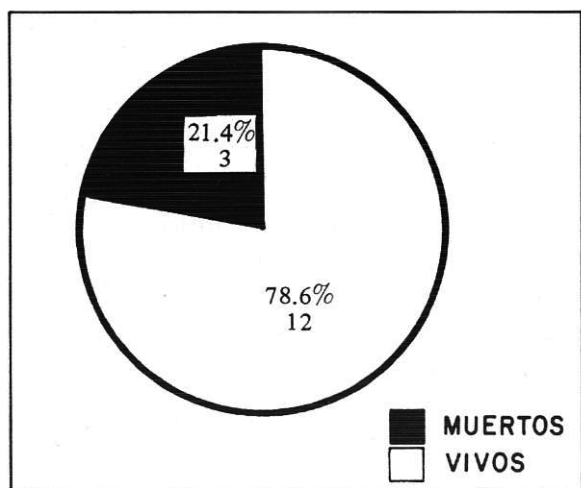


Figura 6. Mortalidad postcrioprecipitado.

## DISCUSION

La participación del SRE, o sistema monomacrófago en los mecanismos defensivos del organismo, no es un concepto nuevo y la importancia de su actividad se ha correlacionado con la supervivencia en pacientes con traumas severos (1, 4, 5, 7, 10-13). La revolución de una serie de experiencias recientes comprueba cómo la función fagocitaria del granulocito alterada por una insuficiente opsonización puede ser un factor limitante en la resistencia a la infección bacteriana, especialmente después de quemaduras extensas o traumas severos. La capacidad combinada de depuración de bacterias y sus desechos y de restos tisulares o fragmentos celulares encomendada a los granulocitos y al sistema monomacrófago, constituye una base celular muy amplia responsable en gran parte del sistema de autodefensa del organismo (7, 11, 14, 15, 19).

Hasta el momento no hay un método no invasivo para cuantificar la capacidad funcional del SRE y de correlacionar su actividad con el curso clínico en la práctica hospitalaria. Como la FN opsónica se relaciona íntimamente con la capacidad fagocitaria hepática, hecho que ha sido ampliamente demostrado por Saba y su grupo (5, 8, 9, 11, 20, 21), la variación de sus niveles sirve como indicador no invasivo del funcionamiento del retículo-endotelio. Es un hecho que la FN posee gran afinidad para ligarse al colágeno expuesto y a los desechos tisulares. Su consumo indiscriminado en las áreas isquémicas o de daño tisular secundario a la necrosis debida a trauma y shock, son las responsables de su disminución. La activación de la coagulación intravascular que sucede al trauma genera microagregados de fibrina y desechos plaquetarios que añaden una carga adicional al sistema monomacrófago y disminuye aún más la capacidad opsónica. Si se agrega el fenómeno séptico, se incrementa la falla opsónica al liberarse en el medio circulante desechos de complejos inmunes, bacterias y restos bacterianos que congestionan y bloquean el sistema hepático y aun el esplénico.

Una secuencia que tiende a verse cada vez más documentada indica que las partículas

circulantes, incluyendo antígenos, anticuerpos, restos de complemento, etc. que por agotamiento opsónico o por bloqueo del sistema kupffer, no se depuran, van a depositarse al pulmón o al riñón o a otros órganos donde producen daño celular (3, 4, 14-18). El nivel de FN tiende a recuperarse en las horas o días siguientes al trauma, notándose en el paciente que sobrevive sin complicaciones sépticas la pronta recuperación del nivel normal. Nuestro estudio trata de correlacionar este fenómeno añadiendo FN en forma de crioprecipitado, aumentando así la capacidad opsónica para depurar los múltiples desechos del plasma y restablecer la capacidad defensiva celular leucocitaria y monomacrófaga.

El grupo de pacientes estudiados presenta como hecho común una importante liberación de desechos tisulares, bien sea por trauma directo musculoesquelético, por quemaduras, por necrosis debida a liberación de enzimas pancreáticas proteolíticas o simplemente por la sepsis (bacterias y sus desechos) y los residuos que deja la misma acción de autodefensa. Efectivamente, los niveles de FN fueron más bajos en los pacientes con mayor lesión traumática. Estas cifras más bajas coinciden con el trauma sobreagregado (cirugía), o con la muerte. Anotamos un fenómeno que no hemos visto descrito antes, pero que concuerda con la fisiopatología de la sustancia y es la relación de hiperglicemia y los niveles bajos de FN.

La posibilidad terapéutica de utilizar un elemento que estimule los reguladores inmunológicos adquiere renovada importancia. Los nuevos enfoques en la fisiopatología del trauma, la sepsis y el shock tienden a reforzar la capacidad estimuladora que puede atribuirse a la FN.

Desde la monografía de Ruoslahti (22) se estableció claramente la relación entre las actinas intracelulares, responsables en gran parte de los movimientos celulares, con la presencia de la FN que actúa orientando y manteniendo la dirección de las actinas y la turgencia de la célula en sí (23, 24).

Las células fagocitarias desordenadas por una intensa depuración ejercen en forma incompleta su labor dejando escapar elementos

de lisis intracelular al espacio intercelular, produciendo daños en los tejidos adyacentes y facilitando la fragmentación de los elementos proteicos, que actúan como reguladores de múltiples mecanismos: kaliceína, angiotensina, antitrombina III, activación de plasminógeno, etc. y también de elementos como la FN y la laminina, responsables de la cohesión molecular (14, 15, 17, 18). Se ha establecido muy claramente cómo los metabolitos biológicamente activos del ácido araquidónico son activados por la capacidad agresiva de los desechos tisulares hacia la membrana celular, por las secreciones anormales de los fagocitos o por la liberación de los radicales libres de oxígeno que permiten, mediante la oxidación de la membrana del granulocito o de la célula endotelial, la interacción con las endoperoxidasas. Es notoria también la influencia de la prostaglandina E, potente vasodilatador, y del leucotrieno D4, conocido como potente generador de alteraciones de permeabilidad capilar (16, 19, 25). Las proteasas liberadas por los fagocitos degradan FN en gran cantidad aumentando aún más la alteración de la permeabilidad (27, 28).

Todas estas actividades son el resultado de un sistema en el cual el organismo trata de equilibrar su capacidad defensiva para contrarrestar el ataque al cual ha sido sometido. Si se rompe este equilibrio se inicia una intensa reacción inflamatoria que trata de compensar la magnitud de la agresión. Esto es lo que ha sucedido con los pacientes de este estudio, quienes en forma constante, han mostrado todas las características clínicas de una intensa reacción inflamatoria con limitación notoria de gran parte de sus defensas.

Una secuencia clínica observada en los pacientes control que fallecieron, muestra cómo se va estableciendo la falla multisistémica que se inicia con inestabilidad hemodinámica, falla respiratoria, déficit neurológico, CID, etc. Esta secuencia puede establecer un paralelo con fenómenos conocidos en los cuales la FN puede jugar un papel de importancia. La primera manifestación de daño tisular en la lesión post-isquémica es el aumento de la permeabilidad capilar demostrado a nivel de los capilares pulmonares, fenómeno igualmente

encontrado en el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) post-traumático, por quemaduras o pancreatitis. Lo anterior probablemente se explica por el secuestro de neutrófilos en el pulmón y su deficiente opsonización, al igual que la del monomacrófago alveolar, alterando la actividad fagocitaria, liberando proteasas, que lesionan directamente el endotelio capilar y destruyen los elementos de sostén y fijación: elastina, FN, laminina (5, 7, 21). El aumento de permeabilidad permite el paso hacia el espacio extravascular de proteínas y electrolitos que facilitan la iniciación de los procesos más severos de la falla respiratoria.

Si se modifica la fagocitosis como consecuencia de una mejor opsonización, que a su vez controla la presencia de desechos y la liberación de las sustancias proteolíticas, se produce una modificación importante de la respuesta inflamatoria que como vimos es responsable de múltiples alteraciones celulares.

Cuando se reemplaza la FN, se estimula la opsonización y se modifica el comportamiento celular a nivel de sus membranas, lo cual significa una mejor actividad de los mecanismos defensivos de la base celular granulocítica y monomacrófaga (2, 8, 9, 21, 29-31).

Los pacientes que recibieron crioprecipitados y sobrevivieron no presentaron alteraciones respiratorias, las fallas hemodinámicas cedieron fácilmente y la normalización de sus parámetros hematológicos se hizo evidente al séptimo día. En cuanto a las variaciones de los estudios paraclínicos se encontró reducción de la leucocitosis y la desviación a la izquierda, concomitantes con la normalización de los niveles de FN. Los datos normales del complemento son explicables puesto que en la fase aguda de la sepsis las variaciones son mínimas y su modificación sólo es evidente en procesos avanzados correspondientes a pacientes en estado terminal (4).

El crioprecipitado se obtiene del plasma sanguíneo por lo tanto presenta, un riesgo mínimo de contaminación viral (hepatitis, SIDA). Ninguna de estas complicaciones fue observada en este estudio. Su utilización ha sido tradicionalmente dedicada a corregir las deficiencias de factor VIII. También contiene

factores XIII, Von Willebrand y fibrinógeno. Después de la administración de crioprecipitados los niveles de FN permanecen elevados hasta las 24 ó 48 horas. Si se logra la mejoría del cuadro clínico, estos niveles tienden a normalizarse.

Aunque la muestra examinada es pequeña los resultados obtenidos son alentadores y comparables a los informados en otras publicaciones (31). Esto nos permitiría contar con un elemento más dentro de las posibilidades de tratamiento en los pacientes quemados, politraumatizados y sépticos, condicionando dicha administración a una evaluación de los niveles de FN. Sin embargo, el verdadero valor de la utilización de crioprecipitado como fuente de FN en el manejo de pacientes sépticos y politraumatizados deberá confirmarse mediante un estudio prospectivo y aleatorizado.

#### SUMMARY

In a group of 15 patients with traumatic and/or septic pathology fibronectin blood levels were measured. In all cases the levels were below the normal range (212 mcg/ml). With the administration of 10 units of plasma cryoprecipitate the blood levels of fibronectin increased to 306 mcg/ml ( $p < 0.02$ ) 2 hours after, and to normal levels by the seventh day.

The low levels of fibronectin correlated with leukocytosis. The overall mortality was 21.4% for the group in contrast to 78.6% in a control group of 9 patients with similar pathology.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- SABA TM. Disturbances in plasma and cell surface fibronectin. *J of Trauma* 1981; 2 (8): 679-684.
- 2.- SABA TM, Blumenstock FA et al. Reversal of fibronectin and opsonic deficiency in patients. *Ann Surg* 1984; 199: 87-96.
- 3.- HARRIS MC, LEWITT SD, et al. Effect of fibronectin on adherence of neutrophils from new born infants. *J of Clin Microbiology* 1985; 21 (2): 243-246.
- 4.- ALEXANDER WJ. Host defense mechanisms. *J of Trauma* 1981; 21 (8) Supp: 672-674.
- 5.- LANSER ME, SABA TM. Opsonic Glycoprotein (plasma fibronectin) levels after burn injury. *Ann of Surg* 1980; 192: 776-782.
- 6.- STOSSEL PT. Phagocytosis: recognition and ingestion. *Sem in Hematol* 1985; 12 (1) 83-115.
- 7.- MISTRY S, et al. Factors influencing mononuclear cell activity, its possible role in the pathogenesis of infection following thermal injury. *Bull and Clin Ref of Burn Inj* 1984; 1 (3): 34-35.

- 8.- SABA TM. Reversal of plasma FN deficiency in septic injured patients by cryoprecipitate infusion. Massive transfusion in surgery and trauma. Alan R Liss, New York; 1982: 129-150.
- 9.- SABA TM, Blumenstock FA, et al. Cryoprecipitate reversal of opsonic surface binding glycoprotein deficiency in septic surgical and trauma patients. Science 1978; 201: 622-624.
- 10.- JARAMILLO O, ARBOLEDA MN, MATIZ E. Dosificación de FN. Valores normales y alteración en estados patológicos. Hosmil Médica 1984; 5: 7-16.
- 11.- SABA TM. Prevention of liver reticuloendothelial systemic host defense failure after surgery by I.V. opsonic glycoprotein therapy. Ann of Surg 1978; 188: 142-152.
- 12.- SABA TM. Physiology and physiopathology of the reticuloendothelial system. Arch Intern Med 1970; 126: 1031-1052.
- 13.- SCOVILL WA, et al. Deficits in reticuloendothelial humoral mechanisms after trauma. J of Trauma 1976; 16: 898.
- 14.- HECK E, HUNT MA, et al. A comparison of leukocyte function and burn mortality. J of Trauma 1980; (2) 1: 75-77.
- 15.- BJORNSON AB, et al. Studies to determine the association between changes in humoral components of host defense and septicemia in burned patients. Ann of Surg 1978; 188 (1): 93-101.
- 16.- BJORNSON AB, et al. Complement Opsonines and the immune response to bacterial infection in burned patients. Ann of Surg 1980; 191 (3): 323-329.
- 17.- WINKELSTEIN A. What are the immunological alterations induced by burn injury? J of Trauma 1984; (24) 9: 72-84.
- 18.- ANTONNACI AC, FRIEDMAN H. How do immunomodulators affect host defense in the burn patient? J of Trauma 1984; (24) 9: 101-117.
- 19.- GELFAND JA, ALEXANDER WJ, How do complement component and fragments affect cellular immunological function in burns. J of Trauma 1984; (24) 9: 118-124.
- 20.- SABA TM. FN and phagocytic host defense: influence of malnutrition. "Report of the Ross Conference on Medical Research" Published by Ross Laboratories, Columbus, Ohio, 1982; 22-37.
- 21.- SABA TM. Lung vascular permeability after reversal of FN deficiency in septic sheep. Correlation with patient studies. Ann of Surg 1983; 198: 654-662.
- 22.- RUOSLAHTI E, et al. Fibronectin: current concepts of its structure and functions. Cell Res 1981; 1: 95-128.
- 23.- SOUTHWICK S, et al. Contractile proteins in leukocyte function. Sem in Hematol 1983; 20: 305-321.
- 24.- HYNES O, et al. Relationships between FN (Lectin Protein) and actin. Cell 1978; 15: 875-886.
- 25.- LEWIS R. How are Prostaglandines and leukotrienes involved in immunological alterations. J of Trauma 1984; (24) 9 (Supp.): 125-149.
- 26.- HARLAN JM. Leukocyte-Endothelial interactions. Blood 1985; 65: 513-525.
- 27.- JANOFF A. Elastase in tissue injury. Ann Rev Med 1985; 36: 207-216.
- 28.- HOGSTROM H, BORGSTROM A, et al. Plasma fibronectin in relation to surgical trauma Skand J of Clin Lab Invest 1985; 45: 87-89.
- 29.- SCOVILL WA. Cardiovascular hemodynamics after opsonic alpha2 surface binding glycoprotein therapy in injured patients. Surgery 1979; 86: 284-293.
- 30.- SANDSTEDT S, et al. Influence of total parenteral nutrition on plasma FN in malnourished subjects with or without inflammatory response. J of Paren and Ent Nutrition 1984; 8: 493-497.
- 31.- SCOVILL WA, et al. Opsonic alpha2 surface binding glycoprotein therapy during sepsis. Ann of Surg 1978; 188: 521-529.