

## ORIGINALES

### La Fibronectina Plasmática está disminuída en los enfermos con Síndrome Tóxico

A. BLANCO QUIRÓS, C. BLANCO QUIRÓS, ANA BLANCO QUIRÓS y F. J. A. GUIASOLA

RESUMEN: En 1981 surgió en varias provincias de España una epidemia debida a la ingesta de aceite tóxico. Los enfermos mostraron síntomas respiratorios durante la fase aguda y más tarde sufrieron neuromiopatía y afectación de la piel; unos cuadros también muy característico fueron un síndrome seco y una similo-esclerodermia. Determinamos la fibronectina plasmática (FN) en 27 plasmas procedentes de 23 niños afectos de síndrome por aceite tóxico (SAT). El nivel medio ( $21 \pm 8$  mg/dl) fue inferior al del grupo control ( $26 \pm 6$  mg/dl) ( $p < 0.01$ ) y 11/27 plasmas estaban por debajo del Pc10 ( $< 17,7$  mg/dl). La FN fue más baja durante la fase crónica ( $19 \pm 8$  mg/dl) que al comienzo de la enfermedad ( $23 \pm 8$  mg/dl) y 8/13 (61,5 %) plasmas estaban disminuidos en ese momento. El síndrome seco, la esclerodermia, la afectación hepática y la neuromiopatía no influyeron sobre el descenso de la FN. Sin embargo, estaba disminuida en los enfermos con síntomas muy severos ( $p < 0.03$ ) o con caquexia ( $p < 0.05$ ). Pensamos que el descenso de la FN en SAT refleje el grado de afectación vascular y la pérdida de peso. PALABRAS CLAVE: FIBRONECTINA, SÍNDROME DE ACEITE TÓXICO, ESCLERODERMIA.

PLASMA FIBRONECTIN IN DECREASED IN TOXIC OIL SYNDROME PATIENTS. (SUMMARY): In 1981 an epidemic due to the ingestion of toxic oil arose in several regions of Spain. The patients showed respiratory symptoms during the acute phase and afterwards they suffered neuromyopathy and skin disturbs. A sicca syndrome and a scleroderma-like lesions were very characteristics in these patients. We measured the fibronectin (FN) in 27 plasmas from 23 children with toxic oil syndrome (TOS). The mean value ( $21 \pm 8$  mg/dl) was lower than in the control group ( $26 \pm 6$  mg/dl) ( $p < 0.01$ ) and 11/27 plasmas were bellow the Pc10 ( $< 17.7$  mg/dl). The FN was lower at the chronic phase ( $19 \pm 8$  mg/dl) than at the onset of the illness ( $23 \pm 8$  mg/dl) and 8/13 (61,5 %) plasmas had low levels. The sica syndrome, the scleroderma, the liver involvement and the neuromyopathy do not influenced the FN decrease. Nevertheless, it was decreased in patients with very severe symptoms ( $p < 0.03$ ) or with caquexia ( $p < 0.05$ ). We think that the low levels of plasma FN reflect the degree of vascular damage in the TOS and the very severe subnutrition. KEY WORDS: FIBRONECTIN, TOXIC OIL SYNDROME, SCLERODERMA.

#### INTRODUCCIÓN

En la primavera del año 1981 surgió bruscamente en España una epidemia de origen desconocido, comenzó en Torrejón

de Ardoz y se extendió a lo largo de determinadas provincias, principalmente en ambas Castillas y Andalucía. La alteración tenía con frecuencia una incidencia familiar, lo que hizo pensar en un principio

que estuviera causada por un agente infeccioso, quizás el *Mycoplasma pneumoniae*, motivo por el que fue primero denominada Neumonía Atípica. Transcurridas varias semanas se descubrió que el proceso estaba en relación con la ingestión de aceite vendido a granel y que había sido inadecuadamente procesado (1).

Un año más tarde ya se habían contabilizado más de 20.000 enfermos, con una mortalidad superior al 1,6 % (2, 3), cifras que desgraciadamente todavía se quedaban cortas.

En la fase aguda de la enfermedad, la mayoría de los enfermos mostraban una neumopatía, casi siempre acompañada de afectación pleural, hipertermia constante pero con un patrón variable, malestar general y dolor de cabeza. En los días siguientes, coincidiendo con un descenso de la fiebre y de los síntomas generales aparecía un exantema maculopapuloso acompañado de prurito, debilidad muscular y mialgias que en casos graves llevaba a la impotencia funcional e invalidez (4, 5).

En la fase de cronicidad, la enfermedad se caracterizó por la presencia de un síndrome similar a la esclerodermia, con lesiones en la piel y caída del cabello, fenómeno de Raynaud, sequedad de las mucosas con síndrome seco y disfagia (6). En esta fase había una gran pérdida de peso, con disminución de la masa muscular y debilidad extrema, que obligaba al uso de silla de ruedas.

Una consecuencia de la afectación pulmonar en la fase aguda fue una hipertensión pulmonar secular con grave repercusión hemodinámica y cardiológica (7, 8). Otra manifestación muy característica y que motivó bastantes publicaciones fue la fascitis eosinofílica (9, 10, 11).

Los hallazgos analíticos fueron siempre menos expresivos que la semiología clíni-

ca, no apareciendo anticuerpos frente a ningún tipo de germen y las alteraciones bioquímicas eran pobres o inconstantes. El dato más habitual fue una intensa eosinofilia, casi siempre acompañada de elevación de la cifra de IgE. Sin embargo no se comprobaban sensibilizaciones específicas frente a ningún tipo de alérgenos investigado en pruebas cutáneas o en RAST (12, 13). En los enfermos gravemente afectados se podía encontrar una pobre respuesta linfocitaria a los mitógenos y escasa síntesis de anticuerpos (14). La mayoría de los autores hallaron también fenómenos autoinmunes en la fase de cronicidad (15, 16), aunque el fenómeno autoinmune no resultaba probado para otros (14).

La evolución fue muy variable, falleciendo muchos enfermos en esta fase de la enfermedad, especialmente entre las personas de edad avanzada. En otros casos se produjo la curación completa o con mínimas secuelas. Sin embargo un número muy importante de casos continuó enfermo, incluso a los 10 años del comienzo de la enfermedad, pero presentando cuadros clínicos bastante diferentes de los que se hicieron patentes en la fase aguda de la enfermedad.

#### PACIENTES

Se determinó la fibronectina en 27 plasmas pertenecientes a 23 enfermos afectados de Síndrome Tóxico debido a la ingesta de aceite adulterado. La edad media de los pacientes fue de 11,3 años con un rango que osciló entre los 3 y los 20. En 4 pacientes estudiados en la fase aguda se pudo repetir la determinación posteriormente, durante el período de cronicidad. En algún caso se incluyeron varios miembros de la misma familia.

En total, 14 casos fueron estudiados durante la fase aguda, al comienzo de la

enfermedad y en los 13 restantes la determinación de la fibronectina fue llevada a cabo durante la fase de estado, entre 3 y 5 años más tarde.

El diagnóstico de todos los enfermos incluidos en el estudio habían sido aceptado por la Comisión del Síndrome Tóxico y todos ellos tenían formas de intensidad moderada o grave.

#### *Características clínicas*

En el momento de revisar los datos no aparecieron las historias de dos casos (n.º 8 y 18) de los que no hay detalles clínicos. En 10/23 enfermos la gravedad de las manifestaciones fue extraordinariamente intensa, pero también fue moderada o grave en todos los restantes. La neumonía atípica la presentaron 17/21 y fue muy intensa en el caso n.º 2 que precisó ser asistido en la UVI a causa de una insuficiencia respiratoria. Los dolores musculares intensos o neuromiopatía, de mayor o menor intensidad ocurrió en 15/21; el síndrome seco y/o esclerodermia en 13/21 y la afectación hepática 9/21, 3 de los cuales sufrían una auténtica hepatitis tóxica documentada analítica e histológicamente. Aunque la mayoría presentaron una pérdida ponderal, en 7 casos la delgadez era extrema, con pérdidas que oscilaron entre el 15-40 % del peso y figuran catalogados de caquexia. Varios casos tenían alteraciones hormonales, especialmente de la insulina y de la FSH-LH.

La evolución dependió mucho de la intensidad de las manifestaciones y fue buena en 6 enfermos que estaban sin manifestaciones clínicas a los 4-5 años del comienzo. La consideramos regular en 7 que continuaban teniendo síntomas leves, generalmente subjetivos, que no precisaban tratamiento, y mala en otros 7 que continuaban con rehabilitación, o cual-

quier otro tipo de alimentación o asistencia especial (Tabla I).

#### MÉTODOS

*Determinación de fibronectina.* Se realizó de acuerdo a la sistemática que ya fue publicada en anteriores artículos. Se midió por la técnica de electroinmunodifusión (EID) originariamente descrita por Laurell (15); para ello utilizamos un antisuero anti-FN humana comercial, obtenido en oveja (Serotec) que presenta una concentración de 500 mg de anticuerpo/l. y que además lleva incorporado 0,1 % de azida sódica y 0,01 % de tiomersal. Sirvieron de patrones de FN los de la misma casa a las diluciones de 25; 12,5; 6,25 y 3,12 mg/dl. Se realizaron varios ensayos previos hasta comprobar que las condiciones óptimas se lograban con 65 µl de anticuerpo para 7,5 ml de agarosa (0.86 % v.v.) y con los plasmas de las muestras diluidos 1/3. Estas diluciones se hicieron en buffer veronal pH 8.6 inmediatamente antes de la prueba. El coeficiente de variabilidad interensayo fue de 13,7 %.

Las placas se prepararon al 1 % en buffer veronal, fundiéndose la agarosa a 56°C, añadiendo el anticuerpo y derramándola sobre portas de cristal 70 × 100 mm situado en una superficie nivelada horizontalmente. Se dejaron enfriar en nevera a 5°C durante 1-2 horas. Luego se tallaron los pocillos del tamaño adecuado para la aplicación de 4 µl de las muestras. Una vez colocados los controles y las muestras, se pusieron las placas en la cubeta de electroforesis aplicándose una corriente de 40 v. durante 18 horas.

Las placas se lavaron 24-36 h. en suero salino para eliminar las proteínas no precipitadas. Generalmente los precipitados eran directamente visibles, pero se tiñeron

TABLA I. MANIFESTACIONES CLÍNICAS PRESENTADAS POR LOS ENFERMOS CON SÍNDROME TÓXICO INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

n.º	Caso	Edad Inicio	Gravedad	Neum. Atípica	S. seco Escler.	Dermopatías	Neuromiopatía o mialgia	Hepatomegalia	Otros síntomas	Evolución
1	A.L.A.	6		SI	NO	No	SI			
2	B.C.G.	4	(+ + +)	SI	NO	Eritema facial	NO	SI	Anemia. Insuf. Respiratoria: UVI. Shock.	Regular
3	C.T.J.	9	(+ + +)	SI	SI	Hiperpigmentación	NO	NO	Astenia. Alopecia	Buena
4	C.T.G.	6	(+ + +)	SI	SI	Hipopigmentación	NO	SI	Caquexia. Trombosis de cava. HT portal	Regular
5	C.A.	15		SI	NO	Hiperpigmentación	NO	SI	Alopecia. Alt endocrinas.	Buena
6	F.S.M.	9		SI	SI	Hiperpigmentación. Prurito Infiltración dérmica	SI	NO	Alopecia. H.T. pulmonar	Regular
7	F.Y.	11		NO	SI	Eritema palmar Hiperpigmentación	SI	NO	Alopecia	Buena
8	G.M.R.	5								
9	H.A.C.	7		NO	NO	Hiperpigmentación. Atl. troficas	SI	NO	Impotencia funcional en manos	Regular
10	J.C.	14	(+ + +)	SI	SI	Exantema, hiperpigmentación	SI	SI	Alopecia	Mala
11	L.Y.	10		SI	NO	Exantema. Prurito. Pigmentación	SI	Hepatitis		Regular
12	M.M.	8		SI	NO	Exantema. Prurito.	SI	SI		Buena
13	M.M.	9	(+ + +)	SI	SI	Exantema. Prurito.	SI	Hepatitis	Caquexia. Alt. endocrinas	Mala
14	M.F.	11	(+ + +)	NO	SI	Hiperpigmentación	SI	Hepatitis	Invalidez. Caquexia. Infarto cerebral	Regular
15	M.J.	15	(+ + +)	NO	SI	Exantema. Prurito.	SI	NO	Invalidez. Alopecia. Caquexia	Mala
16	N.C.	7		SI	NO	NO	NO	NO		Buena
17	O.E.	5		SI	SI	Exantema. Hiperpigmentación	SI	NO	Alt endocrinas. Caquexia	Regular
18	R.C.	3								
19	R.H.	6		SI	NO	Exantema. Prurito.	NO	SI		Buena
20	R.P.	12		SI	SI	Exantema. Hiperpigmentación	SI	NO	Caquexia. Alt. endocrinas. Edemas	Mala
21	R.D.	10	(+ + +)	SI	SI	Hiperpigmentación	SI	NO	Alt. endocrinas	Mala
22	R.L.	15	(+ + +)	SI	SI	Exantema. Hiperpigmentación	SI	NO	Hipotiroidismo. Infarto cerebral	Mala
23	R.T.	11	(+ + +)	SI	SI	Exantema. Hiperpigmentación	SI	NO	Caquexia.	Mala

\* Evolución: Buena (asintomáticos a los 5 años); Regular (tienen algún síntoma leve); Mala (siguen con rehabilitación o terapéutica).

para medirlos con más exactitud y poder conservarlos, con azul coomasia.

Se midió la longitud de los «rockets» y con los datos de los patrones se construyó una línea recta en papel logarítmico. Las longitudes de las muestras se llevaron a esa gráfica y por interpolación se obtuvo el valor en mg/dl que era multiplicado por el factor de dilución ( $\times 3$ ).

#### *Estudio estadístico*

Para valorar las diferencias estadísticas entre dos grupos se utilizó el test de Mann-Whitney para muestras no apareadas y de distribución no paramétricas.

#### RESULTADOS

El nivel medio de fibronectina plasmática en los enfermos afectados de Síndrome Tóxico fue de  $21,2 \pm 8,7$  mg/dl. Comparado al grupo de los controles normales ( $26 \pm 6$  mg/dl), la cifra resultó estar muy significativamente disminuida, lo mismo cuando utilizamos test de estudio paramétrico como la t de Student ( $p: 0.009$ ) como si aplicáramos pruebas para muestras no paramétricas, como el test de Mann-Whitney ( $p < 0.01$ ). Por otra parte encontramos que 11/27 plasmas presentaban valores por debajo del Pc10 del grupo de 62 plasmas normales; límite que quedó finalmente establecido en 17,7 mg/dl (Tabla II).

Encontramos alguna diferencia al dividir el grupo de enfermos de acuerdo al criterio de que las determinaciones estuvieran realizadas en el mismo momento del inicio de la enfermedad o posteriormente, a lo largo de la fase de cronicidad. La cifra media al inicio fue de  $23,0 \pm 8,9$  mg/dl y mas baja  $19,3 \pm 8,4$  en la fase posterior ( $p < 0.05$ ). El número de casos que tenían valores de fibronectina descendidos

fue también mayor en la fase de cronicidad ( $8/13 = 61,5 \%$ ) que lo había sido en la fase aguda ( $3/14 = 21,4 \%$ ).

TABLA II. FIBRONECTINA PLASMÁTICA

	CASO	F.N. INICIO	F.N. EVOLUCIÓN
1	A.L.A.	21,3	
2	B.C.G.		8,7
3	C.T.J.		27,5
4	C.T.G.	8,8	29,3
5	C.A.	39,0	
6	F.S.M.		25,6
7	F.Y.	25,2	
8	G.M.R.	25,2	
9	H.A.C.		30,9
10	J.C.	18,4	31,0
11	L.Y.	41,2	
12	M.M.	16,7	
13	M.M.		15,6
14	M.F.		13,2
15	M.J.		8,6
16	N.C.	28,7	
17	O.M.		17,2
18	R.C.	17,9	
19	R.H.	20,5	
20	R.P.	23,0	
21	R.D.	12,5	16,5
22	R.L.	24,1	16,3
23	R.T.		10,8
	<b>Media</b>	<b>23,0</b>	<b>19,3</b>
	<b>Desv. St.</b>	<b><math>\pm 8,9</math></b>	<b><math>\pm 8,4</math></b>
	<b>Casos &lt; Pc10</b>	<b>3/14</b>	<b>8/13</b>

Fue imposible relacionar los valores descendidos de fibronectina con ninguna de las alteraciones clínicas más características, como pudieran ser el síndrome seco y/o esclerodermia; la afectación hepática en mayor o menor grado o las neuromiopatías. Por el contrario, el descenso fue significativo entre los casos que presentaban caquexia ( $p < 0.05$ ) y entre los que se catalogaron como de intensidad muy grave ( $p < 0.03$ ) (Tabla III).

TABLA III. FIBRONECTINA SEGÚN CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Situación Clínica	F.N. (mg/dl)	Diferencia
Fase inicial	23,0±8,9	
Fase de cronicidad	19,3±8,4	p<0.05
Casos muy graves	17,2±7,8	
Casos normales	25,7±7,7	p<0.03
Enfermos con caquexia	16,6±6,9	
Enfermos sin caquexia	23,9±8,7	p<0.05
Con esclerodermia y/o s. seco	21,5±8,0	
Sin esclerodermia ni s. seco	20,6±10,7	N.S.
Con afectación hepática	22,0±11,4	
Sin afectación hepática	20,7±6,6	N.S.
Grupo completo	21,2±8,7	

## DISCUSIÓN

Los estudios epidemiológicos realizados acerca del Síndrome Tóxico llevaron a la certeza de que la enfermedad fue producida por una intoxicación alimenticia, debida a la ingestión de aceite tóxico, no apto para el consumo humano, que había sido modificado de forma fraudulenta (1). Exactamente el factor tóxico del aceite que desencadenó la enfermedad no se sabe. Se citaron compuestos como anilidas, radicales libres, derivados del ac. araquidónico, hidrocarburos halogenados, etc. (18). En el aceite adulterado apareció un índice de peróxidos muy superior al límite permitido para el consumo humano. Era muy rico en linoleico y carecía de antioxidantes, como la vitamina E (19). Se pensó que la ingestión del aceite supusiera una sobrecarga de radicales libres, que ocasionaría una peroxidación lipídica generalizada a nivel endotelial (20). En base a esta hipótesis se llevaron a cabo ensayos terapéuticos con superóxido-dismutasa y otros distintos fármacos antioxidantes como cis-

teina y vitamina E, pero los resultados fueron inconstantes (21).

La publicación de la epidemia del Síndrome Tóxico en España sirvió para conocer otras intoxicaciones por aceite ocurridas en 1968 Japón, donde se afectaron más de 13.000 personas y en Taiwan en 1979 (20). Estas intoxicaciones fueron debidas a bifenilos policlorados, pero la sintomatología clínica descrita en aquellos casos no era muy coincidente.

Las alteraciones no pudieron ser reproducidas de forma experimental en ningún tipo de animales. Por otra parte existió siempre la constancia de que dentro de las mismas familias, unos individuos enfermaron y otros no, habiendo ingerido el mismo aceite y compartido exactamente las mismas comidas. Estas razones sugieren que hay algún tipo de predisposición o de característica individual, quizás inmunológica, que provoca la enfermedad en unos casos y en otros no. Esta predisposición se relacionó con determinados antígenos HLA (21) y con la posibilidad

de una patogenia de carácter autoinmune (16, 24, 25).

La lesión histológica mas característica y que fue observada en prácticamente todos los órganos afectados fue una vasculitis que afectaba preferentemente a la íntima y que no tenía carácter necrotizante (26). La patología básica está constituida por lesiones proliferativas de carácter obliterante del endotelio vascular, con macrófagos espumosos en la íntima, infiltrados perivascuales y/o de la misma pared y fibrosis a distintos niveles (1, 18). Sin embargo estas lesiones vasculares no se hallaron en las glándulas salivares de los casos con síndrome seco, en los que había un constante infiltrado de linfocitos T (UCLH-1) similares a los linfocitos intraepiteliales del intestino, que es sabido tienen un carácter citotóxico (25). Estos datos apoyan que determinadas alteraciones, como el escleroderma y el síndrome seco, tengan una etiología diferente, de carácter autoinmune (25).

López Fernández y col. (27) demostraron en 1989 en 115 enfermos de Síndrome Tóxico unos títulos elevados de factor VIII y de factor con Willebrand, tanto medido antigénicamente como a través de agregación a la ristocetina. Esta elevación se correlacionaba significativamente con las lesiones de escleroderma, el síndrome seco y el fenómeno de Raynaud. Por el contrario no ocurría en aquellos enfermos que presentaban otra distinta sintomatología, p. ej. afectación respiratoria o neuromuscular. Los autores creen que el incremento de estos factores sea un reflejo de la agresión vascular generalizada.

En un estudio de parecidas características, Vergara y col. (28) hallaron que la síntesis de prostaciclina (PGI) *in vitro*, tras estímulos con factor plasmático estimulador de la prostaciclina (PSPF) procedentes de enfermos de Síndrome Tóxico estaba

disminuido ( $p < 0.001$ ) en la fase aguda de la enfermedad y 29/29 enfermos tenían cifras debajo del límite inferior. Sin embargo la respuesta se incrementaba en la fase de cronicidad y alcanzaba los valores normales en todos los casos, salvo en 3. Los autores suponen que en estos enfermos el daño vascular provocado por las anilinas ocasiona una síntesis disminuida de la PGI Y que el PSPF podría ser normal o incluso elevado, pero no poder funcionar al estar bloqueado por la gran cantidad de peróxidos y radicales libres.

Tanto en el caso de los factores de la coagulación, como de la PGI, que son liberados por los vasos la dinámica es parecida. Ante determinados estímulos se provoca un aumento de la síntesis, cuando estos estímulos son repetidos, o el endotelio sufre una daño exagerado, la capacidad de respuesta se agota y a consecuencia de ellos los niveles plasmáticos del factor disminuyen.

La situación de la fibronectina puede tener algo en común con la del factor VIII o la PGI. Sin embargo el endotelio vascular no es su única fuente y puede ser sintetizado en otros lugares, especialmente en el hígado (29), aunque también en el glomérulo (30). Por consiguiente la dinámica de la respuesta resulta algo más compleja de interpretar, ya que los demás tejidos pueden compensar el fallo vascular. En el Síndrome Tóxico las lesiones hepáticas, con mayor o menor intensidad, están presentes en un 25 % de los enfermos (18, 31), por lo que dicha compensación puede quedar muy comprometida.

En los modelos experimentales de inflamación crónica, así como en el LES murino, la fibronectina plasmática aumenta (32, 33). En el hombre también hay cifras altas en el LES y en la artritis reumatoide (34, 35). Por ello cabría esperar que el Síndrome tóxico, enfermedad crónica y

tan similar a la esclerodermia, hubiera una elevación de la fibronectina, pero no sucedió así. Tampoco la disminución demostrada por nosotros se relacionaba con la esclerodermia y el síndrome seco, como ocurría con el factor VIII (27).

Para explicar el descenso de fibronectina plasmática en el Síndrome Tóxico hay varias posibilidades. Una de las posibles explicaciones sería el descenso en la producción, debido al gran daño vascular y hepático presente en estos enfermos. Ya eran conocidas tasas disminuidas en la cirrosis hepática (36), en el síndrome de Reye (37), también está descendida la fibronectina en una enfermedad con lesiones vasculares como es el síndrome de Kawasaki (38). Sin embargo no pudimos demostrar que la fibronectina estuviera más baja en los enfermos de nuestro estudio que tenían hepatitis tóxica.

Otra posible explicación para el descenso es un aumento del consumo. Es el mecanismo que ocurre en la CID y en determinados estados tromboticos (39, 40). Los enfermos de Síndrome Tóxico tienen tendencia a trombosis y al menos 3 de los pacientes sufrieron graves problemas: trombosis mesentérica y cerebral, no pu-

diendo descartarse que hubiera habido alteraciones menores desapercibidas en el contexto clínico. Sin embargo la fibrina no es el único ligando y la fibronectina plasmática puede consumirse al fijarse a otras moléculas plasmáticas, entre las que están proteoglicanos, colágeno y otras moléculas, que pudieran estar presentes en la circulación sanguínea de unos enfermos tan complejos como estos y que recibieron sustancias extrañas tóxicas.

Finalmente, como ocurre con otras proteínas plasmáticas, también se describió un descenso de la fibronectina en los estados de subnutrición (41), lo que estaba presente y en la gran mayor parte de los enfermos y en algunos de forma muy intensa con pérdidas superiores al 15 % del peso corporal y que llegó a ser del 40 % en un enfermo.

El descenso de fibronectina plasmática es coincidente en los enfermos subnutridos y en los casos clasificados muy graves. Ciertamente son dos criterios sobrepuestos y las observaciones de que disponemos resultan insuficientes para definir cuál de ellos es el principal causante, si la intensidad del daño vascular o la pérdida de peso.

#### BIBLIOGRAFIA

1. TABUENCA, J. M.: *Toxic Allergic syndrome caused by the ingestion of rapeseed oil denatured with aniline*. Lancet 1981; II: 567-568.
2. JENICEK, M.; BERRAONDO, I.: *Síndrome tóxico epidémico. Evaluación desde el punto de vista de la epidemiología clínica*. Rev. Clin. Esp. 1985; 177: 99-103.
3. CATALA, F. J.; MATA, J. M. S.: *Epidemiología del Síndrome Tóxico*. Symposium Nacional Síndrome Tóxico, Madrid 11-12 junio 1982, pp. 143-167.
4. KILBOUME, E. M.; RIGAU PÉREZ, J. G.; HEATH, C. W.; ZACK, M. M.; FALK, H.; MARTÍN MARCOS, M.; de CARLOS, A.: *Clinical epidemiology of toxic-oil syndrome: Manifestations of a New illness*. N. Engl. J. Med. 1983; 309: 1.408-1.414.
5. CENTER FOR DISEASE CONTROL: *International notes: Atypical pneumoniae in Spain*. Morb. Mortal. Weekly Res 1981; 30: 436-438.
6. OLMEDO GARZÓN, F. J.; ZEA MENDOZA, A. C.; ALONSO RUIZ, A. y col.: *Intoxicación epidémica por aceite adulterado: Una nueva forma de síndrome esclerodiforme*. Med. Clin. 1982; 79: 1-8.
7. GARCÍA DORADO, D.; MILLER, D. D.; GARCÍA, E. J. y col.: *An epidemic of pulmonary hypertension after toxic rapeseed oil ingestion in*

- Spain J. Am. Coll. Cardiol. 1983; 1: 1.216-1.222.
8. FERNÁNDEZ SEGOVIANO, P.; ESTEBAN, A.; MARTÍNEZ CABRUJA, R.: *Pulmonar vascular lesions in the toxic oil syndrome in Spain*. Thorax 1983; 38: 724-729.
  9. MILLER, D. D.; CHAITMAN, B. R.: *Toxic-oil syndrome*. N. Engl. J. Med. 1984; 310: 1260-1261.
  10. DÍAZ PÉREZ, J. L.; ZUBIZARRETA, J.; GARDEAZABAL, J.; GODOY, J.: *Fascitis eosinofílica familiar inducida por aceite tóxico*. Med. Cutan Iberolat. 1988; 16: 51-58.
  11. RICO, H.; HERNÁNDEZ, E. R.; TORRUBIANO, J.; NÚÑEZ, M.; HIGUERAS, J. C.: *Fascitis difusa como complicación del síndrome tóxico*. Arch. Fac. Med. 1985; 43: 347-349.
  12. TOXIC EPIDEMIC SYNDROME GROUP: *Toxic epidemic syndrome in Spain 1981*. Lancet 1982; II: 697-702.
  13. BROSTOFF, J.; BLANCA, M.; BOULTON, P.; SERRANO, S.: *Absence of specific IgE antibodies in toxic oil Syndrome*. Lancet 1982; I: 277.
  14. CAMPOS FERRER, A.; OTEO OCHOA, L. A.; ALFONSO VALDIVIESO, M.; DE LA CRUZ RÍOS, J. L.; ALVAREZ, R.: *Estudio inmunológico de pacientes afectados de enfermedad por aceite tóxico*. Med. Clin. 1984; 83: 236-238.
  15. RODRÍGUEZ DE LA SERNA, A.: *Síndrome del aceite tóxico y autoinmunidad*. Med. Clin. 1985; 84: 60.
  16. SAN SEGUNDO, D.; ORTIZ SANZ, V.: *Síndrome del aceite tóxico y autoinmunidad*. Med. Clin. 1985; 85; 37.
  17. LAURELL, C. B.: *Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies*. Anal. Biochem 1966; 15: 45-52.
  18. SOLÍS-HERRUZO, J. A.; CASTELLANO, G.; COLINA, F. y col.: *Hepatic injury in the toxic epidemic syndrome caused by ingestion of adulterated cooking oil (Spain 1981)*. Hepatology 1984; 4: 131-139.
  19. VIOQUE, A.; GELPI, E.: *Contribución del programa del CSIC al estudio de la Etiología y patogenia del síndrome tóxico*. Symposium Nacional Síndrome Tóxico, Madrid 11-12 junio 1982, pp. 514-533.
  20. DEL VALLE GUTIÉRREZ, F. J.; RODRÍGUEZ NORIEGA, A.; LÓPEZ ENCUESTRA, A.; GÓMEZ REINO, J.; MARTÍN ESCRIBANO, P.; SOLÍS HERRUZO, J. A.: *Radicales libres; Hipótesis patogenia explicativa del Síndrome Tóxico*. Symposium Nacional Síndrome Tóxico, Madrid 11-12 junio 1982, pp. 557-564.
  21. RUIZ TORRES, A.; IZAGUIRRE, J.; CORDERO, E.; GARCÍA MÉNDEZ, J. A.; RUIZ AYUSO, F.: *Utilización de la D-Penicilamina en el Síndrome Tóxico*. Symposium Nacional Síndrome Tóxico, Madrid 11-12 junio 1982, pp. 616-618.
  22. KAWANE, H.; SOEJIMA, R.: *Toxic oil syndrome*. N. Engl. J. Med. 1984; 310: 1.261.
  23. VICARIO, J. L.; SERRANO RÍOS, M.; SAN ANDRÉS, F.; ARNAIZ, A.: *HLA-DR3, DR4 Increase in chronic stage of spanish oil disease*. Lancet 1982; I: 276.
  24. LAHOZ, C.; TRICAS, L.; VELA, C.; LAUZURIGA, P.; GURBINDO, C.; GARCÍA, R.: *Hiper IgE, eosinophilia and immunological hyper-activity due to ingestion of adulterated rapessed oil (toxic oil Syndrome)*. Eur. J. Resp. Dis. 1983; supl. 126; 64: 415-418.
  25. OLIVA ALDAMIZ, H.; AGUILERA TAPIA, B.; SEGURA PEZO, G.; RIVAS MANGA, C.: *Patología de la glándula salival labial en el síndrome por aceite tóxico adulterado en España: Una forma de síndrome de Sjogren secundario*. Med. Clin. 1988; 182: 71-78.
  26. MARTÍNEZ TELLO, F. J.; NAVAS PLACIOS, L. L.; RICOY, J. R.; GIL MARTÍN, R.; CONDE, J. M.; COLINA RUIZ, F.; TÉLLEZ, T.; CABELLO, A.; MADERO, S.: *Pathology of a new toxic syndrome caused by the ingestion of adulterated oil in Spain*. Virchows Arch. Pathol. Anat. 1982; 397: 261-285.
  27. LÓPEZ FERNÁNDEZ, M. F.; LÓPEZ BERGES, C.; FERMOSE, J.; MARTÍN PASCUAL, A.; SÁNCHEZ HERNÁNDEZ, J. J.; LÓPEZ BORRASCA, A.; BAILLE, J.: *High levels of plasma FVIII and vWF in the toxic epidemic syndrome patients*. Thromb Haemost 1989; 62: 690-693.
  28. VERGARA, M.; ALVAREZ GUIASOLA, J.; BLANCO, ALFREDO; BLANCO, ANA: *Estudio del factor plasmático estimulante de la prostaciclina en la infancia. Su repercusión en la patología trombótica y vascular*. Premios Ordesa 1987 a la Investigación Pediátrica. Ordesa 1988; pp. 17-47.
  29. OUAISSI, M. A.; CAPRON, A.: *Fibronectines: Structures et fonctions*. Ann. Inst. Pateur Immunol 1985; 136 C: 169-185.
  30. SCHENA, F. P.; PERTOSA, G.: *Fibronectin and the kidney*. Nephron 1988; 48: 177-182.
  31. SOLÍS-HERRUZO, J. A.; CASTELLANOS, G.; COLINA, F.; MORILLAS, J. D.; MUÑOZ, M. T.; DÍAZ RUBIO, C.: *Hepatopatía en el síndrome tóxico por consumo de aceite adulterado en el área de Madrid 1981*. Gastroenterol Hepatol 1982; 5: 113-124.
  32. SCOTT, D. L.; ROBINSON, M. W.; YOSHINO, S.: *Fibronectin in Chronic inflammation: Studies using the rat air pouch model of chronic allergic inflammation*. Br. J. Exp. Path. 1985; 66: 519-523.
  33. CONNOLLY, K.; STECHER, V. J.; KAPLAN, J. E.; MIELENS, Z.; ROSTAMI, H. J.; SAELENS, J. K.:

- The effect of anti-inflammatory drugs on plasma fibronectin.* J. Rheumatol 1985; 12: 758-762.
34. CARSONS, S.; PARENTI, D.; LAVIETES, B.; DIAMOND, H. S.; SINGER, A.; BOXER, M.: *Plasma fibronectin in systemic lupus erythematosus: Relationship to clinical activity, dna binding and acute phase proteins.* J. Rheumatol 1985; 12: 1.088-1.092.
  35. SCOTT, D. L.; FARR, M.; CROCKSON, A. P.; WALTON, K. W.: *Synovial fluid and plasma fibronectin levels in rheumatoid arthritis.* Clin. Sci. 1981; 62: 71-76.
  36. RODRÍGUEZ BUENO, S.; ORDI, J.; VILARDELL, M.; VICENTE, P.; GARCÍA-BRAGADO, F.; BOSCH, J.; VILLAR, M.; ALIJOTAS, J.: *Tasa de fibronectina plasmática en pacientes con cirrosis hepática. Su relación con el factor V coagulante.* Med. Clin. 1985; 85: 746-748.
  37. YODER, M. C.; GERDES, J.; HUMMELER, K.; DOUGLAS, S. D.; POLIN, R. A.: *Plasma fibronectin deficiency in reye syndrome.* J. Pediatr. 1984; 105: 436-438.
  38. SHIMUZI, S.; KURATSUJI, T.; OJIMA, T.; TAKAHASHI, E.: *Plasma fibronectin concentrations in mucocutaneous lymph node syndrome.* Arch Dis. Child. 1986; 61: 72-74.
  39. GOUEMAND, M.: *La fibronectine plasmatique.* Rev. Franc. Trans. Immuno Hematol 1983; 26: 279-298.
  40. AHIGREN, T.; BERGHEM, L.; JARSTRAND, C.; LINDQUIST, L.: *Plasma fibronectin is initially decreased during septicemia.* Scand J. Infect Dis. 1985; 17: 107-112.
  41. YODER, M. C.; ANDERSON, D. C.; GOPALAKRISHNA, G. S.; DOUGLAS, S. D.; POLIN, R. A.: *Comparison of serum fibronectin, prealbumin and albumin concentrations during nutritional repletion in protein-calorie malnourished infants.* J. Pediatr. Gastroenterol Nutr. 1987; 6: 84-88.

*Petición de Separatas:*

Dr. ALFREDO BLANCO QUIRÓS  
 Cátedra de Pediatría  
 Facultad de Medicina.  
 C/ Ramón y Cajal, 5  
 47005 VALLADOLID