

REVISION

Importancia de la fibronectina en Pediatría

A. BLANCO, P. SOLÍS y A. PONCE

RESUMEN: La fibronectina (FN) es una glicoproteína que está presente en forma insoluble en superficies celulares, membranas basales y tejido conectivo, y en forma soluble en los líquidos extracelulares. Recientemente es motivo de gran atención en las publicaciones médicas. La FN participa en fenómenos de adhesión de varias células y moléculas. Tiene funciones en la curación de la heridas, coagulación, opsonización y fagocitosis. Los niveles de FN están disminuidos en los traumatismos, quemaduras, cirugía, insuficiencia hepática o renal y en las sepsis; y está aumentada en varias clases de tumores y en enfermedades vasculares. Se discute si la terapéutica con FN puede mejorar el pronóstico de algunas enfermedades, principalmente infecciones graves, por medio de su participación en los mecanismos de fagocitosis. **PALABRAS CLAVE:** FIBRONECTINA. SEPSIS. OPSONIZACIÓN. CID.

VALUE OF FIBRONECTIN IN PEDIATRICS (SUMMARY): The fibronectin (FN) is a glycoprotein that are present, as an insoluble form, on many surfaces cells, basement membranes, connective tissues and, as a soluble form, on extracellular fluids. Recently, it has been reason for attention in medical publications. FN interacts in binding phenomena with several molecules and cells. It has functions in healing of wounds, clotting, opsonization and phagocytosis. FN levels are decreased in trauma, burns surgery, hepatic and renal failure and sepsis; and increased in several tumors and vascular diseases. It is discussed whether FN therapy can improve the prognosis of some diseases, mainly severe infections, by means of its participation on phagocytosis mechanisms. **KEY WORDS:** FIBRONECTIN. SEPSIS. OPSONIZATION. DIC.

La fibronectina (FN) es conocida desde hace tiempo, aunque con otros nombres, como el de «globulina insoluble en frío». En un principio se pensó que formaba parte de la fibrina, hasta que se le observó una entidad independiente. Recientemente ha sido motivo de atención en numerosas especialidades médicas.

CARACTERÍSTICAS DE LA FN

Propiedades bioquímicas. Es una glicoproteína de peso molecular 440.000 D

que se encuentra en forma insoluble en la superficie de las células y en el tejido conectivo, y soluble en el plasma y otros líquidos corporales. En los tejidos se sitúa en las membranas basales, siguiendo la distribución de las fibras de reticulina y puede ser estudiada por inmunofluorescencia (1). La mayor parte de la FN plasmática está compuesta por dos cadenas casi similares que pueden ser hidrolizadas por enzimas proteolíticas (1).

Propiedades biológicas. Aunque sus funciones biológicas no se conocen con

exactitud (2), se sabe que la FN puede unirse a un elevado número de moléculas polianiónicas y células (3). Interacciona con la fibrina, el colágeno, la actina, la heparina, diversas bacterias, macrófagos, ADN, polinucleares, crioglobulinas, glucosaminglucanos, fracción C1q del complemento y probablemente con los inmuno-complejos circulantes (4). Sin embargo no se limita a intervenir como un simple adherente entre célula y sustrato, sino que juega un papel dinámico.

La principal función que se le atribuye es su capacidad para actuar como liganado a través de dominios específicos (3). Se cita su intervención en la conformación y emigración orgánica durante la embriogénesis; la organización del citoesqueleto; la facilitación de la adhesión de numerosas células como plaquetas o monocitos; la opsonización y la fagocitosis; la unión de plaquetas y fibrina en los fenómenos de coagulación y trombosis (3, 5). Incluso se especula con la importante posibilidad de que tenga un papel en la oncogénesis (6). Todavía está sin aclarar si el déficit de FN en la superficie de las células facilita su transformación tumoral y si la FN influye en la capacidad metasizante (3).

Un 20 % de los linfocitos B tienen FN en su superficie, pero disminuye en las células leucémicas. Sin embargo, no la muestran los linfocitos T (7), por el contrario, estas células se diseminan y adhieren a superficies que contengan FN. Estas propiedades se incrementan en linfocitos activados con mitógenos (8).

Participa en la cicatrización de las heridas, posiblemente facilitando la adhesión y migración de los queratinocitos (9, 10). En un individuo con déficit congénito heterocigoto para la FN se vio que el único padecimiento que presentaba eran cicatrices queloides (11) (Tabla I).

TABLA I. ALGUNAS FUNCIONES DE LA FIBRONECTINA

Inducir la emigración celular en la embriogénesis.
Actuar como una opsonina.
Facilitar la adhesión célula-célula.
Facilitar la adhesión célula-sustrato.
Unir la fibrina o colágeno a macrófagos y plaquetas.
Mediar la retracción del coágulo.
Promover la adhesión de las plaquetas al colágeno.
Facilitar la curación de las heridas.
Participa en la oncogénesis y metastatización (?).
Participa en mecanismos infectivos (?).

Participación de la FN en la fagocitosis.
Actúa como una opsonina, pero se comporta a través de diferentes sistemas. En los primeros experimentos se demostró su actividad inespecífica, facilitando la fagocitosis de fragmentos celulares, látex, cuerpos inertes y restos bacterianos, rodeados de gelatina, luego se vio que también reconoce y opsoniza materiales naturales no tratados con gelatina (12). Así, también se comprobó su función específica, pues mejoraba la fagocitosis de estreptococos B, pero sólo cuando previamente habían sido incubados con anticuerpos anti-estreptococo (13). Incrementa la ingestión de emulsiones lipídicas, al menos unida a gelatina y esta fagocitosis se incrementa al añadir heparina (14). Aunque se precisan más estudios, se sabe que participa en la fagocitosis en diferentes formas, dependiendo de la naturaleza del antígeno, tipo de presentación y otros factores inmunológicos acompañantes.

La actividad de la FN también ocurre en el líquido peritoneal y en el tráqueo-bronquial, promoviendo la actividad fagocitaria de los macrófagos locales y tiene una estructura similar a la FN plasmática (12, 15, 16). En relación a este aspecto, la

FN, junto con la adenosín deaminasa, se han utilizado en el diagnóstico diferencial de las ascitis (17).

Según SABA (18) la capacidad fagocitaria se correlaciona con los niveles de FN. Cuando se bloquea experimentalmente el sistema fagocitario, disminuye la FN (19). Por otra parte, los productos de la degradación de FN, cuando se unen a las partículas impiden la fijación de FN natural, produciendo así una disminución de la actividad fagocitaria (20).

Facilitación de la infección. Un aspecto revolucionario de la FN es el propuesto por THOMAS y col. (21), quienes comprobaron que el *Treponema pallidum* se une específicamente a la FN y que ésta le permite a continuación que se adhiera a las células, condición indispensable para que ocurra la infección. Esta unión se bloquea con anticuerpos anti-FN. La FN forma parte de la patogenia de la infección y se abre la posibilidad de un nuevo sistema de vacunación o profilaxis infecciosa bloqueando la unión bacteria-FN (21). Es posible que otras infecciones como la tripanosomiasis utilicen también un mecanismo similar al de la sífilis (21).

Biosíntesis. En el organismo vivo la FN se forma fundamentalmente en las células endoteliales y en los hepatocitos, sin embargo es muy probable que también contribuyan otras células. También liberan FN, por lo menos «in vitro», los macrófagos, diversas células epiteliales, fibroblastos, células glomerulares, células gliales y otras muchas (22). El glomérulo renal debe ser un lugar importante de síntesis porque en la insuficiencia renal crónica desciende la FN y la hemodiálisis periódica no es suficiente para conseguir su normalización que sólo se logra tras el trasplante (23).

MÉTODOS DE DETECCIÓN DE LA FN

Técnicas. La FN puede ser determinada por cualquiera de las técnicas de cuantifi-

cación de proteínas, como inmunodifusión radial, nefelometría, electroinmunodifusión («rocket»), ELISA, etc., con resultados correlacionables (24). Sin embargo hay variaciones dependiendo de aspectos técnicos que deben tenerse en cuenta (24, 25).

Preparación de la muestra. Los niveles de FN son más bajos en el suero que en el plasma porque se consume con la formación del coágulo (26) y además es destruida por las proteasas que intervienen en la coagulación. Como este consumo es muy variable, es imposible hacer comparaciones trabajando con sueros y sólo se usan plasmas.

Las muestras pueden ser congeladas y conservadas sin importantes variaciones (27). El sistema de anticoagulación utilizado en la obtención de las muestras tiene alguna importancia. No parecen existir diferencias entre el uso de EDTA o de citrato (28), sin embargo los valores en plasmas heparinizados son algo más bajos (25). Puede deberse a que la FN se une parcialmente a la heparina. Esta diferencia se observa únicamente cuando el plasma es congelado y descongelado repetidamente (24). En plasmas frescos los valores son similares con EDTA, citrato o heparina (29).

Cuando se usa plasma congelado y descongelado o incubado con plasmina, urokinasa o F XIII se desnaturaliza parte de la FN y se ven dos picos en la inmuno-electroforesis bidimensional. Es discutible que este proceso pueda ocurrir «in vivo» y que tenga significación (30, 31).

VARIACIONES DE LA FN PLASMÁTICA

Las cifras plasmáticas oscilan alrededor de los 30 mg./dl, pero con diferencias según edad, sexo o técnica de extracción.

Descensos de FN. Está muy disminuida en el RN a término, con valores en sangre de cordón alrededor del 35 % de los de un adulto, pero sin diferencias con los na-

cidos pretérmino (32). El descenso parece deberse a un fallo en la síntesis porque los monocitos del RN producen «in vitro» menos FN que los de adultos (33).

Se conocen diversas situaciones en las que hay modificaciones de las cifras normales de FN. Entre las situaciones que cursan con disminución y que han sido mejor comprobadas figuran los traumatismos, quemaduras, *distress* respiratorio idiopático del adulto, insuficiencia hepática, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, drepanocitosis, CID e intervenciones quirúrgicas (3, 23, 34, 35, 36, 37, 38). El descenso parece correlacionarse con la intensidad de los procesos, y en enfermos con cirrosis hepática también con el factor V coagulante (39). Luego se vieron también descensos en el síndrome de Reye y en síndrome urémico hemolítico (40, 41). En la malnutrición hay un importante descenso (42), lo que debe tenerse muy en cuenta a la hora de valorar las alteraciones de la FN en enfermedades que puedan acompañarse de alteraciones nutritivas.

Se halló disminuida al inicio de la enfermedad de Kawasaki, aumentando luego progresivamente hasta alcanzar grandes elevaciones hacia la cuarta semana. En casos con afectación coronaria la bajada era mayor (43). Sin embargo no se comprobó la hipótesis que atribuía al déficit de FN una participación en la angiopatía diabética.

ca (44). Al contrario, parece que está elevada en los diabéticos con microangiopatía o complicaciones neurológicas (45, 46) y se afirma que se asocia a una alteración funcional plaquetaria que lleva al daño vascular (46).

En los enfermos que reciben un trasplante de médula ósea la FN está disminuida y su recuperación se retrasa si hay reacciones de rechazo, lo que altera la función vascular y fagocitaria (47). Su función podría ser aún más directa, ya que se comprobó que al administrarla en los cultivos, se restaura el defecto de proliferación linfocitaria que presentan los individuos transplantados (48) (Tabla II).

Aumentos de FN. Se halló elevada en varios tumores, mielomas, leucemias y linfomas, especialmente al inicio de la enfermedad, pero otros autores encuentran un descenso en las fases de recidiva clínica (3). Su utilidad como marcador tumoral es muy interesante (49), aunque es prematuro decidir todavía sobre su utilidad práctica por la inconstancia de las elevaciones y el número de factores que pueden influir en los resultados (25). Al inyectar células sarcomatosas a ratones se produce una súbita elevación de FN coincidiendo con la fase de multiplicación neoplásica (19, 22). Por el contrario GARCÍA FRADE (50) en 18 pacientes con leucemia mieloide aguda encontró un significativo descenso.

TABLA II. SITUACIONES EN LAS QUE SE HAN DESCrito DESCENsoS DE LA FIBRONECtINA PLASMATICA

En el recién nacido	<i>Distress</i> respiratorio idiopático
Cirrosis hepática	Síndrome de Reye
Síndrome urémico-hemolítico	C.I.D.
Malnutrición	Enf. de Kawasaki
Traumatismos y quemaduras	Intervenciones quirúrgicas
Insuficiencia renal	Hipotiroidismo
Trasplantes de órganos	

En 40 adultos obesos la FN plasmática estaba alta, correlacionándose positivamente con la insulina libre (51). Se cree que este aumento puede facilitar la ateroesclerosis y enfermedad tromboembólica. GARCÍA FRADE y col. (52) hallaron también cifras altas en enfermos vasculares, con infarto de miocardio, arteriopatía periférica, dislipemias o diabetes. No había correlación con los niveles de antitrombina III, pero sí con los de F VIII ag. Es posible que ambas proteínas respondan a un mismo tipo de estímulo ya que tienen una localización muy similar y coinciden en promover la adhesión plaquetaria al tejido subendotelial (52). Ya comentamos previamente que en diabéticos con complicaciones vasculares o neurológicas se hallaron aumentos (45, 46) (Tabla III).

FIBRONECTINA E INFECCIÓN

En enfermos leucémicos se vio que los que presentaban cifras más bajas de FN eran los que se infectaban más frecuentemente. También se describieron tasas bajas en un enfermo con hipoesplenismo funcional y neumonía (53).

En 24 casos de sepsis la FN era baja al inicio pero se normalizó a las 2 semanas, coincidiendo con una favorable evolución. El descenso ocurre de forma muy precoz. En un estudio seriado de MAUNDER y col. (54) vieron un ligero, pero significante descenso, en los días previos al comienzo de la sepsis, si bien eran enfermos graves, ingresados en UVI y con elevado riesgo de infección. En ratas, a las que se producía un brusco descenso de FN inyectando po-

TABLA III. SITUACIONES EN LAS QUE SE HAN DESCRITO AUMENTOS DE LA FIBRONECTINA PLASMÁTICA

-
- Ciertos tumores: mielomas, leucemias y linfomas.
 - Ciertas vasculopatías: infartos de miocardio, ateroesclerosis, etc.
 - Obesidad y dislipemias.
 - Diabetes con alteraciones vasculares.
-

Alteraciones cualitativas. Mediante inmunoelectroforesis bidimensional, en enfermos leucémicos se encontró un componente anormal de FN que llamaron FN-C y que posee una movilidad disminuida. Este componente sólo aparecía en plasmas normales cuando se les concentraba 5 veces. Otros autores consiguieron el mismo resultado congelando repetidamente los plasmas y creen que es un artefacto técnico (30), sin embargo no se descarta que el fenómeno ocurra «in vivo» en situaciones de fibrilosis aumentada (31).

La presencia y significado de productos de la degradación o de FN en forma de complejos no ha sido todavía exhaustivamente estudiada.

lianetosulfonato, se vio un efecto rebote a las 24 horas, con aumento superior al 35 %, posiblemente por un mecanismo de «feed-back» (53), pero en enfermos con sepsis la normalización es más lenta (55) esto puede limitar la fagocitosis de bacterias, fibrina y restos tisulares (53).

La disminución de la FN ocurre sin que sea necesaria la existencia de CID o fenómenos trombóticos (54). En estos casos resulta más difícil explicar las causas, que con certeza son múltiples. Usando FN marcada con isótopos, en sepsis y en controles, se vio que el descenso de FN se debe principalmente a un fallo de la síntesis, más que a una aceleración del catabolismo (25).

La FN se adhiere a los complejos antígeno-anticuerpo. La unión es más intensa en los complejos con exceso de anticuerpo, no siendo imprescindible que contengan C1q (56), aunque su presencia la favorece. Se sabe que el C1q y el colágeno tienen semejanzas estructurales que pudieran explicar su fácil unión con la FN. La destrucción de la FN junto con los inmunocomplejos séricos, puede ser una de las causas de su descenso en sepsis sin CID. También se une a las crioglobulinas y pudiera tener algún papel en la patogenia de la crioglobulinemia esencial (57).

En sepsis resulta probado que las cifras de FN carecen de valor pronóstico (55, 58). Aunque en casos de leucemia mieloide el descenso plasmático de FN es un índice de mal pronóstico, parece que se relaciona más directamente con las complicaciones infecciosas (59).

TRATAMIENTOS CON FN

La mayoría de los derivados plasmáticos, frescos o congelados, mantienen tasas suficientes de FN (27), pero en la fracción 1 de Cohn se vio una pérdida de la actividad fagocitaria en relación a las cifras de

FN (14). Los tratamientos con FN se hicieron principalmente con crioprecipitados de plasma, que se enriquecen 8-10 veces, pero contienen también otras proteínas, como factor VIII (60). Más recientemente se empezó a usar FN purificada.

Los primeros trabajos mostraron que la FN plasmática subía a las 4 horas de infusión, alcanzando en 24 h. los niveles previos. También se afirmó que mejoraba la evolución clínica (61). Luego estos resultados favorables fueron confirmados por unos autores (62), pero no por otros (60, 63, 64). Una explicación a esta disparidad es la propuesta por BROWN (20) que afirma que hay gran cantidad de productos del catabolismo de la FN en los crioprecipitados y piensa que alteran la acción de la FN completa.

Debido a la cantidad de variantes que intervienen en la evolución de los enfermos con infecciones graves es difícil definir la eficacia del tratamiento con FN. El tema no está aclarado y se calcula que haría falta un estudio unificado y multicéntrico incluyendo un total de 900 enfermos para poder sacar conclusiones válidas (64). Todavía no está hecho este ensayo a gran escala (65).

BIBLIOGRAFIA

1. MOSESON, M. W.; AMRANI, D. L.: *The structure and biologic activities of plasma fibronectin*. Blood 1980; 56: 145-158.
2. PUSSEL, B. A.; PEAKE, P. W.; BROWN, M. A.; CHARLESWORTH, J. A.: *Human fibronectin metabolism*. J. Clin. Invest. 1985; 76: 143-148.
3. PORTUGAL, J.: *Fibronectina. Concepto y utilidad*. An. Med. Intern. 1987; 4: 317-319.
4. MARTÍN MOLA, E.: *Crioprecipitados y fibronectina*. Med. Clin. 1984; 83: 417-419.
5. PLOW, E.; MARGUERIE, G.; GINSBERG, M. H.: *Fibronectin binding to thrombin-stimulated platelets: Evidence for fibrin independent and dependent pathways*. Blood 1985; 66: 26-32.
6. GOUDMAND, M.: *La fibronectine plasmique*. Rev. Franç. Trans. Immuno Hématol. 1983; 26: 279-198.
7. CSEH, K.; JAKAB, L.; TOROK, J.; KALABAY, L.; MARTICSEK, J.; POZSONYI, T.; BENEDEK, S.: *Fibronectin on the surface of human lymphocytes*. Immunol. Letters 1985; 9: 301-305.
8. KURKI, P.; VARTIO, T.; VIRTANEN, I.: *Mitogen stimulation promotes human T lymphocyte adhesion to fibronectin*. Scand. J. Immunol. 1987; 26: 645-652.
9. TAKASHIMA, A.; GRINNELL, F.: *Human keratinocyte adhesion and phagocytosis promoted by fibronectin*. J. Invest. Dermatol. 1984; 83: 352-358.

10. TAKASHIMA, A.; GRINNELL, F.: *Fibronectin-mediated keratinocyte migration and initiation of fibronectin receptor function in vitro*. J. Invest. Dermatol. 1985; 85: 304-308.
11. SHIRAKAMI, A.; SHIGEKIYO, T.; HIRAI, Y.; TAKEICHI, T.; KAWAUCHI, S.; SAITO, S.; MIYOSHI, K.: *Plasma fibronectin deficiency in eight members of one family*. Lancet 1986; 1: 473-474.
12. ROVIN, B.; MOLNAR, J.; CHEVALIER, D.; NG P.: *Interaction of plasma fibronectin (pFN) with membranous constituents of peritoneal exudate cells and pulmonary macrophages*. J. Leuk. Biol. 1984; 36: 601-620.
13. HILL, H. R.; SHIGEOKA, A. O.; AUGUSTINE, N. H.; PRITCHARD, D.; LUNDBLAD, J. L.; SCHWARTZ, R. S.: *Fibronectin enhances the opsonic and protective activity of monoclonal and polyclonal antibody against group B streptococci*. J. Exp. Med. 1984; 159: 1618-1628.
14. CHANG, M.; CHIN, S.; HOROWITZ, B.: *A new assay for fibronectin opsonic activity and its application to plasma fractions*. Vox Sang. 1985; 48: 217-228.
15. GERDES, J. S.; YODER, M. C.; DOUGLAS, S. D.; PAUL, M.; HARRIS, M. C.; POLIN, R. A.: *Tracheal lavage and plasma fibronectin: Relationship to respiratory distress syndrome and development of bronchopulmonary dysplasia*. J. Pediatr. 1986; 108: 601-606.
16. VILLIGER, B.; McDONALD, J. M. A.: *Fibronectin: Ein wichtiger Bestandteil der bronchoalveolaren Abwehr?* Schweiz. Med. Wschr. 1983; 113: 102-103.
17. SÁNCHEZ LOMBARNA, J. L.; PÉREZ ALVAREZ, R.; RODRIGO SÁEZ, L.: *Datos analíticos en el diagnóstico diferencial de la ascitis: ADA y fibronectina*. Jano 1988; 2: 59-66.
18. SABA, T. M.; BLUMENSTOCK, F. A.; SHAH, D. H.; LANDABURU, R. H.; HRIDNDA, M. E.; DENO, D. C.; HOLMAN, J. M.; CHO, E.; DAYTON, C.; CARDARELLI, P. M.: *Reversal of opsonic deficiency in surgical, trauma and burn patients by infusion of purified human plasma fibronectin. Correlation with experimental observations*. Am. J. Med. 1986; 80: 229-240.
19. D'ARDENNE, A. J.; MCGEE, J. O. D.: *Fibronectin in disease*. J. Pathol. 1984; 142: 235-251.
20. BROWN, R. A.: *Failure of fibronectin as an opsonic in the host defence system: a case of competitive self inhibition*. Lancet 1983; 2: 1.058-1.060.
21. THOMAS, D. D.; BASEMAN, J. B.; ALDERETE, J. F.: *Fibronectin mediates Treponema pallidum cytadherence through recognition of fibronectin cell-binding domain*. J. Exp. Med. 1985; 161: 514-525.
22. OUAISSE, M. A.; CAPRON, A.: *Fibronectines: Structures et fonctions*. Ann. Inst. Pasteur Immunol. 1985; 136 C: 169-185.
23. SCHENA, F. P.; PERTOSA, G.: *Fibronectin and the kidney*. Nephron. 1988; 48: 177-182.
24. NORTH, M. L.; HEROLD, Y.; PIFFAUT, M. C.; ROOS, M.: *Dosage de la fibronectine plasmatique en biologie clinique: comparaison des techniques néphélotométrique et turbidométrique*. Ann. Biol. Clin. 1983; 41: 351-358.
25. ZERLAUTH, G.; WOLF, G.: *La fibronectina plasmática como marcador del cáncer y otras enfermedades*. Am. J. Med. (ed. esp.) 1984; 20: 288-292.
26. MOSHER, D. F.: *Cross-linking of cold-insoluble globulin by fibrin-stabilizing factor*. J. Biol. Chem. 1975; 250: 6.614-6.621.
27. SNYDER, E. L.; FERRI, P. M.; MOSHER, D. F.: *Fibronectin in liquid and frozen stored components*. Transfusion 1984; 24: 53-56.
28. ERIKSEN, H. O.; CLEMMENSEN, I.; HANSEN, M. S.; IBSEN, K. K.: *Plasma fibronectin concentration in normal subjects*. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1982; 42: 291-295.
29. BOWEN, M.; MULLER, T.: *Influence of sample preparation on estimates of blood fibronectin concentration*. J. Clin. Pathol. 1983; 36: 233-235.
30. VELLENGA, E.; MARRINK, J.; GEST, S. DE VRIES, E. G. E.: *Plasma fibronectin in idiopathic myelofibrosis*. Br. J. Haematol. 1985; 60: 583-584.
31. NALLI, G.; CARNEVALE, G.; SAJEDA, M. R.; CAZIROLA, G.: *Fibronectin C in acute leukemia*. Br. J. Haematol. 1985; 60: 198-200.
32. VALLETTA, E. A.; BONAZZI, L.; ZUANAZZI, R.; DEL COL, G.; STOCCHERO, L.; BONER, A. L.: *Plasma fibronectin concentrations in healthy newborns and in children*. Eur. J. Pediatr. 1988; 147: 68-70.
33. GERDES, J. S.; DOUGLAS, S. D.; KOLSKI, G. B.; YODER, M. C.; POLIN, R. A.: *Decreased fibronectin biosynthesis by human cord blood mononuclear phagocytes in vitro*. J. Leuk. Biol. 1984; 35: 91-99.
34. GOUDMAND, M.: *La fibronectine plasmatique*. Rev. Franç. Trans. Immuno Hématol. 1983; 26: 279-298.
35. IMAWARI, M.; HUGHES, R. D.; GOVE, C. D.; WILLIAMS, R.: *Fibronectin and Kupffer cell function in fulminant hepatic failure*. Digest Dis. Sci. 1985; 30: 1.028-1.033.
36. BOLARIN, D. M.; ADENUGA, A. O.: *Plasma fibronectin in sickle cell disease*. Acta Haematol. 1986; 75: 209-210.

37. GRANINGER, W.; PIRICH, K.; DERFLER, K.; WALDHAUSL, W.: *Plasma fibronectin and thyroid function*. J. Clin. Pathol. 1985; 38: 64-67.
38. MOSHER, D. F.: *Fibronectin and liver disease*. Hepatology 1986; 6: 1.419-1.421.
39. 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.
40. YODER, M. C.; GERDES, J.; HUMMELER, K.; DOUGLAS, S. D.; POLIN, R. A.: *Plasma fibronectin deficiency in Reye's Syndrome*. J. Pediatr. 1984; 105: 436-438.
41. COSIO, F. G.; EDDY, A.; MENSTER, M. I.; BERGSTEIN, J. M.: *Decreased plasma fibronectin levels in children with hemolytic-uremic syndrome*. Am. J. Med. 1985; 78: 549-554.
42. 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-caloric malnourished infants*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1987; 6: 84-88.
43. SHIMIZU, S.; KURATSUJI, T.; OJIMA, T.; TAKAHASHI, E.: *Plasma fibronectin concentrations in mucocutaneous lymph node syndrome*. Arch. Dis. Child. 1986; 61: 72-74.
44. MUHAR, V.; GRANINGER, W.; SCHOBER, E.; SCHUSTER, E.: *Fibronectin in children with diabetes mellitus*. Arch. Dis. Child. 1984; 59: 992-994.
45. SOLERTE, S. B.; FIORAVANTI, M.; FERRARI, E.: *Plasma fibronectin as an indicator of microvascular damage in diabetic patients. Rapid and sensitive evaluation by a radial immunodiffusion technique*. La Ricerca Clin. Lab. 1987; 17: 251-258.
46. INOGUCHI, T.; UMEDA, F.; WATANABE, J.; WATANABE, T.; IBAYASHI, H.: *Plasma fibronectin and platelet aggregation in diabetes mellitus*. Diabetes Res. Clin. Pract. 1986; 2: 69-73.
47. NORFOLK, D. R.; BOWEN, M.: *Changes in plasma fibronectin during allogeneic bone marrow transplantation*. J. Clin. Pathol. 1985; 38: 1.185-1.188.
48. KLINGEMANN, H. G.; TSOI, M. S.; STORB, R.: *Fibronectin restores defective in vitro proliferation of patients lymphocytes after marrow grafting*. Transplantation 1986; 42: 412-417.
49. MONREAL BOSCH, M.: *Fibronectina, ¿un nuevo marcador tumoral?* Med. Clin. 1983; 80: 625-626.
50. GARCÍA FRADE, L. J.; GARCÍA AVELLÓ, A.; OBISPO, T.; ALAVA, I.; ODRIZOZOLA, J.; CÉSAR, J.; PARDO, A.; NAVARRO, J. L.: *Fibronectina plasmática en leucemia mieloide aguda*. Sangre 1984; 29: 376-383.
51. DEJGARD, A.; ANDERSEN, T.; GLOUD, C.: *The influence of insulin on the raised plasma fibronectin concentration in human obesity*. Acta Med. Scand. 1986; 220: 269-272.
52. GARCÍA FRADE, J.; TOLÓN, R.; GARCÍA AVELLÓ, A.; DE LA CALLE, H.; CÉSAR, J.; PARDO, A.; NAVARRO, J. L.: *Fibronectina plasmática y procesos ateroescleróticos*. Rev. Clin. Esp. 1986; 178: 226-228.
53. CERDÁ, J.; URÍZAR, R. E.; CONRAN, R.; BLUMENSTOCK, F. A.; KAPLAN, J. E.; MALIK, A. B.; SIMON, R.: *Disseminated intravascular coagulation (DIC) induced by liquoid (polyanethosulfonate) in the rat. V. Effects on circulating fibronectin*. Br. J. Exp. Path. 1986; 67: 623-628.
54. MAUNDER, R. J.; HARLAN, J. M.; PEPE, P. E.; PASKELL, S.; CARRICO, C. J.; HUDSON, L. D.: *Measurement of plasma fibronectin in patients who develop the adult respiratory distress syndrome*. J. Lab. Clin. Med. 1984; 104: 583-590.
55. AHLGREN, T.; BERGHEM, L.; JARSTRAND, C.; LINDQUIST, L.: *Plasma fibronectin is initially decreased during septicemia*. Scand. J. Infect. Dis. 1985; 17: 107-112.
56. COSIO, F. G.; BAKALETZ, A. P.: *Binding of human fibronectin to antigen-antibody complexes*. J. Lab. Clin. Med. 1986; 107: 453-458.
57. RODRIGO, M. J.; JOVEN, J.; GARCÍA-BRAGADO, F.; ORDI, J.; DE LA FIGUERA, M.; JARDI, R.; SCHWARTZ, S.: *Presencia de fibronectina en los crioprecipitados de la crioglobulinemia mixta esencial*. Med. Clin. 1984; 83: 404-406.
58. GROSSMAN, J. E.: *Plasma fibronectin and fibronectin therapy in sepsis and critical illness*. Rev. Infect. Dis. 1987; 9: S420-S430.
59. GARCÍA FRADE, J.; BURGALETA, C.; ALAVA, I.; TOLÓN, R.; NAVARRO, J. L.; OBISPO, T.; HERREIRO, D.: *Fibronectina y capacidad del plasma de inducir adhesión y fagocitosis en la leucemia mieloide aguda*. Med. Clin. 1986; 86: 454-456.
60. GROSSMAN, J. E.; WILL, L.; HAHN, N.; EXTEIN, R.; TRAVERS, M.; GARBER, C.; MOSHER, D.: *A randomized trial of cryoprecipitate therapy in critically ill patients: preliminary results*. Am. Rev. Resp. Dis. 1983; 127: 127.
61. SCOVILL, W. A.; ANNEST, S. J.; SABA, T. M.; BLUMENSTOCK, F. A.; NEWELL, J. C.; STRATTON, H. H.; POWERS, S. R.: *Cardiovascular hemodynamic after opsonic alpha-2 surface binding glycoprotein therapy in injured patients*. Surgery 1979; 86: 284-293.

62. STEVENS, L. E.; CLEMMER, T. P.; LAUB, R. M.; MIYA, F.; ROBBINS, L.: *Fibronectin in severe sepsis*. Surg. Gyn. Obst. 1986; 162: 222-228.
63. LUNDSGAARD-HANSEN, P.; DORAN, J. E.; PAPP, E.; MORGENTHALER, J.; SPATH, P.: *Purified fibronectin administration to patients with severe abdominal infections: a controlled clinical trial*. Ann. Surg. 1985; 202: 745-75.
64. GROSSMAN, J. E.: *Plasma fibronectin and fibronectin therapy in sepsis and critical illness*. Rev. Infect. Dis. 1987; 9: 5.420-5.430.
65. EDITORIAL: *Fibronectina e infección*. Lancet (ed. esp.) 1983; 2: 366-367.