

Hepatopatías

(Anormalidades lípicas y lipoproteicas en las hepatopatías: Posible papel de la deficiencia de Lecitín-Colesterol-Acetil-Transferasa*)

Alfredo Martén Obando**

Desde hace ya mucho tiempo, se acepta que en las hepatopatías existen varias anormalidades a nivel de los lípidos plasmáticos. El colesterol fue el primer lípido en ser estudiado y tanto su aumento como su descenso, a nivel plasmático, es consecuencia del tipo y severidad de la hepatopatía de fondo⁵.

En la ictericia obstructiva, la hipercolesterolemia es un dato común y aunque los ésteres colesteril pueden elevarse, el mayor aumento se encuentra en la fracción del colesterol libre. Sin embargo en las enfermedades hepáticas parenquimatosas, hay una tendencia a que los niveles de colesterol estén bajos, lo que a menudo es además un indicio de severidad de la enfermedad. En tal caso, una caída en los ésteres del colesterol, es bastante llamativa y los niveles de colesterol libre están normales o elevados, aún en presencia de un colesterol total bajo. Tanto en los casos de obstrucción, como de enfermedad hepática parenquimatosa, la relación entre los ésteres y el colesterol libre está disminuída. El tratar de explicar el descenso relativo o absoluto de los ésteres colesteril plasmáticos, no ha causado gran dificultad a los investigadores anteriores; han asumido que el colesterol plasmático ya está esterificado en el hígado, antes de ser secretado a la sangre y que al alterarse la función hepática, se interfiere este proceso. Otras explicaciones que se han dado, es que exista una disminuída absorción de colesterol (ya que el colesterol se

absorbe en gran parte como éster), y una desesterificación del éster colesteril presente en el plasma⁹. La elevación del colesterol libre que se presenta en la ictericia obstructiva es más difícil de explicar. La explicación más comúnmente propuesta ha sido que la bilis, la cual es rica en colesterol libre, regurgita al torrente sanguíneo con la ruptura de los conductos biliares dilatados⁵. Esto también podría explicar el alza en la lecitina plasmática, ya que la bilis también es rica en este compuesto. Esta hipótesis se ha sustentado durante los últimos años, ya que también ha hecho énfasis en que el patrón de los ácidos grasos, en los fosfolípidos plasmáticos y en los casos de ictericia obstructiva, es similar al encontrado en los fosfolípidos de la bilis hepática¹⁰. Desafortunadamente la evidencia para tal hipótesis es bastante indirecta. Un argumento en contra de tal teoría, bastante convincente, es que el contenido de colesterol en la bilis, al menos en las ratas, es muy pequeño como para que sea el responsable del alza en el colesterol plasmático, subsiguiente a la ligadura de los conductos hepáticos¹. Hay una muy cercana correlación entre el colesterol libre plasmático y los niveles de fosfolípidos en la obstrucción biliar. Esto ya fue observado por otros investigadores⁴, pero no pudieron dar una explicación a tal hallazgo. Esta relación es tan llamativa, que otros⁷ han propuesto que el aumento de fosfolípidos pudiera ser el hecho principal; mostraron que los niveles de colesterol libre se elevan después de una infusión endovenosa de fosfolípidos exógenos y que la relación del colesterol libre plasmático entre los fosfolípidos, después de varias horas de infusión, permanecía igual al encontrado en las obstrucciones biliares. Se han propuesto varias otras explicaciones para tratar de entender la hipercolesterolemia de las ictericias obstructivas. Ellas se presentan en la Tabla 1.

* Este trabajo es producto de algunas de las investigaciones realizadas durante el año de 1976, en la Unidad de Medicina del Royal Free Hospital, de Londres y fue presentado al Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica para la incorporación como Especialista en Gastroenterología.

** Asistente de Gastroenterología y Docente Ad-Honorem, Sección de Medicina y Cátedra de Medicina Hospital México, C.C.S.S.

TABLA I

POSIBLES CAUSAS DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA EN LA ICTERICIA OBSTRUCTIVA

1. Regurgitación del colesterol biliar a través de los conductillos biliares dañados.
 2. Síntesis aumentada del colesterol por:
 - a) El hígado.
 - b) El intestino.
 - c) Otros tejidos.
 3. Aumento primario de:
 - a) Fosfolípidos (lecitina).
 - b) Una apolipoproteína.
 4. Aumento en el intercambio del colesterol de los tejidos al plasma.
 5. Disminuida remoción hepática del colesterol libre plasmático.
 6. Interferencia en la actividad de la lecitín-colesterol acetiltransferasa plasmática.
-

Sin embargo ninguna de ellas todavía se puede considerar como la principal causa de la elevación del colesterol plasmático. En las enfermedades hepáticas parenquimatosas, también ocurren cambios a nivel de los fosfolípidos plasmáticos; la lecitina plasmática total puede estar normal o baja, pero aún cuando está baja el contenido relativo de lecitina en comparación a otros fosfolípidos está aumentado¹¹⁻¹⁷. Más aún el contenido de fosfolípidos en la fracción lipoproteica LD (lipoproteínas de baja densidad), de los pacientes ictericos, a menudo está elevado, aún cuando los fosfolípidos plasmáticos totales sean normales. Esta concentración elevada de lecitina (ya sea relativa o absoluta) se acompaña de una reducción en la concentración plasmática de lisolecitina y tal reducción también se encuentra en las enfermedades hepáticas obstructivas. Es obvio que los cambios lípidos que se presentan en las hepatopatías (colesterol libre elevado, ésteres de colesterol disminuidos [o normales o elevados], lecitina aumentada y lisolecitina disminuída), son precisamente los que se espera encontrar como resultado de una deficiencia de lecitín-colesterol acetiltransferasa plasmática¹², y son también los que se presentan en los casos de deficiencia familiar de esta enzima¹⁵. Una reducción en la actividad de esterificación del colesterol plasmático, ha sido encontrado en casos de hepatopatías aún antes de que se reconociera ampliamente que la lecitina tomaba parte en la reacción²⁶, y subsecuentemente se ha confirmado que los niveles de LCAT están bajos en las enfermedades hepáticas obstructivas y pa-

renquimatosas²⁻¹⁰⁻²². Las similitudes entre los hallazgos de los lípidos plasmáticos y los lípidos sanguíneos en las enfermedades hepáticas y en los de deficiencia de LCAT, no están circunscritos a cambios relacionados directamente con la reacción de LCAT. Los triglicéridos plasmáticos se encuentran elevados en ayunas; hay una obvia reducción en las alfa lipoproteínas según los estudios electroforéticos, y los eritrocitos en tiro al blanco (ricos en colesterol y lecitina), se encuentran presentes en ambas circunstancias. Pudiera ser que también una actividad disminuída de LCAT, fuese la principal causa de estos cambios. Obviamente esto nos obliga a hacernos la pregunta de hasta qué punto una actividad reducida de LCAT puede ser responsable de otras anomalías de los lípidos y lipoproteínas plasmáticas, ya descritos en otras hepatopatías. Para estudiar tal problema, podemos comparar detalladamente las anomalías que se presentan con las enfermedades hepáticas y las encontradas en la deficiencia familiar de LCAT. Para tal efecto podemos considerar cuatro tipos de enfermedades hepáticas, a saber: 1) Bien compensadas, 2) Parenquimatosas severas, 3) ictericia obstructiva clínica y 4) ictericia obstructiva experimental. En las enfermedades hepáticas bien compensadas, únicamente hay mínimas anomalías en los lípidos plasmáticos, y los niveles de lipoproteínas son normales. Por lo tanto, no hay nada que explicar en cuanto a la deficiencia de acetiltransferasa. En las enfermedades parenquimatosas hepáticas severas, los cambios en los lípidos plasmáticos son los que ya hemos discutido previamente, y podrían en términos generales, ser la base de la deficiencia relativa de LCAT. Los estudios detallados de las lipoproteínas de las enfermedades parenquimatosas hepáticas severas, son pocos y no permiten una comparación adecuada con los cambios de la deficiencia de LCAT. Los estudios más detallados son aquellos que han sido hechos con el plasma de pacientes con ictericia obstructiva. Los cambios en los lípidos, son similares a aquellos de la deficiencia familiar de LCAT. Pero hay dos importantes excepciones que refutan la hipótesis de que estos cambios puedan deberse únicamente a una reducción en la actividad de LCAT: en primer lugar, los niveles plasmáticos del éster colesterolil pueden estar elevados, normales, o bajos, en pacientes con ictericia obstructiva y están invariablemente bajos en pacientes con deficiencia familiar de LCAT. Estos niveles variables de los ésteres, parecieran relacionarse con la actividad de LCAT.

Recientemente se ha demostrado una buena correlación entre la concentración plasmática del éster colesteril y la actividad plasmática de LCAT²⁻¹⁹⁻²³. Cuando los niveles del éster colesteril están elevados, la actividad de LCAT es alta, a pesar de la presencia de hepatopatía. La segunda excepción es que los niveles del colesterol libre en la ictericia obstructiva, pueden estar mucho más elevados que aquellos encontrados en la deficiencia familiar de LCAT (en los cuales la actividad de LCAT es mucho menor). Es posible que esta diferencia, pueda ser un reflejo de los problemas de muestreo. Solo un pequeño número de pacientes con obstrucción biliar, presentan una elevación extrema del colesterol libre. Elevaciones similares podrían demostrarse en casos de deficiencia de LCAT, si hubiera más pacientes con este problema disponibles para estudio. Sin embargo, si la deficiencia de LCAT fuese la única causa de la elevación del colesterol libre, uno podría esperar una correlación inversa, entre la actividad de LCAT y los niveles plasmáticos de colesterol libre. Esta relación no existe en algunos estudios²⁻¹⁹. Discutiremos a continuación aquellos cambios de los lípidos plasmáticos que no se pueden atribuir directamente a la reacción de LCAT.

Los niveles de triglicéridos en ayunas están elevados tanto en la deficiencia de LCAT como en la ictericia obstructiva. En sujetos normales uno esperaría que estos triglicéridos viajaran en lipoproteínas VLD (lipoproteínas de muy baja densidad), que migran en la región pre-beta de la electroforesis. Pero ni en la deficiencia de LCAT ni en la ictericia obstructiva clínica, hay una evidente banda pre-beta. En ambos sin embargo, hay un lípido en la fracción VLD (separada por ultracentrifugación) que corre como una beta-lipoproteína en la electroforesis. Su composición puede ser diferente de las lipoproteínas VLD normales, ya que puede ser más rica en colesterol libre y fosfolípidos; esto puede alterar la movilidad electroforética, pero también es posible que tal movilidad electroforética, dependa de la composición apoproteica de las lipoproteínas VLD. Se ha encontrado²¹ que en pacientes con ictericia obstructiva, las lipoproteínas VLD carecen de apoproteínas A; las lipoproteínas VLD se cambiaron a una movilidad pre-beta después de ser incubadas con lipoproteínas HD (lipoproteínas de alta densidad), que presumiblemente también contenían alguna cantidad de LCAT. Se ha sugerido que la normalización de la movilidad electroforética, sea el resultado de del traspaso de apoproteínas de las lipoproteí-

nas HD (pero es posible que también sea el resultado de la actividad de la misma LCAT). Como se ha argumentado que la movilidad de las lipoproteínas VLD anormales de la deficiencia de LCAT, puede estar aumentada por la incubación con LCAT¹³, sería de interés el saber: 1) si la incubación de las lipoproteínas VLD en los casos de deficiencia de LCAT, con lipoproteínas HD normales, también aumentan la movilidad y si ésta está asociada con el transporte de apoproteínas de las lipoproteínas HD a las VLD y 2) si las lipoproteínas VLD de pacientes con ictericia obstructiva, tienen movilidad normal después de ser incubadas con LCAT. Parece posible que las anomalías en la composición de lipoproteínas VLD en estas dos condiciones tengan una base común, relacionada a la actividad de LCAT. Si esto es cierto, la movilidad de las lipoproteínas VLD puede estar normal en aquellos pacientes cuyos niveles plasmáticos de éster colesteril y actividad de LCAT, estén ambos elevados. Esta hipótesis podría ser fácilmente comprobada. El examen de las lipoproteínas LD revela grandes semejanzas, tanto en los casos de ictericia obstructiva, como de deficiencia de LCAT. La más llamativa de éstas, es la presencia de LPX. Pero es discutible si la LPX de la deficiencia de LCAT, es la misma que la de la obstrucción biliar. Algunos autores²⁰ afirman que la LPX de la deficiencia de LCAT, contiene apoproteínas A, por lo que es difícil que sea la misma de la ictericia obstructiva. Sin embargo otros²³ no han encontrado diferencia en cuanto a la composición de las apoproteínas de LPX obtenida de las dos fuentes mencionadas.

Parece difícil que la presencia de LPX en la ictericia obstructiva, dependa del nivel de actividad de LCAT, ya que también se puede encontrar, en casos de actividad elevada de LCAT y con niveles elevados de éster colesteril¹⁹. Sin embargo, su presencia en la deficiencia hereditaria de LCAT, probablemente debe estar relacionada de alguna manera, al defecto metabólico de fondo de esta enfermedad. Todavía no sabemos por qué se acumula la LPX, pero parece posible que el esclarecimiento de este mecanismo, también lleve consigo el esclarecimiento de muchos aspectos interesantes del transporte del colesterol plasmático. La presencia de LPX en el plasma, no explica totalmente los cambios lipídicos que se encuentran en la fracción de baja densidad, ya sea de la ictericia obstructiva o de la deficiencia familiar de LCAT. En ambos casos hay un alto nivel de triglicéridos, que apa-

rentemente no tiene relación con la presencia de LPX. En la deficiencia de LCAT parece haber dos otras especies de lipoproteínas en la fracción LD¹³. Una es una partícula grande y centelleante y la otra es una partícula pequeña, esférica, de tamaño y formas similares a las LD normales. Ambas son ricas en triglicéridos. Ha sido sugerido que en las LD los triglicéridos reemplazan en gran cantidad al ester colesteril, que está presente en condiciones normales, en el núcleo de esta lipoproteína. En la ictericia obstructiva la posición es menos clara, pues se han demostrado dos picos, por los procedimientos de ultracentrifugación analítica de la fracción LD. Parece posible que el pico que migra a más baja velocidad, es una LD rica en triglicéridos (otra vez a expensas del ester colesteril del núcleo). Sin embargo puede ser que haya una tercera lipoproteína en la fracción LD¹⁴, como ya ha sido demostrado usando una ultracentrifugación zonal y donde se han encontrado tres picos para esta fracción. Este pico extra, viaja más rápidamente que las LPX. La turbidez que ocasionalmente se aprecia en la fracción LD de las ictericias obstructivas, podría deberse entonces, a partículas grandes similares a aquellas vistas en la deficiencia familiar de LCAT. Tanto en la ictericia obstructiva como en la deficiencia familiar de LCAT, hay una marcada reducción del material lípido en la banda alfa del papel de electroforesis. Esta reducción en las lipoproteínas alfa o de alta densidad, también se observa cuando su concentración se mide después de la ultracentrifugación, aunque existen algunos reportes conflictivos al usarse métodos diferentes. Cuando el plasma de algunos pacientes con ictericia obstructiva se lleva al proceso de fraccionamiento de Cohn, grandes concentraciones de lípidos que migraban como partículas LD, se encontraron en las fracciones IV+V+VI, que normalmente contienen lipoproteínas HD. Esta observación ha llevado a sugerir que las proteínas de alta densidad, se presentan también en la fracción LD de esta enfermedad⁶. Sin embargo no se ha encontrado evidencia suficiente para apoyar este punto de vista, y hoy en día se sabe que es la LPX la que se encuentra en las fracciones IV+V+VI. Algunos autores²¹ no han encontrado una reducción significativa en el contenido de apoproteínas A de las lipoproteínas HD, en casos de ictericia obstructiva, a pesar de que la apoproteína tenía relativamente pocos lípidos ligados a ella. Nuestros hallazgos no concuerdan con este punto de vista, ya que hemos encontrado bajos niveles de

proteínas en la fracción HD, después de la ultracentrifugación, lo cual correlaciona bien con los niveles de alfa lipoproteína cuantificada por inmunoelectroforesis. Más aún, en nuestros estudios la relación de proteínas a lípidos estaba baja, el contenido de triglicéridos alto y el ester colesteril bajo. Torsvik²⁴ ha encontrado evidencia inmunológica, de que las apoproteínas A se encuentran presentes en la deficiencia de LCAT, en todas las fracciones mayores de lipoproteínas, después de ser separadas por ultracentrifugación. No obstante las cantidades totales estuvieron reducidas de 35 a 40%, en relación a los niveles normales. Este nivel estuvo más elevado de lo que se hubiera esperado por la intensidad observada en un extendido de lípidos en la banda de la alfa lipoproteína. Los cambios más importantes de HD en la deficiencia de LCAT, han sido observados con el microscopio electrónico y por el método de ultracentrifugación analítica. Se han encontrado dos poblaciones de lipoproteínas HD: una fracción de gran peso molecular que forma acúmulos de discos, visibles al microscopio electrónico y que migran más rápido que las HD normales, y una fracción de partículas más pequeñas que se parecen a las HD normales, pero que migra más lentamente. Esta división de las partículas HD es interesante. Por ejemplo, nosotros hemos observado dos picos diferentes en el patrón obtenido por ultracentrifugación analítica en la fracción HD de los casos de ictericia obstructiva. Uno migró más rápidamente que el HD normal y en otros casos se vio claramente solo un pico, pero éste tuvo incluso un ritmo de migración mayor. O sea, que los cambios de HD en la ictericia obstructiva pueden ser iguales a aquellos encontrados en la deficiencia de LCAT. Obviamente es importante estudiar la estructura de HD en los pacientes obstruidos, para verificar si las anomalías correlacionan bien con la actividad plasmática de LCAT y con la concentración plasmática del ester colesteril.

Después de producir obstrucción biliar experimental en la rata, se presentan interesantes cambios en las lipoproteínas plasmáticas. Los fosfolípidos y el colesterol libre, se elevan marcadamente como en los casos de ictericia obstructiva clínica. Cuando estudiamos el LCAT plasmático esperamos encontrar un descenso en su actividad; para nuestra sorpresa, la actividad de LCAT (medida por dos métodos), se elevó y este aumento se acompañó de una alza en el ester colesteril plasmático³. Además aparecieron algunos esferocitos. Este cambio en la estructura de los glóbulos rojos, es opuesto al hallazgo de

células en tiro al blanco, que se encuentra en los casos de deficiencia de LCAT y en muchos casos de ictericia obstructiva. Desafortunadamente no existen estudios que nos puedan decir si en el hombre, el porcentaje de células en tiro al blanco, correlaciona con la actividad plasmática de LCAT. Otro hallazgo interesante en los casos de obstrucción experimental, es que el nivel de alfa-lipoproteínas (o de lipoproteínas HD), no desciende en estadios iniciales. La razón que explique esta diferencia en los casos de ictericia obstructiva en humanos, no está claro, pero es interesante conocer la opinión del Dr. Blomhoff. Asegura que el nivel de alfa-lipoproteínas en las hepatopatías correlaciona bien con la actividad de LCAT. Parece posible que la LCAT juegue un papel causal en determinar los niveles de alfa-lipoproteínas, pero si esto es cierto, el mecanismo está muy lejos de estar en claro. Únicamente por los cambios en la actividad de LCAT, no se pueden explicar todos los cambios de los lípidos plasmáticos que se presentan en las ratas obstruidas. Aparte de la actividad elevada de LCAT, hay una elevación del colesterol libre y los fosfolípidos, y estos compuestos se encuentran en partículas similares al LPX humano. También hay una gran cantidad de triglicéridos en la fracción LD. Todos estos cambios se encuentran en la ictericia obstructiva humana cuando la actividad de LCAT es baja. Parece probable, por lo tanto, que aunque su presencia es característica, tanto de las ictericias experimentales como de las ictericias obstructivas clínicas, dicha presencia no dependa de los cambios de actividad de LCAT. Las interrelaciones entre la actividad de LCAT y los cambios lípidos en las hepatopatías, son complejos. Sin embargo, en vista de las semejanzas observadas entre los cambios de algunas hepatopatías, y en aquellos casos de deficiencia familiar de LCAT, debemos reconocer que una actividad disminuida de LCAT, al menos constituye un factor contribuyente, a las anomalías lipoproteicas que se ven en las ictericias. El esclarecimiento del papel de la actividad plasmática de LCAT en la producción de tales anomalías, seguramente verá nueva luz sobre los problemas del transporte plasmático del colesterol.

RESUMEN

En los pacientes con hepatopatías, son comunes las anomalías de los lípidos plasmáticos. Los niveles de colesterol plasmático generalmente se elevan en los casos de ictericia obstruc-

tiva, en tanto que están bajos en las enfermedades parenquimatosas severas. En ambos casos, el colesterol libre tiende a elevarse y la relación ésteres del colesterol: colesterol libre está baja. Los niveles de lecitina pueden estar elevados y los de lisolecitina bajos. Tales cambios son similares a los encontrados en pacientes con deficiencia familiar de la enzima plasmática lecitín-colesterol acetiltransferasa (LCAT). Exámenes detallados de las lipoproteínas plasmáticas, muestran otras semejanzas entre los pacientes con hepatopatías y los que padecen de deficiencia familiar de LCAT. Muchos de los cambios en los lípidos plasmáticos, en los casos de hepatopatías, podrían ser explicados por una actividad disminuida de LCAT, aunque es difícil que de esta manera puedan explicarse absolutamente todos.

BIBLIOGRAFIA

1. BYERS, S.O. y FRIEDMAN, M. *J. exp. Med.* 95:19, 1952.
2. CALANDRA, S., MARTIN, M.J. y McINTYRE, N. *Europ. J. Clin. Invest.* 1: 352, 1971.
3. CALANDRA, S., MARTIN, M.J., O'SHEA, M.J. y McINTYRE, N. *Biochim. Biophys. Acta*, 260:424, 1972.
4. CHANUTIN, A. y LUDEWIG, S. *J. Biol. Chem.* 115:1, 1936.
5. EPSTEIN, E.Z. *Arch. intern. Med.* 50:203, 1932.
6. FORTE, T., NORUM, K.R., GLOMSET, J.A. y NICHOLS, A.V. *J. Clin. Invest.* 50:1141, 1971.
7. FRIEDMAN, M. y BYERS, S.O. *Amer. J. Physiol.* 188:337, 1957.
8. FURMAN, R.H. y CONRAD, L.L. *J. Clin. Invest.* 36:713, 1957.
9. GARDNER, J.A. y GAINSBOROUGH, H. *Quart J. Med.* 23:465, 1930.
10. GJONE, E. y NORUM, K.R. *Acta Med. scand.* 187:153, 1970.
11. GJONE, E. y ORNING, O.M. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 18:209, 1966.
12. GLOMSET, J.A. *J. Lipid Res.* 9:155, 1968.
13. GLOMSET, J.A., NICHOLS, A.V., NORUM, K.R., KING W. y FORTE, T. *J. Clin. Invest.* 52:1078, 1973.
14. KLOR, U., DITSCHUNEIT, H.H., RAKOW, D. y DITSCHUNEIT, H. *Europ. J. Clin. Invest.* 2:291, 1972.

15. NORUM, K.R. y GJONE, E. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 20:231, 1967.
 16. NORUM, K.R., GLOMSET, J.A., NICHOLS, A.V. y FORTE T. *J. Clin. Invest.* 50:1131, 1971.
 17. PHILLIPS, G.B. *J. Clin. Invest.* 39:1639, 1960.
 18. PICARD, J., VEISSIERE, D. y VOYER, F. p. 249 en Peeters, H. (ed.) *Protides of the Biological Fluids*, Vol. 19. Pergamon Press, 1972.
 19. RITLAND, S., BLOMHOFF, J.P. y GJONE, E. *Clin. chim, Acta* 49:253, 1973.
 20. SEIDEL, D., GJONE, E., BLOMHOFF, J.P. y GEISEN, H.P. En Greten, H., Levine, R., Pfeiffer, E.F. y Renold, R.E. (eds.) *Hormone and Metabolic Research*. Sup. No. 4. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1974.
 21. SEIDEL, D., GRETEN, H., GEISEN, H.P., WENGELER, H. y WIELAND, H. *Europ. J. clin. Invest.* 2:359, 1972.
 22. SIMÓN, J.B. y SCHEIG, R. *New Engl. J. Med.* 283:841, 1970.
 23. Takahasshi, S. y Muto, Y. *Jap. J. Gastroenterol.* 65:1139, 1968.
 24. TORSVIK, H. *Clin. Genetics.* 1:310, 1970.
 25. TORSVIK, H., BERG, K., MAGNANI, H.N., McCONATHY, W.J., ALAUPOVIC, P. y GJONE, E. *FEBS Letters* 24:165, 1972.
 26. TURNER, K.B., McCCRMACK, G.H. y RICHARDS, A.J. *Clin Invest.* 32:801, 1953.
-