

DEPARTAMENT DE CIRURGIA

UNIVERSITAT DE LLEIDA



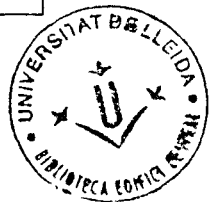
Universitat de Lleida
Registre General

28 GEN. 1999

Es 398

S:

**ESTUDIO DE LA FUNCION INMUNOLOGICA
EN EL TRASPLANTE ESPLENICO.
NUEVO MODELO EXPERIMENTAL EN RATAS.**



LUIS GOMEZ QUILES

Noviembre 1998

**Directores: Dr. LUIS PEREZ RUIZ.
Dr. XAVIER GOMEZ ARBONES.**

1.5. COMPARACION DE LOS RESULTADOS ANTES Y DESPUES DE LA CIRUGIA.

1.5.1. HEMOGRAMA Y CMF.

Comparación de los resultados obtenidos mediante el hemograma y la CMF, antes y después de la intervención quirúrgica, es decir, entre los resultados al inicio del estudio y los resultados a las 16 semanas, en función del grupo de estudio.

Tabla 24. Cálculo de la media, intervalo de confianza (95%), t de Student y significación estadística (p), de las variables estudiadas del hemograma y CMF en el grupo control, antes y después de la cirugía.

Grupo Control. Prueba de muestras relacionadas.

	Diferencias relacionadas				
	Media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	Sig. (bilateral)
		Inferior	Superior		
leucocitos previos - leucocitos post	644,00	-431,74	1719,74	1,236	,229
linfocitos previos - linfocitos post	476,00	-564,74	1516,74	,944	,355
PMN previos - PMN post	12,00	-41,71	65,71	,461	,649
monocitos previos - monocitos pos	156,00	90,65	221,35	4,927	,000
plaquetas previas - plaquetas post	-6240,00	-35721,33	23241,33	-,437	,666
CD19 previos - CD19 post	-,5735	-1,4421	,2950	-1,363	,186
CD4 previos - CD4 post	-3,0625	-6,4182	,2932	-1,884	,072
CD8 previos - CD8 post	3,6360	,3533	6,9188	2,286	,031

a. gl=24

Tabla 25. Prueba de Wilcoxon. Cálculo de las diferencias de medias en los datos de las variables del hemograma y CMF, antes y después de la cirugía en el grupo control.

Estadísticos de contraste								
	leucocitos post - leucocitos previos	PMN post - PMN previos	linfocitos post - linfocitos previos	monocitos post - monocitos previos	plaquetas post - plaquetas previas	CD19 post - CD19 previos	CD4 post - CD4 previos	CD8 post - CD8 previos
Z	-1,130 ^a	-,520 ^a	-,794 ^a	-3,620 ^a	-1,588 ^b	-1,197 ^b	-1,709 ^b	-2,220 ^a
Sig. asintót. (bilateral)	,258	,603	,427	,000	,112	,231	,088	,026

a. Basado en los rangos positivos.

b. Basado en los rangos negativos.

c. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

d. grupo de estudio = A. Control

Tabla 26. Media, intervalo de confianza, t de Student y significación estadística de las variables obtenidas del hemograma y CMF en el grupo de esplenectomía, antes y después de la cirugía.

Grupo esplenectomía. Prueba de muestras relacionadas						
	Diferencias relacionadas			t	Sig. (bilateral)	
	Media	Intervalo de confianza para la diferencia				
		Inferior	Superior			
leucocitos previos - leucocitos post	172,00	-950,54	1294,54	,316	,755	
linfocitos previos - linfocitos post	380,00	-603,62	1363,62	,797	,433	
PMN previos - PMN post	-136,00	-255,68	-16,32	-2,345	,028	
monocitos previos - monocitos pos	-72,00	-194,40	50,40	-1,214	,237	
plaquetas previas - plaquetas post	-150800	-256508	-45092,25	-2,944	,007	
CD19 previos - CD19 post	-,5299	-1,5972	,5374	-1,025	,316	
CD4 previos - CD4 post	-2,0676	-6,1966	2,0615	-1,033	,312	
CD8 previos - CD8 post	2,5974	-1,0921	6,2870	1,453	,159	

a. gl=24

Tabla 27. Prueba de Wilcoxon. Cálculo de las diferencias de medias en los datos de las variables del hemograma y CMF, antes y después de la cirugía en el grupo de esplenectomía.

Estadísticos de contraste								
	leucocitos post - leucocitos previos	PMN post - PMN previos	linfocitos post - linfocitos previos	monocitos post - monocitos previos	plaquetas post - plaquetas previas	CD19 post - CD19 previos	CD4 post - CD4 previos	CD8 post - CD8 previos
Z	-,175 ^a	-2,447 ^b	-,586 ^a	-,755 ^b	-2,462 ^b	-1,170 ^b	-,955 ^b	-1,278 ^a
Sig. asintót. (bilateral)	,861	,014	,558	,450	,014	,242	,339	,201

a. Basado en los rangos positivos.

b. Basado en los rangos negativos.

c. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

d. grupo de estudio = B. Esplenectomía

Tabla 28. Media, intervalo de confianza, t de Student y significación estadística de las variables del hemograma en el grupo de autotrasplante, antes y después de la cirugía.

Grupo autotrasplante. Prueba de muestras relacionadas						
	Diferencias relacionadas			t	Sig. (bilateral)	
	Media	Intervalo de confianza para la diferencia				
		Inferior	Superior			
leucocitos previos - leucocitos post	-1412,00	-2933,20	109,20	-1,916	,067	
linfocitos previos - linfocitos post	-1160,00	-2439,40	119,40	-1,871	,074	
PMN previos - PMN post	-124,00	-227,39	-20,61	-2,475	,021	
monocitos previos - monocitos post	-128,00	-309,31	53,31	-1,457	,158	
plaquetas previas - plaquetas post	-105480	-172993	-37966,52	-3,225	,004	
CD19 previos - CD19 post	-2,4689	-4,1633	-,7745	-3,007	,006	
CD4 previos - CD4 post	2,1316	-1,5030	5,7662	1,210	,238	
CD8 previos - CD8 post	,3373	-3,7276	4,4022	,171	,865	

a. gl=24

Tabla 29. Prueba de Wilcoxon. Cálculo de las diferencias de medias en los datos de las variables del hemograma y CMF, antes y después de la cirugía en el grupo de autotrasplante.

Estadísticos de contraste								
	leucocitos post - leucocitos previos	PMN post - PMN previos	linfocitos post - linfocitos previos	monocitos post - monocitos previos	plaquetas post - plaquetas previas	CD19 post - CD19 previos	CD4 post - CD4 previos	CD8 post - CD8 previos
Z	-2,369 ^a	-2,687 ^a	-2,287 ^a	-,883 ^a	-2,650 ^a	-2,677 ^a	-1,117 ^b	-,202 ^b
Sig. asintót. (bilateral)	,018	,007	,022	,377	,008	,007	,264	,840

a. Basado en los rangos negativos.

b. Basado en los rangos positivos.

c. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

d. grupo de estudio = C. Autotrasplante

Tabla 30. Media, intervalo de confianza, t de Student y significación estadística de las variables del hemograma y CMF en el grupo de trasplante, antes y después de la cirugía.

Grupo trasplante. Prueba de muestras relacionadas						
	Diferencias relacionadas			t	Sig. (bilateral)	
	Media	Intervalo de confianza para la diferencia inferior	Superior			
leucocitos previos - leucocitos post	-932,00	-2400,21	536,21	-1,310	,203	
linfocitos previos - linfocitos post	-652,00	-1894,64	590,64	-1,083	,290	
PMN previos - PMN post	-136,00	-245,13	-26,87	-2,572	,017	
monocitos previos - monocitos post	-144,00	-298,94	10,94	-1,918	,067	
plaquetas previas - plaquetas post	-228720	-622882	165442,27	-1,198	,243	
CD19 previos - CD19 post	-3,4005	-5,1385	-1,6626	-4,038	,000	
CD4 previos - CD4 post	2,9006	-1,8503	7,6514	1,260	,220	
CD8 previos - CD8 post	,5000	-4,6519	5,6519	,200	,843	

a. gl=24

Tabla 31. Prueba de Wilcoxon. Comparación de los valores del hemograma y citometría de flujo antes y después de la cirugía en el grupo de trasplante.

Estadísticos de contraste								
	leucocitos post - leucocitos previos	PMN post - PMN previos	linfocitos post - linfocitos previos	monocitos post - monocitos previos	plaquetas post - plaquetas previas	CD19 post - CD19 previos	CD4 post - CD4 previos	CD8 post - CD8 previos
Z	-2,193 ^a	-2,594 ^a	-2,001 ^a	-1,847 ^a	-1,224 ^a	-3,350 ^a	-1,413 ^b	-,363 ^b
Sig. asintót. (bilateral)	,028	,009	,045	,065	,221	,001	,158	,716

a. Basado en los rangos negativos.

b. Basado en los rangos positivos.

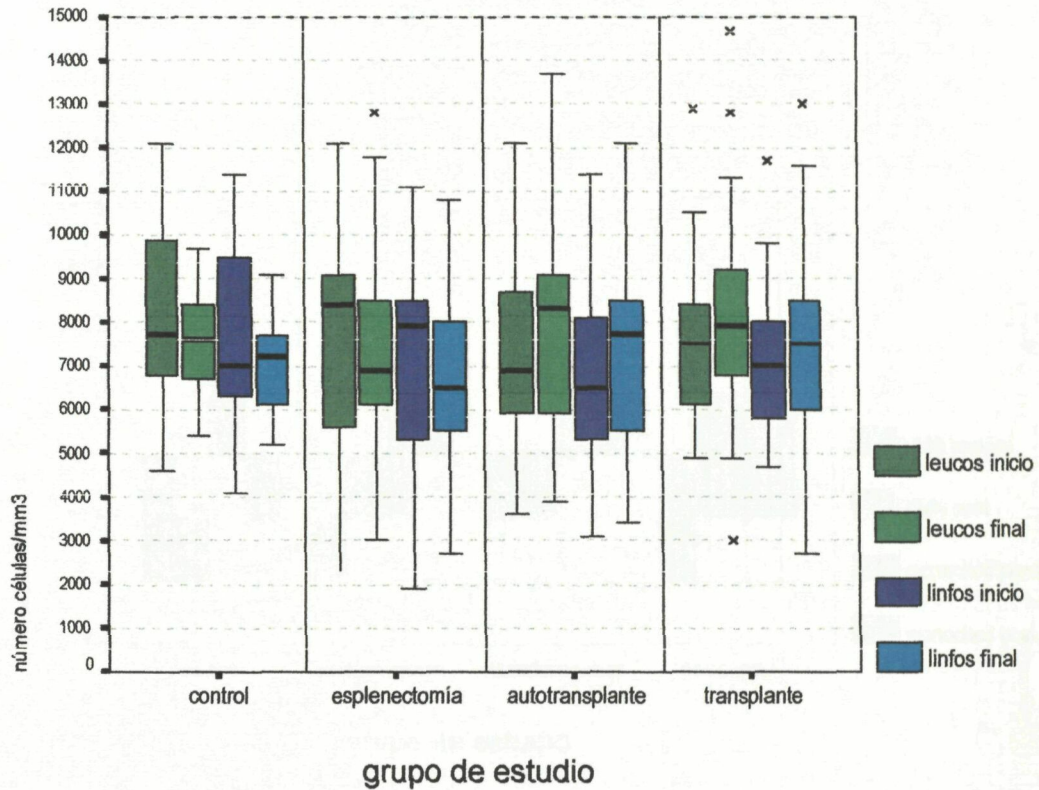
c. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

d. grupo de estudio = D. Trasplante

El diagrama de cajas permite representar, de forma condensada, la información de la media, la mediana y los cuartiles. La mediana esta representada por el trazo grueso en mitad de la caja. Los cuartiles 75 y 25, corresponden a los extremos de las cajas.

En el grupo control y de trasplante, a diferencia de los otros dos grupos de estudio, presentan unos valores similares de las medianas en el número de leucocitos totales y linfocitos, antes y después de la cirugía (Figura 1).

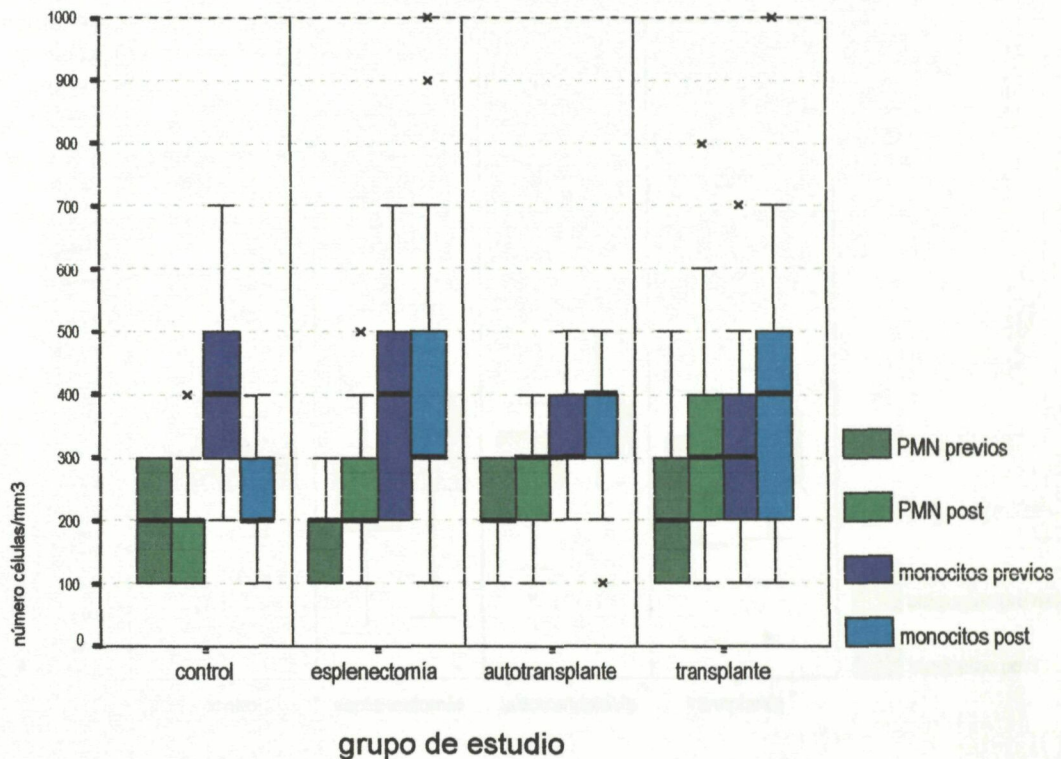
Figura 1. Diagrama de cajas del número de leucocitos y linfocitos, antes y después de la cirugía en los grupos de estudio.



Como podemos apreciar en la Figura 2; todos los grupos, a excepción del grupo control, presentan un aumento en el valor de la mediana del número de PMN después de la cirugía. En el grupo control, la mediana del número de PMN después de la cirugía, es similar al valor del inicio del estudio.

Todos los grupos, excepto el control, presentan un aumento en el número de monocitos, tras la cirugía. El grupo control, disminuye el número de monocitos, después de la técnica quirúrgica (Figura 2).

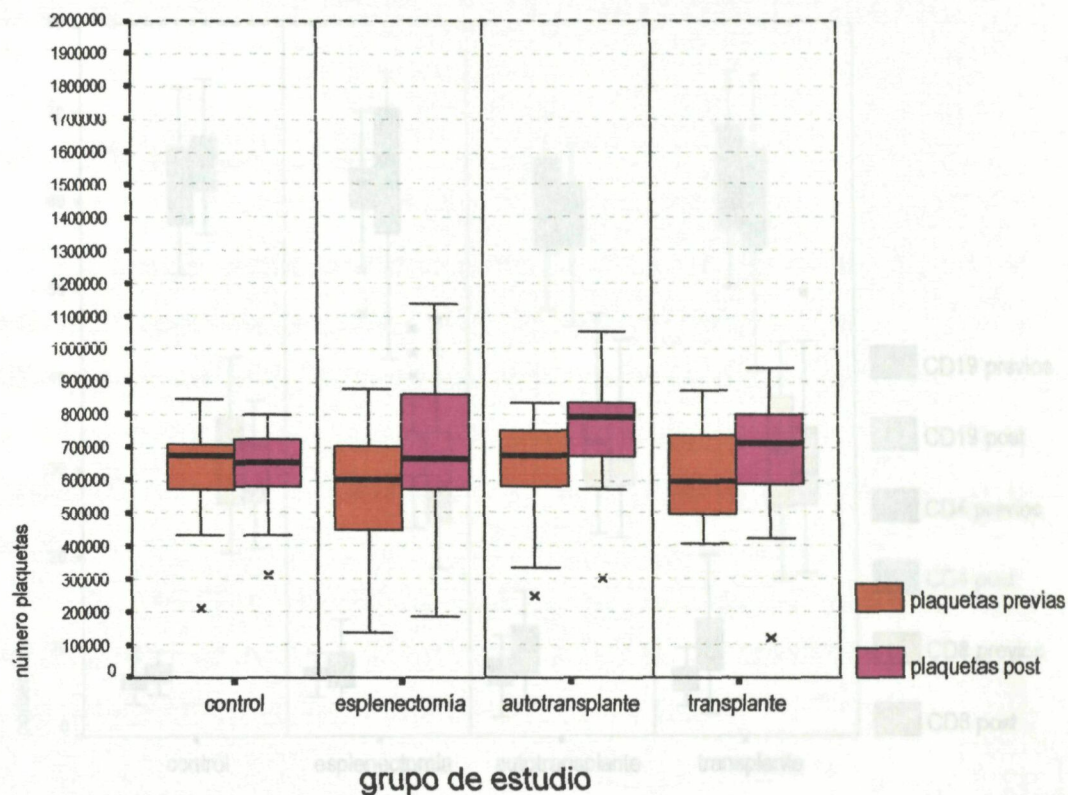
Figura 2. Diagrama de cajas del número de PMN y monocitos, antes y después de la cirugía en los grupos de estudio.



En la Figura 3, observamos que todos los grupos presentan una trombocitosis después de realizar la técnica quirúrgica, a excepción del grupo control. En el grupo control, el número de plaquetas presenta una disminución después de la laparotomía.

En el grupo de esplenectomía, algunos casos presentan valores superiores a 1000×10^3 plaquetas/ μl de sangre (Figura 3).

Figura 3. Diagrama de cajas del número de plaquetas antes y después de la cirugía, en los grupos de estudio.

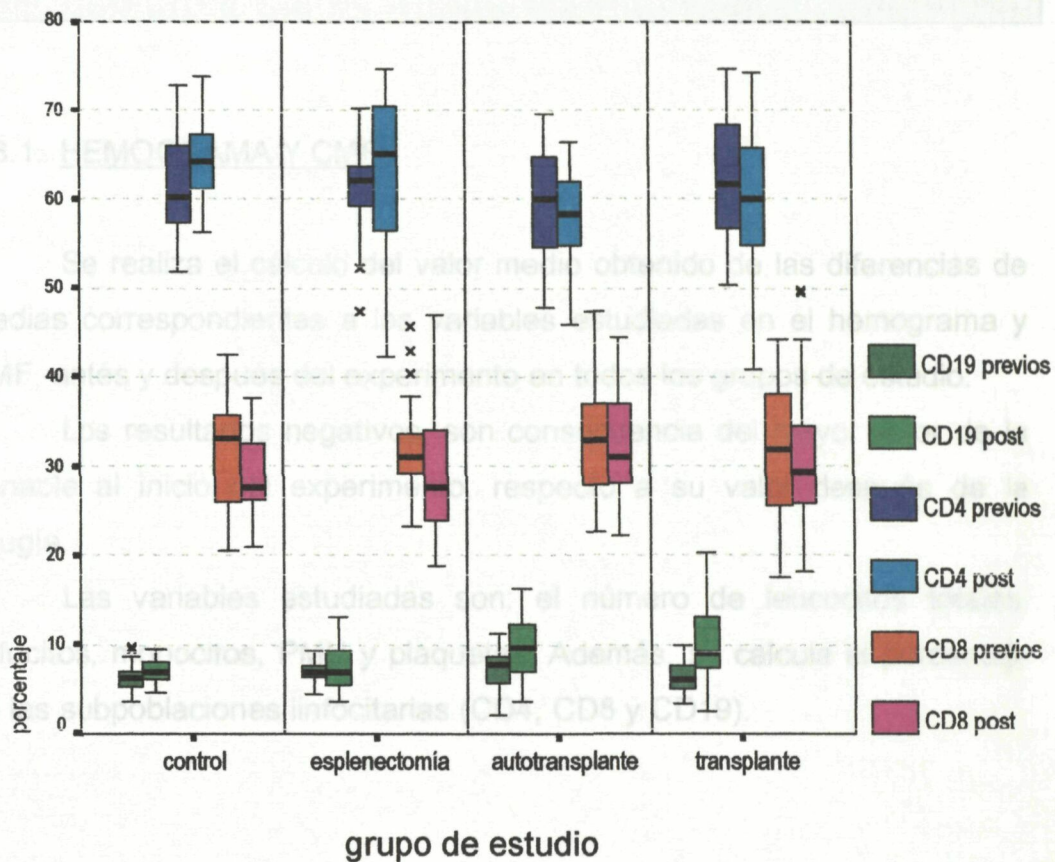


En el diagrama de cajas de la Figura 4, la subpoblación de CD4 presenta disminución del porcentaje después de la cirugía, en el grupo de autotrasplante y trasplante. Sin embargo, en los grupos control y esplenectomía, se produce un aumento.

La subpoblación de CD8, presenta disminución del porcentaje en todos los grupos después de la cirugía (Figura 4).

La subpoblación de CD19, presenta aumento en el porcentaje en todos los grupos de estudio después de la cirugía (Figura 4)..

Figura 4. Diagrama de cajas de las subpoblaciones linfocitarias en los grupos de estudio.



En la tabla 32, expresamos la comparación entre los grupos de estudio, de los valores medios de las variables ya enumeradas.

1.6. COMPARACION ENTRE GRUPOS DESPUES DEL EXPERIMENTO (comparación de las medias entre diferencias de valores antes y después).

1.6.1. HEMOGRAMA Y CMF.

Se realiza el cálculo del valor medio obtenido de las diferencias de medias correspondientes a las variables estudiadas en el hemograma y CMF, antes y después del experimento en todos los grupos de estudio.

Los resultados negativos, son consecuencia del mayor valor de la variable al inicio del experimento, respecto a su valor después de la cirugía.

Las variables estudiadas son: el número de leucocitos totales, linfocitos, monocitos, PMN y plaquetas. Además, se calcula el porcentaje de las subpoblaciones linfocitarias (CD4, CD8 y CD19).

En la tabla 32, expresamos la comparación entre los grupos de estudio, de los valores medios de las variables ya enumeradas.

Descriptivos

		Intervalo de confianza para la media al 95%		
		Media	Límite inferior	Límite superior
leucocitos iniciales-finales	A. Control	-644,00	-1719,74	431,74
	B. Esplenectomía	-172,00	-1294,54	950,54
	C. Autotransplante	1412,00	-109,20	2933,20
	D. Transplante	932,00	-536,21	2400,21
	Total	382,00	-260,54	1024,54
linfocitos iniciales-finales	A. Control	-476,00	-1516,74	564,74
	B. Esplenectomía	-380,00	-1363,62	603,62
	C. Autotransplante	1160,00	-119,40	2439,40
	D. Transplante	652,00	-590,64	1894,64
	Total	239,00	-319,64	797,64
PMN iniciales-finales	A. Control	-12,00	-65,71	41,71
	B. Esplenectomía	136,00	16,32	255,68
	C. Autotransplante	124,00	20,61	227,39
	D. Transplante	136,00	26,87	245,13
	Total	96,00	47,16	144,84
monocitos iniciales-finales	A. Control	-156,00	-221,35	-90,65
	B. Esplenectomía	72,00	-50,40	194,40
	C. Autotransplante	128,00	-53,31	309,31
	D. Transplante	144,00	-10,94	298,94
	Total	47,00	-22,57	116,57
plaquetas iniciales-finales	A. Control	6240,00	-23241,33	35721,33
	B. Esplenectomía	150800	45092,25	256507,75
	C. Autotransplante	105480	37966,52	172993,48
	D. Transplante	228720	-165442,28	622882,28
	Total	122810	23359,88	222260,12
% CD19 iniciales-finales	A. Control	,57	-,30	1,44
	B. Esplenectomía	,53	-,54	1,60
	C. Autotransplante	2,47	,77	4,16
	D. Transplante	3,40	1,66	5,14
	Total	1,74	1,04	2,45
% CD4 iniciales-finales	A. Control	3,06	-,29	6,42
	B. Esplenectomía	2,07	-2,06	6,20
	C. Autotransplante	-2,13	-5,77	1,50
	D. Transplante	-2,90	-7,65	1,85
	Total	2,45E-02	-1,94	1,99
% CD8 iniciales-finales	A. Control	-3,64	-6,92	-,35
	B. Esplenectomía	-2,60	-6,29	1,09
	C. Autotransplante	-,34	-4,40	3,73
	D. Transplante	-,50	-5,65	4,65
	Total	-1,77	-3,73	,20

Tabla 33. Cálculo de la media y la significación estadística entre los grupos, de las variables del hemograma y CMF.

		ANOVA				
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
leucocitos iniciales-finales	Inter-grupos	68074800,000	3	22691600	2,246	,088
	Intra-grupos	970072800,000	96	10104925		
	Total	1038147600,000	99			
linfocitos iniciales-finales	Inter-grupos	47829900,000	3	15943300	2,077	,108
	Intra-grupos	736908000,000	96	7676125		
	Total	784737900,000				
PMN iniciales-finales	Inter-grupos	391200,000	3	130400,0	2,233	,089
	Intra-grupos	5607200,000	96	58408,333		
	Total	5998400,000	99			
monocitos iniciales-finales	Inter-grupos	1445100,000	3	481700,0	4,312	,007
	Intra-grupos	10724000,000	96	111708,3		
	Total	12169100,000	99			
plaquetas iniciales-finales	Inter-grupos	647231550000,0	3	2,16E+11	,855	,467
	Intra-grupos	24222291840000	96	2,52E+11		
	Total	24869523390000	99			
% CD19 iniciales-finales	Inter-grupos	152,841	3	50,947	4,460	,006
	Intra-grupos	1096,582	96	11,423		
	Total	1249,423	99			
% CD4 iniciales-finales	Inter-grupos	665,209	3	221,736	2,358	,076
	Intra-grupos	9027,500	96	94,036		
	Total	9692,709	99			
% CD8 iniciales-finales	Inter-grupos	195,809	3	65,270	,659	,579
	Intra-grupos	9501,376	96	98,973		
	Total	9697,185	99			

Tabla 34. Prueba de Kruskal-Wallis.

Estadísticos de contraste^{a,b}

	DLEUCO	DLINFO	DPMN	DMONO	DIFPLAQ	DCD19	DCD4	DCD8
Chi-cuadrado	5,652	5,553	9,867	18,157	8,626	9,743	6,201	1,454
gl	3	3	3	3	3	3	3	3
Sig. asintót.	,130	,136	,020	,000	,035	,021	,102	,693

DLEUCO: leucocitos iniciales-finales, DLINFO: linfocitos iniciales-finales, DPMN: PMN in
monocitos iniciales-finales, DIFPLAQ: plaquetas iniciales-finales, DCD19: % CD19 inicia
inicial-final; DCD8: % CD8 inicial-final

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: grupo de estudio

1.6.2. ACLARAMIENTO BACTERIANO.

Se realiza el estudio del aclaramiento bacteriano en los grupos de estudio, en función del tiempo.

Tabla 35. Cálculo del valor medio del aclaramiento en los grupos de estudio en función del tiempo.

		Recuento	Media	Mínimo	Máximo	Error típico de la media
A. Control	AC30	25	97,80	60	185	5,63
	AC60	25	155,60	85	425	13,43
	AC120	25	26,20	10	140	4,97
	AC180	25	12,80	5	45	1,85
B. Esplenectomía	AC30	25	311,60	170	420	13,82
	AC60	25	610,00	325	945	33,68
	AC120	25	329,80	110	555	26,21
	AC180	25	103,60	55	210	7,41
C. Autotransplante	AC30	25	243,60	55	450	20,29
	AC60	25	436,80	225	725	25,76
	AC120	25	240,80	110	450	18,26
	AC180	25	74,20	15	125	6,84
D. Transplante	AC30	25	169,00	75	260	11,05
	AC60	25	329,80	165	480	18,12
	AC120	25	152,80	35	310	13,16
	AC180	25	35,60	10	55	2,73

Tabla 36. Determinación de la media y su significación estadística entre los grupos de estudio, del aclaramiento bacteriano a los 30 minutos.

ANOVA						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
AC30	Inter-grupos	641009,00	3	213669,7	45,190	,000
	Intra-grupos	453916,00	96	4728,292		
	Total	1094925,0	99			

Tabla 37. Comparación entre los grupos de estudio de la diferencia de medias e IC 95%, a los 30 minutos del aclaramiento bacteriano.

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: AC30

Scheffé

(I) grupo de estudio	(J) grupo de estudio	Diferencia de medias (I-J)	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
A. Control	B. Esplenectomía	-213,8000*	,000	-269,1466	-158,4534
	C. Autotransplante	-145,8000*	,000	-201,1466	-90,4534
	D. Transplante	-71,2000*	,006	-126,5466	-15,8534
B. Esplenectomía	A. Control	213,8000*	,000	158,4534	269,1466
	C. Autotransplante	68,0000*	,009	12,6534	123,3466
	D. Transplante	142,6000*	,000	87,2534	197,9466
C. Autotransplante	A. Control	145,8000*	,000	90,4534	201,1466
	B. Esplenectomía	-68,0000*	,009	-123,3466	-12,6534
	D. Transplante	74,6000*	,003	19,2534	129,9466
D. Transplante	A. Control	71,2000*	,006	15,8534	126,5466
	B. Esplenectomía	-142,6000*	,000	-197,9466	-87,2534
	C. Autotransplante	-74,6000*	,003	-129,9466	-19,2534

*. La diferencia entre las medias es significativa al nivel .05.

Tabla 38. Determinación de la media y su significación estadística entre los grupos de estudio, del aclaramiento bacteriano a los 60 minutos.

ANOVA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
AC60	Inter-grupos 2724110,7	3	908036,9	62,979	,000
	Intra-grupos 1384134,0	96	14418,063		
	Total 4108244,7	99			

Tabla 39. Comparación entre los grupos de estudio de la diferencia de medias e IC 95%, a los 60 minutos del aclaramiento bacteriano.

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: AC60

Scheffé

(I) grupo de estudio	(J) grupo de estudio	Diferencia de medias (I-J)	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
A. Control	B. Esplenectomía	-454,4000*	,000	-551,0478	-357,7522
	C. Autotransplante	-281,2000*	,000	-377,8478	-184,5522
	D. Transplante	-174,2000*	,000	-270,8478	-77,5522
B. Esplenectomía	A. Control	454,4000*	,000	357,7522	551,0478
	C. Autotransplante	173,2000*	,000	76,5522	269,8478
	D. Transplante	280,2000*	,000	183,5522	376,8478
C. Autotransplante	A. Control	281,2000*	,000	184,5522	377,8478
	B. Esplenectomía	-173,2000*	,000	-269,8478	-76,5522
	D. Transplante	107,0000*	,023	10,3522	203,6478
D. Transplante	A. Control	174,2000*	,000	77,5522	270,8478
	B. Esplenectomía	-280,2000*	,000	-376,8478	-183,5522
	C. Autotransplante	-107,0000*	,023	-203,6478	-10,3522

*. La diferencia entre las medias es significativa al nivel .05.

Tabla 40. Determinación de la media y su significación estadística entre los grupos de estudio, del aclaramiento bacteriano a los 120 minutos

ANOVA						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
AC120	Inter-grupos	1257798,0	3	419266,0	55,055	,000
	Intra-grupos	731076,00	96	7615,375		
	Total	1988874,0	99			

Tabla 41. Comparación entre los grupos de estudio de la diferencia de medias e IC 95%, a los 120 minutos del aclaramiento bacteriano.

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: AC120

Scheffé

(I) grupo de estudio	(J) grupo de estudio	Diferencia de medias (I-J)	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
A. Control	B. Esplenectomía	-303,6000*	,000	-373,8400	-233,3600
	C. Autotransplante	-214,6000*	,000	-284,8400	-144,3600
	D. Transplante	-126,6000*	,000	-196,8400	-56,3600
B. Esplenectomía	A. Control	303,6000*	,000	233,3600	373,8400
	C. Autotransplante	89,0000*	,007	18,7600	159,2400
	D. Transplante	177,0000*	,000	106,7600	247,2400
C. Autotransplante	A. Control	214,6000*	,000	144,3600	284,8400
	B. Esplenectomía	-89,0000*	,007	-159,2400	-18,7600
	D. Transplante	88,0000*	,007	17,7600	158,2400
D. Transplante	A. Control	126,6000*	,000	56,3600	196,8400
	B. Esplenectomía	-177,0000*	,000	-247,2400	-106,7600
	C. Autotransplante	-88,0000*	,007	-158,2400	-17,7600

*. La diferencia entre las medias es significativa al nivel .05.

Tabla 42. Determinación de la media y su significación estadística entre los grupos de estudio, del aclaramiento bacteriano a los 180 minutos.

ANOVA						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
AC180	Inter-grupos	121954,75	3	40651,583	57,747	,000
	Intra-grupos	67580,000	96	703,958		
	Total	189534,75	99			

Tabla 43. Comparación entre los grupos de estudio de la diferencia de medias e IC 95%, a los 180 minutos del aclaramiento bacteriano.

Comparaciones múltiples

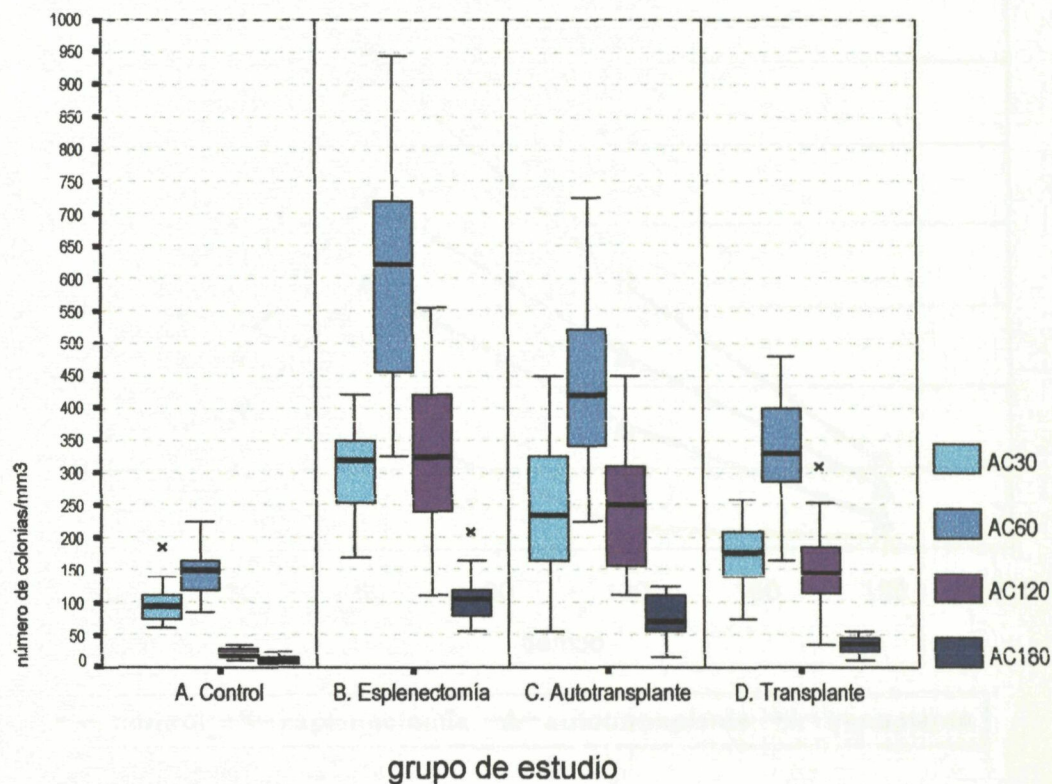
Variable dependiente: AC180

Scheffé

(I) grupo de estudio	(J) grupo de estudio	Diferencia de medias (I-J)	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
A. Control	B. Esplenectomía	-90,8000*	,000	-112,1556	-69,4444
	C. Autotransplante	-61,4000*	,000	-82,7556	-40,0444
	D. Transplante	-22,8000*	,031	-44,1556	-1,4444
B. Esplenectomía	A. Control	90,8000*	,000	69,4444	112,1556
	C. Autotransplante	29,4000*	,003	8,0444	50,7556
	D. Transplante	68,0000*	,000	46,6444	89,3556
C. Autotransplante	A. Control	61,4000*	,000	40,0444	82,7556
	B. Esplenectomía	-29,4000*	,003	-50,7556	-8,0444
	D. Transplante	38,6000*	,000	17,2444	59,9556
D. Transplante	A. Control	22,8000*	,031	1,4444	44,1556
	B. Esplenectomía	-68,0000*	,000	-89,3556	-46,6444
	C. Autotransplante	-38,6000*	,000	-59,9556	-17,2444

*. La diferencia entre las medias es significativa al nivel .05.

Figura 5. Diagrama de cajas del aclaramiento bacteriano en los grupos de estudio, en función del tiempo.

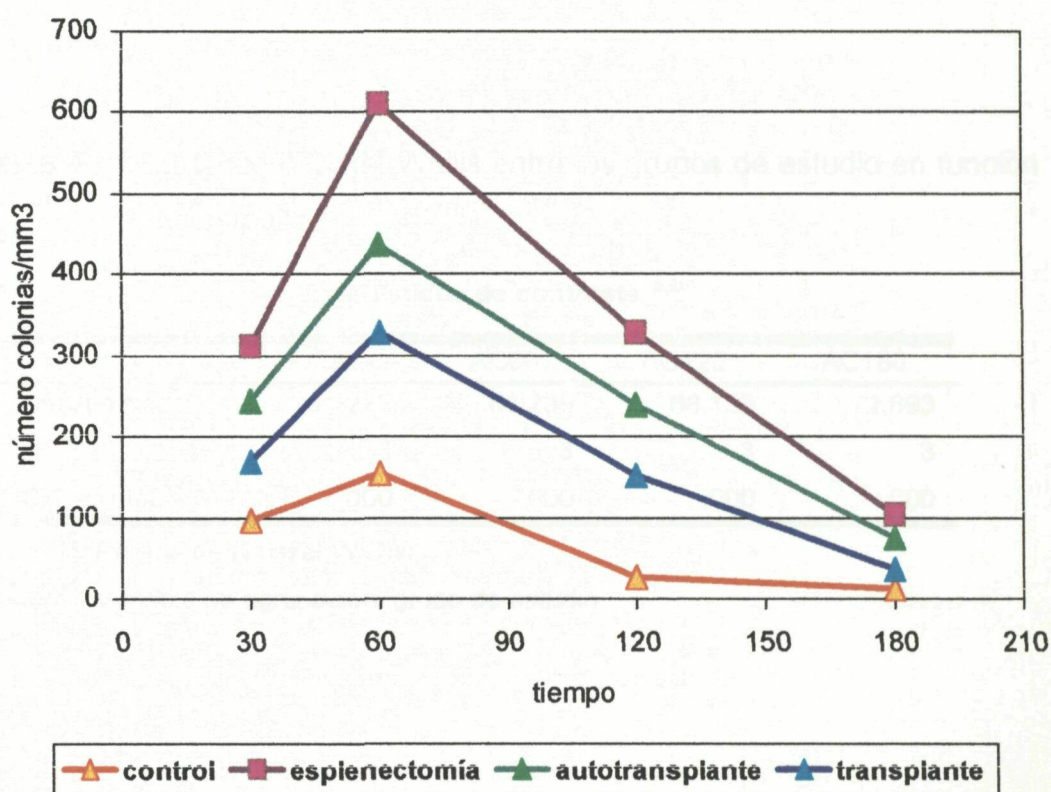


En este diagrama de cajas podemos observar, que a los 30 minutos, el valor medio del número de colonias/ml de sangre en el grupo control presenta el valor mas bajo (inferior a 100 UFC/ml). Le sigue en orden de frecuencia, el grupo de trasplante, autotrasplante y esplenectomía. Este ultimo, presenta una media superior a 300 UFC/ml.

A los 60 minutos, los valores alcanzan los mayores resultados en los cuatro grupos de estudio. Siendo a los 180 minutos, donde los grupos de estudio presentan los valores de UFC/ml más bajos.

En general, el grupo control presenta los valores medios más bajos en las cuatro unidades de tiempo estudiadas. Le sigue en orden, el grupo de trasplante, autotrasplante y por ultimo el grupo de esplenectomía.

Figura 6. Cinética del aclaramiento bacteriano en los grupos de estudio, en función de las unidades de tiempo (30, 60, 120 y 180 minutos).



En esta gráfica donde se expresa la cinética del aclaramiento bacteriano según la unidad de tiempo, vemos que el grupo control, presenta un valor medio del aclaramiento inferior a 100 UFC/ml a los 90 minutos aproximadamente. El grupo de trasplante necesita 150 minutos, para obtener los mismos resultados (100 UFC/ml). El grupo de autotrasplante necesita casi 180 minutos para conseguir el mismo nivel de aclaramiento bacteriano. Por último, el grupo de esplenectomía, después de 180 minutos, no ha conseguido un aclaramiento bacteriano de 100 UFC/ml.

Los valores máximos, obtenidos a los 60 minutos, alcanzan en el grupo de esplenectomía la cifra de 600 UFC/ml. Le siguen en orden

decreciente, el grupo de autotrasplante (400 UFC/ml), el grupo de trasplante (200 UFC/ml) y el grupo control (150 UFC/ml) (Figura 6).

Tabla 44. Prueba de Kruskal-Wallis entre los grupos de estudio en función del tiempo.

Estadísticos de contraste ^{a,b}				
	AC30	AC60	AC120	AC180
Chi-cuadrado	61,223	68,239	68,136	72,693
gl	3	3	3	3
Sig. asintót.	,000	,000	,000	,000

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: grupo de estudio

1.7. ESTUDIO DE LA MORTALIDAD.

Uno de los puntos importantes en el estudio de la función inmunológica es la determinación de la supervivencia. A las 24 horas de provocar la infección con neumococos vía peritoneal, se realiza el estudio de la supervivencia en los grupos de estudio.

Tabla 45. Supervivencia a las 24 horas en los grupos de estudio.

		supervivencia 24h postinfección		Total
		muerta	viva	
A. Control	número	4	21	25
	% grupo	16,0%	84,0%	100,0%
B. Esplenectomía	número	16	9	25
	% grupo	64,0%	36,0%	100,0%
C. Autotrasplante	número	13	12	25
	% grupo	52,0%	48,0%	100,0%
D. Trasplante	número	9	16	25
	% grupo	36,0%	64,0%	100,0%
Total	número	42	58	100
	% grupo	42,0%	58,0%	100,0%

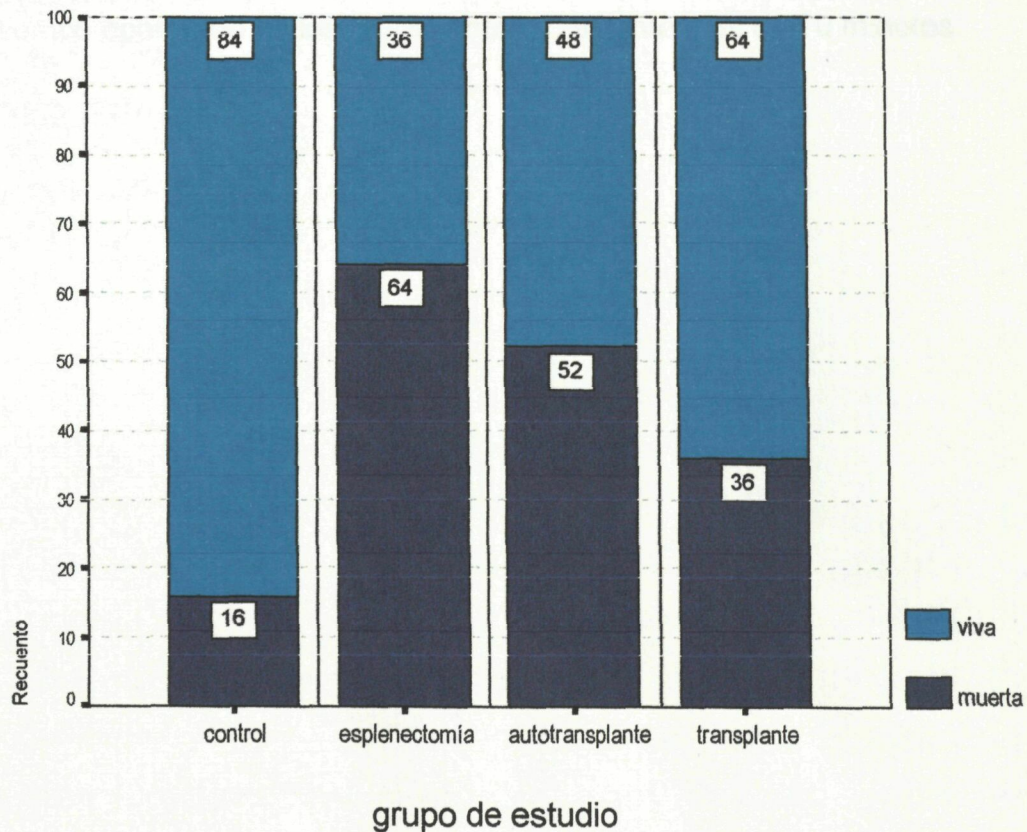
Como podemos observar en la tabla 45 y en la figura 7, los mejores resultados de supervivencia a las 24 horas son obtenidos por el grupo control (84%). Le sigue en orden decreciente, el grupo de trasplante (64%), el grupo de autotrasplante (48%) y el grupo de esplenectomía (36%).

Tabla 46. Prueba de Chi-cuadrado de Pearson.

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asint. (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	13,300 ^a	3	,004
N de casos válidos	100		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 10,50.

Figura 7. Gráfica de barras de la supervivencia a las 24 horas, en los grupos de estudio.



2. RESULTADOS DE LA TECNICA QUIRURGICA DEL TRASPLANTE.

Nuestro modelo experimental de trasplante esplénico con utilización de la región cervical, se basa en la tutorización temporal de la micro-anastómosis venosa.

La incidencia de complicaciones ha sido del 8%. Se ha producido un caso de trombosis venosa a nivel del trasplante esplénico, y un caso de hemorragia a nivel de la anastómosis arterial.

El tiempo medio operatorio del trasplante esplénico completo ha sido de 80 minutos. Existe diferencia en el tiempo operatorio, si tenemos en cuenta la curva de aprendizaje. Es decir, el valor medio del tiempo quirúrgico en los 13 primeros trasplantes es de 90 minutos, sin embargo, el tiempo operatorio en los 12 restantes trasplantes, es de 70 minutos.

3. RESULTADOS DEL ESTUDIO HISTOLOGICO.

Se realiza el estudio histológico en los siguientes grupos de estudio: grupo de autotrasplante y grupo de trasplante.

Se establece una clasificación de los resultados obtenidos según una escala establecida por Moore y enumerada en el apartado de material y métodos.

Macroscópicamente, en el grupo de autotrasplante, a las 16 semanas de la cirugía, se aprecia a nivel de la zona de implante, una tumoración intimamente adherida a epiplón, de color rojo oscuro; que al corte da lugar a una exudación escasa amarillenta.

También, en el grupo de trasplante, el bazo presenta unas características macroscópicas similares al grupo de autotrasplante, aunque las adherencias se producen a nivel de la glándula submaxilar.

El tamaño y el peso del bazo en el grupo de trasplante, presentan una reducción respecto a los valores iniciales en el momento del trasplante. El peso inicial medio del bazo trasplantado es de 500 mgr, sin embargo el peso medio del bazo en el momento del sacrificio es de 400 mgr.

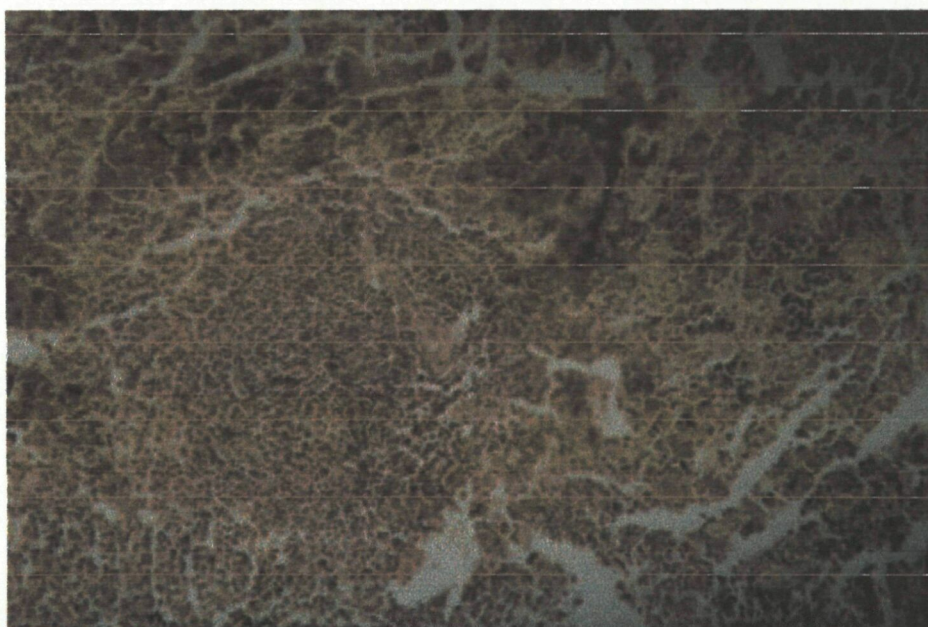
Teniendo en cuenta la clasificación histológica de Moore, los resultados obtenidos son los siguientes:

- En el grupo de autotrasplante: 15 ratas pertenecen al score 3, es decir, presencia de frecuentes agregados linfoides perioarteriolares, distribuidos irregularmente en la sección esplénica y zona marginal bien establecida con confluencia de linfoides agregados. Además, 10 ratas pertenecen al score 4, es decir, presencia de número y distribución normal de agregados linfoides con normal arquitectura. El score 4, corresponde a una estructura histológica igual al de un bazo normal. No existe ninguna rata con un score inferior a 3.

- En el grupo de trasplante: 12 ratas presentan un score de 3 y 13 ratas presentan un score de 4 (Fotografías 7, 8 y 9). También en este grupo, ninguna rata presenta un score inferior a 3.

En resumen, todas las ratas de los grupos de estudio de autotrasplante y trasplante presentan una estructura similar (score 3) o igual (score 4), a un bazo de características histológicas normales.

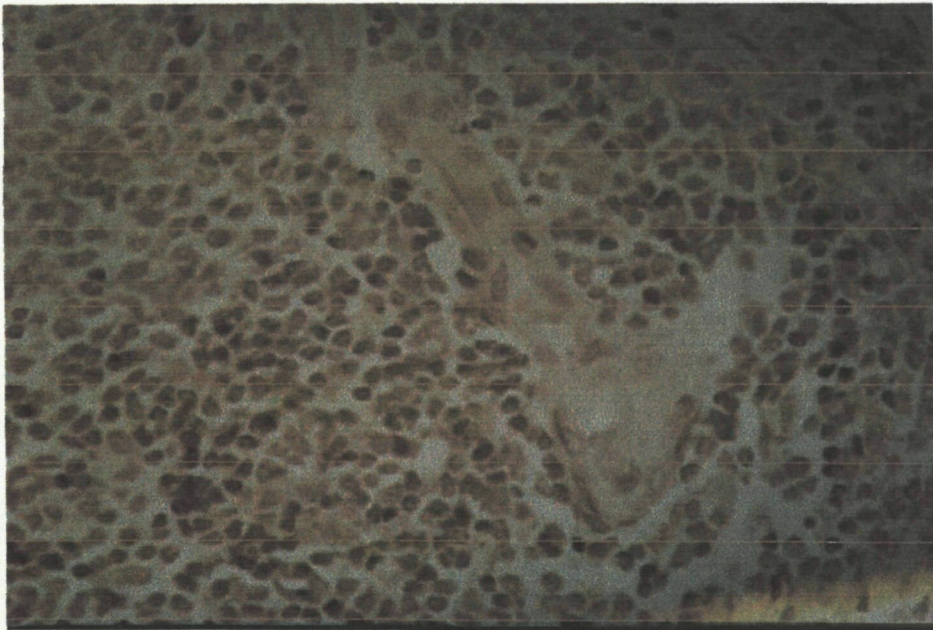
Fotografía 7. Preparación histológica con Hematoxilina-eosina del bazo trasplantado. Visualización de la pulpa blanca (x100 aumentos).



Fotografía 8. Detalle ampliado de la pulpa blanca: distribución normal de agregados linfoides perioarteriolares con normal arquitectura (x250 aumentos).



Fotografía 9. Detalle ampliado de la arteriola con la distribución normal de los agregados linfoides (x400 aumentos).



DISCUSION

1. TECNICA QUIRURGICA.

1.1. TRASPLANTE ESPLENICO CERVICAL.

El trasplante esplénico experimental en ratas supone un reto para el cirujano; debido a la dificultad de la técnica quirúrgica y el alto porcentaje de complicaciones hemorragias y trombosis (Cooley, 1991)

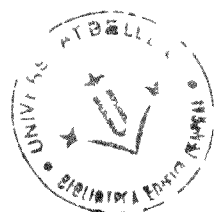
La dificultad técnica viene condicionada por el pequeño calibre de los vasos a anastomosar y la facilidad de colapso de las paredes venosas, debido a la falta de rigidez de las mismas. Estos motivos han dado lugar a la aparición de diferentes técnicas quirúrgicas.

El primer modelo experimental fue descrito por Lee, Orloff y Coburn en 1969. Dicho modelo consistía en la realización de anastómosis terminolateral del cuff de aorta y porta de bazo de la rata donante con la arteria aorta y vena cava de la rata receptora.

Posteriormente Muller en 1985, realiza una variante de la técnica clásica, que consite en la anastómosis termino-terminal del cuff de aorta y porta de la donante con arteria y vena renal de la receptora, tras la practica de nefrectomía izquierda.

La región cervical es utilizada por primera vez por Heron en 1971, para la realización de trasplante cardiaco. La región cervical tiene una serie de ventajas respecto a la cavidad abdominal en el trasplante esplénico (Olausson, 1984; Li, 1994). Estas ventajas son las siguientes:

1. Facilidad de control postoperatorio del injerto, es decir, la cervicotomía minimiza el trauma quirúrgico respecto a la laparotomía y evita la lesión del trasplante, especialmente, a la hora de practicar peritonitis



mediante inoculación intraperitoneal de neumococos en el estudio del aclaramiento bacteriano y la mortalidad postinfección. Además, resulta menos complejo y más rápido realizar una cervicotomía para control postoperatorio del injerto.

2. Evita la incidencia de complicaciones características de la cavidad abdominal, tales como, el absceso intraabdominal y las adherencias; estas últimas muy frecuentes en esta técnica quirúrgica (Li, 1994).
3. Además, el calibre de los vasos a anastomosar es muy similar, es decir, los calibres de la arteria carótida y cuff de aorta, y los calibres de la vena yugular y el cuff de porta son semejantes, por consiguiente, la complejidad de la técnica quirúrgica se minimiza.

El periodo de aprendizaje y perfeccionamiento de la técnica quirúrgica del trasplante esplénico en nuestro estudio, tuvo una duración aproximada de un año. Al principio del cual, nos encontramos con un elevado índice de complicaciones (trombosis y hemorragias), similar al de los primeros modelos (Lee, Orloff y Coburn, 1969). Estos resultados nos indujeron a buscar diferentes variantes técnicas con el objetivo de disminuir el número de complicaciones y simplificar la complejidad de la técnica quirúrgica. La utilización de la región cervical en los últimos modelos experimentales de trasplante esplénico y la presencia de ventajas respecto al modelo clásico, nos motivó a su incorporación en nuestro modelo experimental. Además, los resultados satisfactorios de las microanastomosis venosas tutorizadas utilizadas por nosotros en trabajos previos (Pérez, 1992), nos hizo incorporarla al nuevo modelo.

La introducción de un catéter en la luz de la vena yugular de la rata receptora tras la tutorización de la vena porta del injerto, facilita la anastómosis venosa y disminuye la incidencia de trombosis. La debilidad de las paredes venosas y el pequeño calibre de las mismas, ocasiona una mala identificación del borde, además de facilitar el colapso y provocar trombosis venosa, con el consiguiente fallo del trasplante (Marni, 1988; Acland, 1989). Estas dificultades técnicas son subsanadas con la



tutorización de la anastómosis venosa introducida como variante técnica en nuestro modelo experimental (Gómez, 1997).

En nuestro trabajo el número de complicaciones relacionadas con la técnica quirúrgica, es decir, incidencia de trombosis y hemorragias, ha sido inferior a los modelos experimentales clásicos (Lee y Coburn, 1969; Muller, 1985). Hemos tenido un fallo por hemorragia y un fallo por trombosis (8% de complicaciones), es decir, un buen resultado en comparación con el resto de publicaciones que presentan una incidencia superior (10-30%) de complicaciones (Bitter-Suermann, 1975).

Además el tiempo quirúrgico total de trasplante en nuestro trabajo ha sido inferior (80 +/- 10 min.) a la media de los modelos que utilizan la cavidad abdominal (90-110+/-10 min.), debido a la utilización del tutor endoluminal y la realización de suturas continuas en las microanastomosis venosa y arterial. Esta disminución media de 20 minutos conseguida es importante, debido a la disminución del tiempo de isquemia del bazo a trasplantar.

Otros modelos han introducido la utilización de prótesis endoluminales permanentes en el trasplante esplénico, mediante la utilización (Li, 1994; Suzuki, 1997) o no de suturas (Jain, 1988; Cong, 1991). Los beneficios conseguidos por esta variante técnica son: la disminución de complicaciones, la reducción del tiempo operatorio y la menor dificultad técnica. La utilización de prótesis en la reconstrucción de pequeños vasos tiene las desventajas de provocar oclusiones trombóticas vasculares por ser un cuerpo extraño al organismo y aparte, precisan de mayor longitud de los cuff para poder realizar la técnica. Además, consideramos que la utilización de la sutura microquirúrgica, requiere un aprendizaje y un esfuerzo personal que no lo exige la utilización de prótesis, lo que supone un reto para el cirujano.

En resumen, nuestro modelo experimental basado en la utilización de la región cervical y la microanastomosis venosa tutorizada consigue:

1. Disminuir el tiempo quirúrgico respecto a la técnica clásica de trasplante esplénico en cavidad abdominal.

2. Reducir el número de complicaciones.
3. Simplificar la técnica quirúrgica, al utilizar el tutor endoluminal en la microanastómosis venosa.
4. Facilitar el control postoperatorio del bazo trasplantado en región cervical, y
5. Evitar la lesión del bazo trasplantado al realizar la inoculación de neumococos, para estudio de la función inmunológica.

1.2. TECNICA QUIRURGICA DEL AUTOTRASPLANTE ESPLENICO.

Los múltiples modelos experimentales de autotrasplante esplénico experimental, desde el punto de vista histológico y de captación por Scintigrafía, han puesto de manifiesto la viabilidad del autotrasplante esplénico; siendo los resultados similares al bazo normal en la mayoría de trabajos. Sin embargo, el objetivo principal de todos los estudios es demostrar la inmunocompetencia del autotrasplante, es decir, conocer si el autotrasplante mantiene una función inmunología comparable al bazo normal. Para demostrarlo, desde el punto de vista experimental existen dos variables a estudiar:

1. Aclaramiento bacteriano mediante la determinación del número de colonias en sangre tras provocar una infección en el animal, y
2. La determinación de la mortalidad tras la infección.

Las numerosas variables en los diferentes modelos experimentales de autotrasplante esplénico en comparación con un grupo control y de esplenectomía, ocasionan disparidad en los resultados y la imposibilidad para sacar conclusiones determinantes.

Para conocer la complejidad del problema y facilitar la comprensión del mismo, es aconsejable enumerar las diferentes variables y discutir los resultados de los diferentes trabajos punto por punto.

Estas variables pueden ser:

A. Animales de experimentación:

1. Cerdos (Reilmann, 1983; Thalhamer, 1989; Izbici, 1991).
2. Perros (Krasna, 1985).
3. Conejos (Horton, 1982; Patel, 1986; Holdsworth, 1991)

4. Ratas: Sprague-Dawley (Cooney, 1979; Van Wyk, 1980; Vega, 1981; Bradshaw, 1982; Scher, 1983; Malagnoni, 1985; Dawes, 1985; Arceci, 1991), Lewis (Gray, 1986; Steely, 1988), Wistar (Gómez Vilanova, 1984), Simolson albinas (Church, 1981).

Nuestro trabajo al igual que la mayoría de estudios utiliza ratas como modelo animal. Esta elección está condicionada por varios motivos: primero a la facilidad de manejo y almacenaje, debido a las limitadas posibilidades de espacio en nuestro laboratorio; segundo, a la similitud anatómica con el humano; y por último, a la experiencia previa de nuestro grupo de trabajo en microcirugía experimental.

La raza elegida ha sido el tipo Lewis, por sus ventajas en el trasplante heterólogo, debido a la baja incidencia de rechazo, máxime cuando trabajamos con ratas isogénicas.

B. Lugares anatómicos de implante:

I - *Intraperitoneales:*

1. epiplón (Velcek, 1982; Patel y Moore 1986...).
2. mesenterio (Livingston, 1983).
3. intrahepático vía portal o hepática (Greco, 1981; Oakes, 1982).
4. peritoneal libre ("*esplenosis*"). (Moxon, 1980; Krasna, 1985).

II- *Extraperitoneales:*

1. preperitoneal.
2. retroperitoneal (Cooney, 1979; Fasching, 1980; Dawes, 1985).
3. intrarenal (Sasaki, 1988; Callary, 1989).
4. subcutáneo (Livingston, 1983; Thalhamer, 1989).
5. intramuscular (Hebert, 1989).

El lugar anatómico de implante más utilizado en clínica humana y cirugía experimental ha sido el epiplón. Esta preferencia también llevada a

cabo por nosotros, se basa en los mejores resultados obtenidos en los estudios donde se comparan diferentes lugares de implante (Bowman, 1979; Church y Smidt, 1981..). Vega, es el único autor que no encuentra diferencia en los resultados respecto al lugar de implantación.

La rica vascularización del epiplón, la mayor regeneración junto con la menor fibrosis (Patel, 1986), la simplicidad de la técnica y el fácil acceso para el control macro y microscópico del implante, determinan su elección como sitio de implante más utilizado.

C. Tamaño y número de implantes.

El tamaño adecuado de tejido esplénico autotrasplantado o "*masa crítica*" necesaria para una correcta función inmunológica, supone uno de los puntos conflictivos en el autotrasplante esplénico experimental.

Van Wyck afirma que es necesario trasplantar al menos 1/3 (200 mgr) de la masa esplénica para conseguir una resistencia adecuada a la infección por neumococos. Otros autores, como Bradshaw consideran suficiente el 25% como masa crítica. Sin embargo, Cooney, afirma la necesidad de al menos el 50% de masa esplénica trasplantada para conseguir la respuesta necesaria.

Nuestro modelo experimental ha utilizado como masa crítica 3 cortes transversales de 60-70 mgr cada uno, sobre un peso total del bazo de 450-550 mgr, es decir, la cantidad de tejido esplénico autotrasplantado supone aproximadamente el 40% del total del bazo. Por consiguiente, el porcentaje de masa crítica utilizado en nuestro estudio es suficiente para conseguir una respuesta inmunológica correcta, debido a que el valor mínimo aconsejable en la mayor parte de trabajos es del 30% del total del peso del bazo.

Existe diversidad respecto al método utilizado de autotrasplante, si tenemos en cuenta el número, tamaño y peso de los implantes. Los estudios, que al igual que el nuestro han utilizado el epiplón, realizan entre dos y cinco secciones transversales, colocadas en bolsillos o "*pouch*", con

la intención de evitar la emigración de los implantes por la cavidad abdominal.

D. Microorganismos utilizados en la infección, dosis y vías de administración.

El microorganismo utilizado mayoritariamente en los trabajos ha sido el neumococo. Obviamente, esta elección se basa en la mayor incidencia de infección por neumococos en pacientes esplenectomizados. Existe gran variedad de serotipos utilizados (1, 3, 5, 25...). Otras bacterias utilizadas son el haemophilus influenzae (Moxon y Schwartz, 1980) y micoplasma murino epidérmico (Livingston, 1983).

Las vías de administración utilizadas son: endovenosa (Brown, Horton, Patel, 1986.), intraperitoneal (Dawes, 1985; Vega, 1986.), inhalatoria (Dickerman, 1986), e intratraqueal (Livingston, 1983).

Las dosis también son muy variables en los distintos trabajos: desde 5×10^2 hasta $2,5 \times 10^9$ (Tesluck y Dickermann, 1979).

Nuestro trabajo utiliza neumococos serotipo 3, administrados por vía intraperitoneal, a una dosis de 1×10^7 . El serotipo elegido se debe a su elevada virulencia, con el fin de obtener diferencias en los grupos estudiados (Bogart, 1972). La dosis administrada viene determinada por los resultados satisfactorios de los trabajos de Patel, Livingston y Cooney cuyos estudios con elevado rigor científico utilizan $1-5 \times 10^7$.

E. Tiempo transcurrido desde el autotrasplante hasta la infección o "tiempo de regeneración".

Histologicamente el tejido esplénico autotrasplantado es igual al bazo normal a partir de la 5ª semana postrasplante, excepto en la ausencia de vena central (Tavassoli, 1973). Esta conclusión es aceptada por la mayoría de autores, sin embargo, no existe unanimidad en determinar el tiempo de regeneración necesario para que el bazo autotrasplantado presente una función inmunológica completa.

Grosfeld y Malagnoni afirman que el tiempo necesario mínimo de regeneración es de 12 semanas, porque, aunque histologicamente la estructura es igual al bazo normal, este es inmaduro para realizar un aclaramiento bacteriano completo. Patel, es el autor que determina un tiempo necesario de regeneración superior al resto de autores (16 semanas). Por consiguiente, los trabajos cuyo tiempo de regeneración ha sido inferior a 12 semanas, presentan resultados poco fiables.

En nuestro trabajo, el tiempo mínimo de regeneración para realizar el estudio del aclaramiento bacteriano y la mortalidad postinfección ha sido de 16 semanas, esta elección tiene como fin evitar obtener resultados poco fiables; debido a la falta de tiempo necesario para conseguir un bazo autotrasplantado y/o trasplantado inmunocompetente.

2. ESTUDIO DE LA FUNCION INMUNOLOGICA.

2.1. HEMOGRAMA: DETERMINACION DE LEUCOCITOS TOTALES, PMN, MONOCITOS, LINFOCITOS Y PLAQUETAS.

2.1.1. LEUCOCITOS TOTALES.

El valor medio de los leucocitos previos a la cirugía es de 7656 y el valor medio postcirugía es de 7274, es decir, que la diferencia entre las medias es de 382. Estos datos sugieren la escasa diferencia entre los valores de leucocitos antes y después de la cirugía en todos los grupos.

La determinación de leucocitos en nuestro estudio, pone de manifiesto la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en los cuatro grupos, antes y después de la intervención quirúrgica. ($p=0,088$).

Estos resultados confirman la ausencia de repercusión de las diferentes técnicas quirúrgicas en el número de leucocitos después de 16 semanas. Es decir, el trasplante esplénico, al igual que las otras técnicas (laparotomía, esplenectomía, autotrasplante), no altera el número de leucocitos a las 16 semanas de la cirugía.

En clínica humana, los pacientes esplenectomizados presentan un número de leucocitos totales dentro de la normalidad en la mayoría de los casos. Aunque en un 25% de los casos, el conteo de leucocitos puede estar aumentado (McBride, 1968).

Las linfocitosis y monocitosis han sido documentadas en trabajos iniciales (McBride, 1968). Los linfocitos están aumentados en el 45% de los casos y los monocitos casi en el 100% de los casos (Durig, 1984). Esto se debe a que el bazo constituye el 25% del tejido linfoide, por

consiguiente su déficit ocasiona un aumento en el pool de estas células en sangre periférica (Lanng Nielsen, 1983).

A nivel experimental, también se ha documentado un incremento en el conteo de linfocitos y monocitos en diversos trabajos (Rohrer, 1983).

La determinación de leucocitos en nuestro estudio, al igual que la del resto de los trabajos, solo pretende completar la valoración global del hemograma. Sabemos que su determinación no tiene repercusión en el estudio de la funcionalidad del bazo en la respuesta inmunológica.

2.1.2. MONOCITOS.

La determinación de monocitos presenta diferencias significativas a nivel global, en los resultados obtenidos antes y después de la cirugía ($p=0,007$).

El grupo control presenta una disminución significativa en el número de monocitos ($p=0,000$) y el grupo de trasplante presenta un aumento significativo en el número de monocitos ($p=0,017$), en cambio, los grupos de esplenectomía y autotrasplante presentan descensos no significativos.

Llama la atención al realizar el análisis de los resultados en los cuatro grupos, el descenso significativo del número de monocitos en el grupo control, a diferencia de los grupos de esplenectomía y autotrasplante, donde no existe significación. No encontramos un motivo que pueda justificar estos resultados.

La presencia de monocitosis en los diferentes trabajos clínicos y experimentales esta documentada con y sin diferencias significativas. Sin embargo, no encontramos trabajos con una disminución significativa en el número de monocitos a nivel experimental.

Estos resultados, al igual que el resto de trabajos experimentales no confieren por sí solos un valor relevante que influya en la determinación de la función inmunológica del bazo en los grupos de autotrasplante o trasplante, respecto a los grupos de control y esplenectomía.

2.1.3. POLIMORFONUCLEARES (PMN).

Los polimorfonucleares presentan diferencias significativas en el grupo de esplenectomía ($p=0,028$) y autotrasplante ($p=0,021$). Sin embargo no es suficiente para tener significación en el resultado global ($p=0,089$).

Otros trabajos presentan un número de PMN no alterado en pacientes esplenectomizados (Durig, 1984).

2.1.4. PLAQUETAS.

El valor medio del número de plaquetas preoperatoriamente es de $612.6 \times 10^3/\mu\text{l}$, mientras en el postoperatorio es de $735.4 \times 10^3/\mu\text{l}$. Por consiguiente, el aumento medio global del número de plaquetas es $122.8 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Las plaquetas presentan una elevación postoperatoria en todos los grupos, siendo significativo en el grupo de esplenectomía ($p=0,007$) y autotrasplante ($p=0,004$), aunque el valor global no presenta significación estadística ($p=0,467$). Estos resultados, ponen de manifiesto la menor presencia de trombocitosis del grupo de trasplante ($p=0,243$) frente al grupo de autotrasplante ($p=0,004$).

La presencia de trombocitosis es un dato constatado por la gran mayoría de trabajos, tanto a nivel experimental (Bessler, 1981; Durig, 1984), como clínico (Fabri, 1974; Danforth, 1976). Este aumento en el número de plaquetas tras la esplenectomía, se debe a la presencia en el bazo de un tercio del pool total de plaquetas en sangre periférica. Además, algunos trabajos afirman que el bazo produce un factor inhibidor de la producción de plaquetas (Bessler, 1981); aunque no está bien establecido (Gordon, 1978).

La trombocitosis en la esplenectomía tiene un carácter transitorio, es decir, la elevación del número de plaquetas es precoz y desaparece en pocos meses, y raramente persiste más de dos años (Boxer, 1978).

2.2. CITOMETRIA DE FLUJO: DETERMINACION DE LOS LINFOCITOS CD4, CD8 Y CD19.

La elección de la técnica de citometría de flujo en la determinación de las subpoblaciones linfocitarias: Linfocitos B (CD19), linfocitos T colaboradores (CD4) y linfocitos T supresores (CD8); se basa en las ventajas que nos confiere respecto a otros métodos. Estas ventajas son la objetividad, alta sensibilidad y rapidez de medición.

2.2.1. LINFOCITOS CD19.

Solo los linfocitos B (CD 19) presentan diferencias significativas ($p=0,006$) en los valores globales. El valor medio global de CD19 preoperatoriamente es de 6,6%, frente al 4,9% después de la cirugía. El grupo de autotrasplante ($p=0,006$) y trasplante ($p=0,000$), si presentan significación en los resultados entre los CD19 antes y después de la cirugía. La disminución en el número de CD19 después de la cirugía es mayor en el grupo de trasplante (3,4%), le sigue en frecuencia el grupo de autotrasplante (2,4%), esplenectomía y control (0,5%).

Varios trabajos en clínica humana (Shumacker, 1970; Chaimoff, 1978; Krivit, 1979) y a nivel experimental (Anderson y Winkelsten, 1975; De la Fuente, 1984), determinan un descenso en la población de linfocitos B, especialmente de IgM, debido a que el bazo se encarga de su síntesis. Sin embargo, otros trabajos clínicos y experimentales no encuentran diferencias significativas en el número de linfocitos B (Rowley, 1950; Bogart, 1972; Likhite, 1975 Martínez Ubieto, 1988). La diferencia en los resultados del valor de IgM entre los diferentes trabajos esta condicionado, a nuestro juicio, a que el bazo no es el único órgano productor de células formadoras de IgM (Roitt y Weissman, 1983). Los valores de IgA, IgG no

presentan variaciones significativas en los trabajos clínicos y experimentales.

En nuestro trabajo la presencia de disminuciones significativas solo en los grupos de trasplante y autotrasplante, frente al grupo de esplenectomía, que teóricamente debería tener los valores más bajos; nos hace pensar sobre la verdadera repercusión de la población de linfocitos B en la función inmunológica del bazo. Estos resultados pueden deberse a dos motivos: primero el bazo no es el único productor de células sintetizadoras de inmunoglobulinas, y segundo, los niveles de IgM a nivel experimental al igual que en clínica humana, puede ser que permanezcan normales durante los primeros meses a la esplenectomía, disminuyendo en algunos casos después de un año de esplenectomía (Shumacker, 1970; Anderson, 1975). Es decir, es posible que 16 semanas sea tiempo insuficiente para apreciar disminución en los valores de CD19, en el grupo de ratas esplenectomizadas.

2.2.2. LINFOCITOS CD8.

Los linfocitos T supresores (CD8), solo presentan diferencias significativas en el grupo control ($p=0,031$). El valor medio global es del 32%.

El grupo control presenta el mayor aumento en el número de CD8 después de la cirugía (3,6%), seguido del grupo de esplenectomía (2,6%), trasplante (0,5%) y autotrasplante (0,3%).

2.2.3. LINFOCITOS CD4.

Los linfocitos T colaboradores no presentan diferencias significativas, en ninguno de los cuatro grupos de estudio. El valor medio global de los CD4 es del 61%.

El grupo control presenta un aumento en el número de CD4 del 3%, el grupo de esplenectomía presenta un aumento del 2%, si embargo, los grupos de autotrasplante y trasplante presentan una disminución en el número de CD4 del orden del 2,1% y 2,4% respectivamente.

La falta de resultados globales significativos en la medición de las poblaciones linfocitarias CD4 y CD8 ponen de manifiesto la ausencia de valor de estas determinaciones en la funcionalidad del bazo y su aportación en la respuesta inmunológica.

2.3. ACLARAMIENTO BACTERIANO.

Uno de los dos puntos más importantes para determinar la respuesta inmunológica en el modelo experimental, es la determinación del aclaramiento bacteriano. Este consiste en realizar el conteo del número de colonias formadas por mililitro de sangre después de provocar una infección en el animal de experimentación.

Existen numerosos trabajos de autotrasplante esplénico donde se comparan los resultados del aclaramiento bacteriano con un grupo control y un grupo de esplenectomía parcial o total. Sin embargo, ningún trabajo experimental de trasplante esplénico publicado, realiza el aclaramiento bacteriano para determinar la funcionalidad inmunológica del bazo trasplantado.

Como hemos comentado anteriormente la elección del *streptococcus pneumoniae* del serotipo 3 a una dosis de 1×10^7 por vía peritoneal, esta justificada por ser la bacteria que provoca con más frecuencia infecciones en pacientes esplenectomizados. Además, los trabajos con mayor rigor científico utilizan la misma vía de administración y a unas dosis similares (Fasching, 1980; Greco, 1981; Livingston, 1983; Patel, 1986).

En nuestro trabajo los resultados obtenidos son los siguientes:

1. El grupo control, presenta un valor medio del número de colonias por ml de sangre de 97 (30 minutos), 155 (60 minutos), 26 (120 minutos) y 12 (180 minutos).
2. El grupo de esplenectomía presenta los siguientes valores: 311 (30 min.), 610 (60 min.), 329 (120 min.), 103 (180 min.).
3. El grupo de autotrasplante presenta los valores: 243(30 min.), 436 (60 min.), 240 (120 min.), 74 (180 min.).

4. El grupo de trasplante presenta los valores: 169 (30 min.), 329 (60 min.), 152 (120 min.), 35 (180 min.).

Al analizar la lectura de los resultados observamos, que el mayor número de colonias por tiempo corresponde a los 60 minutos en los cuatro grupos de estudio, y el menor número de colonias a los 180 minutos, también en todos los grupos. Estos resultados obtenidos son comunes al resto de trabajos, debido a que el tiempo mínimo necesario de respuesta inmunológica frente a infecciones se inicia a los 60 minutos; siendo mayor el aclaramiento cuanto más tiempo transcurre desde la inoculación.

El tiempo máximo de contaje esta limitado a los 180 minutos, debido a que a partir de las 3 horas, las diferencias en el contaje del número de colonias es escasa en los cuatro grupos, no existiendo diferencias en la curva de aclaramiento bacteriano en los minutos siguientes. Los estudios, obtienen resultados utilizando diferentes unidades de tiempo; aunque ninguno realiza contajes después de los 240 minutos, por el motivo ya comentado. Realizar contajes con unidades de tiempo mas cortas no esta justificada, por la ausencia de resultados que pueda variar la cinética de la curva de aclaramiento bacteriano.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, la curva de aclaramiento bacteriano según el número de colonias formadas por unidad de tiempo, presenta los mejores resultados en el grupo control, seguido del grupo de trasplante, grupo de autotrasplante y grupo de esplenectomía. Estos resultados tienen significación estadística entre todos los grupos de estudio.

Los resultados obtenidos en los trabajos publicados son muy diversos. Existen trabajos donde no existen diferencias en el aclaramiento bacteriano entre el grupo de esplenectomía y el grupo de autotrasplante (Schwartz, Izbicki, 1991; Tesluck, 1979; Weiss, 1988; Oakes, 1982); sin embargo, en otros trabajos el autotrasplante si presenta efecto protector (Grosfeld, 1980; Horton, Patel, 1986; Cooney, Moxon, 1980; Fasching, 1980; Dawes, 1985; Steely, 1988; Scher, 1985; Browm, 1981). Solo los

trabajos de Patel y Scher presentan diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de autotrasplantadas.

En resumen, los resultados del aclaramiento bacteriano en nuestro estudio determinan que el grupo de trasplante esplénico presenta menos número de colonias formadas por ml de sangre, respecto al grupo de esplenectomizadas y autotrasplante, estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Es decir, las ratas trasplantadas presentan un efecto protector frente a la infección por neumococos, superior a las ratas autotrasplantadas y ratas esplenectomizadas. Sin embargo, el número de colonias en el grupo de trasplante es superior al grupo control. Por consiguiente, el grupo con bazo íntegro, presenta un efecto protector superior al grupo de trasplante, también con diferencias significativas.

En conclusión, en nuestro estudio el trasplante esplénico determina un efecto protector en el aclaramiento bacteriano superior al grupo de autotrasplante y esplenectomía, aunque inferior al grupo control. Estos resultados presentan diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos de estudio.

2.4. MORTALIDAD POSTINFECCION.

El segundo punto importante para determinar la respuesta inmunológica del bazo en un modelo experimental, consiste en la determinación de la mortalidad postinfección.

El tiempo de 24 horas para determinar la mortalidad, se basa en los modelos experimentales de la mayor parte de trabajos, aparte de la injustificada dificultad que supone alargar el tiempo de control, debido a la elevada mortalidad que presentan en las primeras 24 horas. Por consiguiente, obliga a no retrasar la autopsia de las ratas para realizar el estudio anatómo-patológico del bazo en los grupos de autotrasplante y trasplante.

Al igual que en el aclaramiento bacteriano, la diversidad de variables utilizadas en los diferentes trabajos de experimentación, condiciona la obtención de diversos resultados; además, de la ausencia de trabajos donde se estudia la mortalidad postinfección en ratas trasplantadas.

Existen trabajos donde no existen diferencias en la mortalidad postinfección entre los grupos de autotrasplante y esplenectomía (Schwartz, 1977; Greco, 1981; Vega, 1981; Oakes, 1982; Izbicki, 1991). Aunque los trabajos donde existen diferencias en los resultados son más numerosos (Livingston y Cooney, 1979; Fasching, 1980; Bradshaw y Horton 1982; Dickerman, 1983; Malagnoni y Dawes, 1985; Patel, 1986; Steely, 1988).

Entre los trabajos donde existen diferencias, los resultados obtenidos son muy dispares. Es decir, la mortalidad en el grupo de autotrasplante oscila entre el 11% (Patel, 1986) y el 88% (Malagnoni, 1985). Además, en el grupo de esplenectomizadas, la mortalidad puede oscilar entre el 45% (Livingston, 1979) y el 100% (Dickermann, 1983).

Como ya hemos comentado en varias ocasiones, la diversidad de variables, tales como la dosis de bacterias administradas y la vía de administración, condiciona la gran variabilidad en los resultados entre los diferentes trabajos. La falta de unificación en las condiciones del modelo experimental entre los diferentes grupos de trabajo, imposibilita la obtención de resultados que pudieran ser concluyentes.

En nuestro estudio la mortalidad a las 24 horas de provocar la infección vía peritoneal en el grupo de trasplante esplénico ha sido del 36% (9 ratas muertas de 25), frente al 52% del grupo de autotrasplante y 64% del grupo de esplenectomizadas. El grupo control presenta el menor porcentaje de mortalidad (16%).

Estos resultados, en concordancia con los resultados de la mayoría de autores, determinan que el grupo control presenta menor mortalidad que los grupos de autotrasplante y esplenectomía. Además, nuestro estudio aporta los resultados del grupo de trasplante, en comparación con los otros grupos.

Concluyendo, podemos decir que el grupo de trasplante esplénico heterotópico, presenta menos mortalidad postinfección que los grupos de autotrasplante y esplenectomía; aunque mayor mortalidad que el grupo control. Estos resultados, presentan diferencias estadísticamente significativas, entre todos los grupos de estudio.

3. ESTUDIO HISTOLOGICO.

El estudio histológico de este trabajo, pretende demostrar desde el punto de vista anatómico-patológico, que el bazo trasplantado según nuestro modelo experimental, presenta una ultra-estructura similar al bazo normal.

Desde el punto de vista macroscópico, nuestros resultados son iguales al de resto de trabajos (Baez-Romero, 1983, Rush, 1984). El bazo presenta un color rojo oscuro con un exudado al corte de la pieza por necrosis. A nivel microscópico, se observa que la necrosis descrita, se localiza a nivel central y es de tipo isquémico (Tavassoli, 1975; De la Fuente, 1984).

La reducción del tamaño y el peso del bazo trasplantado observada en nuestro trabajo, también es observada por Moore y Leitner en su trabajo de autotrasplante esplénico a nivel de epiplón. En nuestro trabajo, el peso del bazo trasplantado presenta una reducción media de un 20%, respecto a su peso inicial. Estos resultados, consideramos que pueden ser producidos por un motivo; dicho motivo es la presencia de una necrosis central de tipo isquémico por un probable déficit vascular. Este déficit, es posible que se deba a que el flujo arterial que recibe el bazo trasplantado a nivel cervical sea inferior al flujo de la arteria esplénica con salida directa de la arteria aorta.

Diversos trabajos de autotrasplante, afirman que los cambios estructurales para conseguir una pulpa roja y blanca organizada, necesitan al menos un mes de tiempo de regeneración (Wolf, 1982; Pabst, 1991). Nuestro trabajo, realiza el estudio histológico a los cuatro meses, con la intención de conseguir unos resultados definitivos.

Numerosos trabajos acerca del estudio histológico del bazo autotrasplantado en diferentes animales de experimentación (Warner, 1975; Reilman, 1983), afirman la similitud de características estructurales

entre los bazos autotrasplantados, independientemente del lugar de implante (Martínez Ubieto, 1988), y los bazos normales o de control.

Teniendo en cuenta la clasificación de Moore, recogida y aplicada en nuestro trabajo, ninguno de los bazos del grupo de trasplante presenta un score inferior a 3. Esto quiere decir, que todos los bazos trasplantados presentan características similares (score 3) o iguales (score 4) a un bazo normal. En el grupo de autotrasplante, el porcentaje de bazos con score 3 (15/25), es superior al porcentaje del grupo de trasplante (12/25). Sin embargo, el grupo de trasplante presenta un porcentaje superior (13/25) de score 4, respecto al grupo de autotrasplante (10/25).

En resumen, en nuestro estudio todos los bazos del grupo de trasplante presentan características histológicas similares o iguales a un bazo normal. El número de bazos con características histológicas normales en el grupo de trasplante (54%), es superior al grupo de autotrasplante (40%). Aunque, estas diferencias no presentan significación estadística.

CONCLUSIONES

- 1.** Presentamos un nuevo modelo experimental de trasplante esplénico cervical, basado en la tutorización temporal de la anastómosis venosa. A través de nuestro modelo experimental conseguimos una técnica quirúrgica viable, simplificada, reproducible, con baja incidencia de complicaciones y mejor control del bazo trasplantado.
- 2.** En nuestro modelo experimental, las ratas del grupo de trasplante esplénico mantienen una función inmunológica dentro de la normalidad; los resultados obtenidos son similares al grupo control.
- 3.** El grupo de trasplante esplénico, presenta unos valores de la función inmunológica superiores al grupo de ratas autotrasplantadas, y este a su vez, superiores al grupo de ratas esplenectomizadas.
- 4.** Los resultados de las variables estudiadas en el hemograma y CMF del grupo de trasplante esplénico después de la cirugía, no presentan diferencias importantes respecto a los resultados obtenidos al inicio del estudio.
- 5.** En el estudio del aclaramiento bacteriano, las ratas del grupo de trasplante esplénico presentan un efecto protector frente a la bacteriemia superior al grupo de autotrasplante y esplenectomía, aunque inferior al grupo control. Las diferencias entre los grupos de estudio son estadísticamente significativas.

- 6.** La mortalidad postinfección en el grupo de trasplante esplénico, es inferior a la observada en el grupo de autotrasplante, y esta a su vez, inferior al grupo de esplenectomía. El grupo control presenta el índice de mortalidad más bajo.
- 7.** En nuestro estudio, no se ha objetivado que los bazos de las ratas del grupo de trasplante, presenten una estructura histológica diferente a un bazo de características normales.
- 8.** Nuestro modelo experimental de trasplante esplénico es una técnica quirúrgica viable; que consigue preservar la función inmunológica con valores próximos a la normalidad y superiores al autotrasplante esplénico.

BIBLIOGRAFIA

1. Acland RD. Practice manual for microvascular surgery. C.V. Mosby Comp St Louis. 1989.
2. Aigner K, Dobroschke J, Weber E, Baver M. Successful reimplantation of splenic tissue after neonatal abdominal trauma. *Lancet*. 1980. 16:360-361.
3. Airó R, Baldini L, Ferrari CM, Neri A, Airó P. Persistent asymptomatic lymphocytosis with large granular lymphocyte predominance. *Haematologica*. 1985. 70:245-249.
4. Amsbaugh DF, Prescott B, Baker PHJ. Effect of splenectomy on the expression of regulatory T cell activity. *J Immunol*. 1977. 121:1483.
5. Anderson V, Cohn J, Sorensen FS. Immunological studies in children before and after splenectomy. *Acta Paediatr Scand*. 1975. 65:409.
6. Aranha GV, Gold J, Grace TV. Hemangiosarcoma of the spleen: report of a case and review of previously report cases. *J Surg Oncol*. 1976. 8:481.
7. Arceci F, Falzoni P, Giorgione R, Rudoni M, Tragni G. Autologous splenic transplantation in the rat. *Minerva Chir*. 1991. 46:799-804.
8. Artigas V, Rius X, Garriga J, Jover J, Puig la Calle J. Traumatismos esplénicos: análisis y valoración de una experiencia. Comunicación al XII Congreso Nacional de Cirugía. Barcelona. 1980.
9. Artigas V. Cirugía conservadora del bazo. *Acta Chir Catal*. 1991. 12:59-66.

10. Aznar A, Moratinos P, Lopez A, Prieto A, Garcia A, Casimiro C, Fernandez C. Tratamiento conservador de los traumatismos esplénicos. *Rev Quir Esp.* 1986. 13:87-92.
11. Báez F, Ortega J, García S, Rivera F. Valoración histoinmunológica de los reimplantes intraperitoneales de bazo en la rata. Comunicación al Congreso del Colegio Internacional de Cirujanos. Madrid. 1983.
12. Baker C, Miller I, Ttunkey D. Identity of mononuclear cells with compromise the resistance of trauma patients. *J Surg Res.* 1979. 26:478.
13. Balfanz JR, Nesbit ME, Jarris C, Krivit W. Overwhelming sepsis following splenectomy for trauma. *J Pediatr* 1976. 88:858-860.
14. Barron P, Berri M, Richter M. An immunological explanation for the overwhelming postsplenectomy syndrome. *Clin Immunol Immunopath.* 1986. 39:256-263.
15. Basile G, Bonfiglio S, Campo M, Coenza C, Stivala F, Cirino E. Clinical haematological considerations on a group of patients subjects to splenectomy due to injury. *Minerva Chir.* 1985. 40:1071-1078.
16. Bem C, Echun D. Regeneration of the spleen and splenic autotransplantation (letter). *Br J Suerg.* 1991. 78:1276.
17. Bessler H, Notti I, Djaaldetti M. The effect of partial splenectomy on platelet production in mice. *Thromb Haemost.* 1981.46:602-603.
18. Bitter-Suermann H. Surgical aspects of spleen grafting in rats. *Eur Surg Res.* 1975. 7:34.
19. Bogart D, Biggar WD, Good A. Impaired intravascular clearance of pneumococcal type 3, following splenectomy. *J Reticuloendothel.* 1972. 11:7.
20. Bouza E, Fernandez del Campo J. Riesgo séptico tras la esplenectomía: indicaciones de profilaxis. *Med Clin.* 1986. 86:25-30.

21. Bowdler AJ. Splenomegaly and hypersplenism. *Clin Haematol.* 1983.12:467-488.
22. Bowman CA, Van Wyck DB, Witte MH, Witte CL. Antibody formation by subcutaneous and omental splenic autotransplants in rats. *J Am Med Wom Assoc.* 1978. 32:409-413.
23. Boxer MA, Braun J, Ellman L. Tromboembolic risk of post-splenectomy trombocytosis. *Arch Surg.* 1978. 113:808-809.
24. Bradshaw PH, Thomas CG. Partial splenectomy and overwhelming infections in rats. *J Surg Res.* 1982. 32:173-175.
25. Browder W, Rakinic J, McNamee R. Protective effect of non specific immunostimulation in postsplenectomy sepsis. *J Surg Res.* 1983. 35:474.
26. Brown EJ, Hosea SW, Frank MM. The role of the spleen in the experimental pneumococcal bacteriemia. *J Clin Invest* 1981. 67:975-982.
27. Burrington JD. Surgical repair of a rupture spleen in children: report of eight cases. *Arch Surg.* 1977. 112:417-119.
28. Buyukunal C, Danishmend N, Yeker D. Spleen saving prcedures in pediatric splenic trauma. *Br J Surg.* 1987. 74:350-352.
29. Callery MP, Benett JA, McKneally MF. Evaluation of the subrenal capsular space as a potential site for splenic autoimplantation. *Curr Surg.* 1989. 46:207-210.
30. Cameron GR, Rhee KS,. Compensatory hypertrophy of the spleen: a study of splenic growth. *J Pathol Bacteriol.* 1959. 78:335-349.
31. Caplan ES, Boltansky H, Snyder M. Response of traumatized splenectomized patients to inmedite vaccinetion with polyvalent pneumococcal avccine. *J Trauma.* 1983. 23:801.

-
32. Carlisle H, Saslaw S. Properdin levels in splenectomized persons. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1959. 102:150.
 33. Cerilli J, Jones L. A reappraisal of the role of splenectomy in children receiving renal allografts. *Surgery.* 1977. 82:510.
 34. Chaimoff C, Douer D, Pick IA, Pinkhas J. Serum immunoglobulin changes after accidental splenectomy in adults. *Am J Surg.* 1978. 136:332-333.
 35. Charles A. Fronteries of the immune system. *Nature.* 1988. 155:173-179.
 36. Chelazzi G, Pinotti G, Nicora C, Rossi D, Senaldi G. Increased total serum IgE concentration in patients who have undergone splenectomy after trauma. *J Clin Pathol.* 1985. 38:1309-1310.
 37. Christensen BE, Jonsson V, Matre R, Tonder O. *Scand J Haematol.* 1978. 20:246-257.
 38. Church JA, Mahour GH, Lipsei AI. Antibody responses after splenectomy and splenic autoimplantation in rats. *J Surg Res.* 1981. 31:343-346.
 39. Claret I, Morales L, Montoner A. Immunological studies in the postsplenectomy syndrome. *J Pediatr Surg.* 1975. 10:59-65.
 40. Coburn RJ. Spleen transplantation in the rat. *Transplantation.* 1969. 8:86.
 41. Cohen NA, Ahmad, A.S. Epidermoid cysts of spleen. *N.Y.St. J Med.* 1976. 76:2020.
 42. Cong Z, Nongxuan T, Changfu Z, Yuanwei X, Tongde W. Experimental study on microvascular anastomosis using a dissolvable stent support in the lumen. *Microsurgery.* 1991. 12:67-71.
 43. Contantopoulos A, Najjar VA, Smith JW. Tufsin deficiency. A new syndrome with defective phagocytosis. *J Pediatr.* 1972. 80:564.

-
44. Conti S. Splenic artery ligation for trauma. *Am J Surg.* 1980. 140:444-446.
 45. Cooley BC, Land M, Gould JS. Rat femoral vein to vein grafts as a microvascular practice model: factors that influence patency. *Microsurgery.* 1991. 12:43-45.
 46. Cooney DR, Dearth JC, Swanson SE. Relative merits of partial splenectomy, splenic reimplantation, and immunization in preventing postesplenectomy infection. *Surgery.* 1979. 86:561-569.
 47. Cooper MJ, Williamson RCN. Splenectomy: indications, hazards and alternatives. *Br J Surg.* 1984. 71:173-180.
 48. Cutner J. Splenectomy, steroids, and Dextran 70 in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Am Med Ass.* 1974. 227:397.
 49. Dacie JV. Autoimmune hemolytic anemias. *Brit Med J.* 1970. 2:381.
 50. Dameshek HJ, Ellis DL. Hematologic indications for splenectomy. *Surg Clin N.A.,* 1975. 55:253.
 51. Danforth DN, Thorbjarnason B. Incidental splenectomy. A review of the literature and New York Hospital experience. *Ann Surg.* 1976. 183:124.
 52. Dawes LG, Malagnoni MA, Spiegel CA, Schiffmann G. Response to immunization after partial and total splenectomy. *J Surg Res.* 1985. 39:53-58.
 53. Dealbert A, Sola R, Marti J, Perez L. Torsión de pedículo esplénico. *Rev Quir Esp.* 1986. 13:163-165.
 54. De la Fuente A, Cifuentes F, Pérez P, Martín C, García R, Cintas B, Balibrea J. Estudio morfofuncional del autotransplante heterotópico de bazo en ratas. Efectos sobre las determinaciones de inmunoglobulinas M y G. *Cir Esp.* 1984. 38:901-906.

-
55. Desai RG, Choto RG, Inami. Spleen infusion in the treatment of the hemophilia and allied disorders. *Clin Res.* 1969. 17: 113.
 56. Devlin BH, Evans DS, Birkhead JS. The incidence and morbidity of accidental injury to the spleen, ocuring during abdominal surgery. *Brit J Surg.* 1969. 56:446.
 57. Dickerman JD, Horner SR, Coil JA, Gump DW. The protective effect of intraperitoneal splenic autotrasplantas in mice exposed to an aerosolized suspension of type III *Streptococcus pneumoniae*. *Blood.* 1979. 54:354-358.
 58. Di Padova F, Durig M, Wadstrom J, Harder F. Role of the spleen in immune response to polyvalent pneumococcal vaccine. *Br Med J.* 1983. 287:1829-1833.
 59. Drew PA, Kiroff GK, Ferrante A, Cohen RC. Alterations in immunoglobulin synthesis by peripheral blood mononuclear cells from splenectomized patients with and without splenic regrowth. *J Inmunol.* 1984. 132:191-196.
 60. Doan CA. Idiopatic and secondary thrombocitopenic purpura. *Amm Intern Med.* 1961. 53:861.
 61. Durig M, Lanmann RMA, Harder F. Lymphocyte subsets in human peripheral blood after splenectomy and autotransplantation of splenic tissue. *J Lab Clin Med.* 1984. 104:110-115.
 62. Eichner ER. Splenic function: Normal too much and too litle. *Am J Med.* 1979. 66:311.
 63. Ellis EF, Smith RT. The role of the spleen in inmunity with special reference to postsplenectomy problem in infants, *Pediatrics.* 1966. 37:111.
 64. Ek JI, Rayner S. An analytical study of splenectomized cases after traumatic rupture of healty spleen. *Acta Med Scand.* 1950. 137:417-435.

-
65. Eraklis AJ, Filler RM. Splenectomy in childhood: a review of 1413 cases. *J Pediatr Surg* 1972. 7:38.
 66. Fabri PJ, Metz EN, Nick WV, Zollinger RM. A quarter century with splenectomy: changing concepts. *Arch Surg*. 1974. 108:569.
 67. Fasching MC, Cooney DR. Reinmunization and splenic autotransplantation: a long-term study of immunologic response and survival following pneumococcal challenge. *J Surg Res*. 1980. 28:449-459.
 68. Feighery C, Whelan CA, Weir DG, Grealley JF. In vitro studies of suppressor cell function in human peripheral blood mononuclear cell. *Clin Exp Immunol*. 1978. 32:459.
 69. Finley PR, Williams RJ, Lichti DA, Griffith F, Thies AC. Immunochemical determination of human immunoglobulins. *Clin Chem*. 1979. 25:526.
 70. Fleming CR, Dickson ER, Harrison EG. Splenosis: autotransplantation of splenic tissue. *Am J Med*. 1976. 61:414.
 71. Foley WJ, Thompson NW, Herlocher JE. Occult rupture of the spleen. *Surg Gynecol Obstet*. 1969. 128:1215-1222.
 72. Gadacz T, Way LW, Dunphy JE. Changing clinical spectrum of splenic abscess. *Am J Surg*. 1974. 128:182.
 73. Garcia Valdecasas JC, Grande L. Indicaciones de la esplenectomía. *Rev Quir Esp*. 1980. 7:320-325.
 74. Gatemby PA, Kotzin BL, Kansas GS, Engleman EG. Immunoglobulin secretion in the human autologous mixed leucocyte reaction. *J Exp Med*. 1982. 156:55.
 75. Geerdink RA. Hereditary elliptocytosis and hyperhaemolysis. *Acta Med Scand*. 1966. 179:715.

-
76. Gengozian N, Makinodan T, Sherachi IL. Transplantation of antibody forming cells in lethally irradiated mice. *J Immunol.* 1961. 86:113-112.
 77. Goffinet DR, Catellino RA, Kim H, Dorfman RF, Fuks Z. Staging laparotomies in unselected previously untreated patients with non-hodgkin lymphoma. *Cancer.* 1973. 32:672.
 78. Goldstone J. Splenectomy for massive splenomegaly. *Am J Med.* 1978. 135:385.
 79. Golomb HM, Catovsky D, Golde DW. Hairy cell leukemia. A clinical review based on 71 cases. *Ann Intern Med.* 1978. 89:677.
 80. Gómez Arbones X. Citometría de flujo. Institut d'Estudis Ilerdenses. Lleida. 1990.
 81. Gómez Quiles L, Pérez L, Gómez X, Callao V. Comunicación al II Congreso Catalan de Cirugía. Reus (Tarragona). 1997. Premio Braun-Dexon al Forum de Investigación.
 82. Gómez Vilanova C, Moratinos P, Alsina F, Diaz L, Aznar A. Experimental splenic auto and allotransplantation. *Med Mil.* 1984. 418-423.
 83. Gonwa TA, Goeken EN, Schulak JA, Hghiam DD, Corry RJ. Failure of cyclosporine to prevent in vivo T cell priming in man: studies in allogenic spleen transplantation. *Transplantation.* 1985. 40:229.
 84. Gopal V, Visno A. Fulminant pneumococcal infections in normal asplenic hosts. *Arch Intern Med.* 1977. 137:1526.
 85. Gordon DH, Schaffur D, Bennett JM. Post-splenectomy thrombocytosis. *Arch Surg.* 1978. 113:713-715.
 86. Graffner H, Gullstrand P, Hallberg T. Immunocompetence after incidental splenectomy. *Scand J Haematol.* 1982. 28:369.
 87. Gray DW, Mac Shane P, Fairbrother B, Morris PJ. The use of spleen transplantation and cyclosporine treatment to induce

-
- unresponsiveness to pancreatic islet transplantation in rats. *J Surg Res.* 1986. 40:77-84.
88. Greco RS, Alvarez EF. Intraportal and intrahepatic splenic autotransplantation. *Surgery.* 1981. 90:535-540.
89. Grenn JB, Shackford RD, Sise MJ, Fridlund p. Late septic complications in adults following splenectomy for trauma: a prospective analysis in 144 patients. *J Trauma.* 1986. 26:999-1003.
90. Grosfeld JL, Malagnoni MA. Blunt splenic trauma: a reassessment of surgical therapy based on laboratory and clinical observations. *Surg Annu.* 1980. 12:123.
91. Hathaway WE, MullIMM, Githens JH. Attempted spleen transplant in classical hemophilia. *Transplantation.* 1969. 7:73-75.
92. Hebert JC, Fisher JM, Ershler WB. Serum antibody responses to pneumococcal vaccine after splenic autotransplantation. *J Trauma.* 1989. 29:355-359.
93. Heron I. A technique for accesory cervical heart transplantation in rabbits and rats. *Acta Path Microbiol Scand.* 1971. 79:366.
94. Hodan RP. The risk of splenectomy. *Am J Surg.* 1970. 119:709-713.
95. Hoffman RA, Kung PC, Hansen WP, Golstein G. Simple and rapid measurement of human T lymphocytes and their subclasses in peripheral blood. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1980. 77:4914.
96. Holdsworth RJ. Regeneration of the spleen and splenic autotransplantation. *Br J Surg.* 1991. 78:270-278.
97. Horan M, Colebacth JH. Relation between splenectomy and subsequent infection: a clinical study. *Arch Dis Child.* 1962. 37:398.
98. Horton JA, Ogden ME, Williams S, Coln D. The importance of splenic blood flow in clearing pneumococcal organims. *Ann Surg.* 1982. 195:172-176.

-
99. Hsu SM, Cossman J, Jaffe ES,. Lymphocyte subsets in normal human lymphoid tissues. *Am J Clin Pathol.* 1983. 80:21.
 100. Iglesias E, Gómez L, Viñas J, Pérez L. Estudio inmunológico en pacientes esplenectomizados por traumatismo. Comunicación al XIX Congreso Nacional de Cirugía. Madrid. 1992.
 101. Izbicki JR, Ziegler-Heitbrock HW, Raedler C. Splenectomy does not influence outcome of pneumococcal septicemia in a porcine model. *J Trauma.* . 1991. 31:189-195.
 102. Jain kk. Non-suture microvascular anastomosis technique. *J Neurosurg.* 1988. 68:829.
 103. Jones JM, Amsbaugh DF, Prescott B. Factors influencing the serum antibody levels after immunogenic dose of antigen. *J Immunol.* 1976. 116:52.
 104. Kelemen E, Gergely P, Lechoczky D, Triska E. Permanent large granular lymphocytosis in the blood of splenectomized individuals without concomitant increase of in vitro natural killer cell activity. *Clin Exp Immunol.* 1986. 63:696-672.
 105. Keramidas DC. Ligation of the splenic artery in the treatment of traumatic rupture of the spleen. *Surgery.* 1979. 85:530-533.
 106. King H, Shumaker HB. Splenic studies to infection after splenectomy performed in infancy. *Ann. Surg.* 1951. 136:239.
 107. Kobayasi E, Favila-Castilo L, Kamada N. Antibody formation in the transplanted spleen: a simple method of splenic transplantation in the rat using the cuff technique. *Microsurgery.* 1996. 17:221-225.
 108. Koler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of pre4 defined specificity. *Nature.* 1975. 256:495-497.
 109. Koren A, Haas R, Tiatler A, Katzuni E. Serum immunoglobulin levels in children after splenectomy. *Am J Dis Child.* 1984. 138:53-55.

-
110. Krasna IH, Thompson DA. Failure of autotransplantation of the spleen in dogs: an anatomic , radionuclide imaging, and pathologic study. *J Ped Surg.* 1985. 20:30-33.
 111. Krivit W, Giebink GS, Leonard A. Infección siderante después de esplenectomía. *Surg Clin North Am.* 1979. 2:223-233.
 112. Kusminsky RE, Chang HH, Hossino H, Zekan SM, Boland JP. An omental implantation technique for salvage of the spleen. *Surg Gynecol Obstet.* 1982. 155:407-409.
 113. La Mura J, Chung-Fat SP, Sanfilippo JA. Splenorrafy for the treatment of splenic rupture in infants and children. *Surgery.* 1977. 81:497-501.
 114. Lau HT, Hardy MA, Altman RP. Decreased pulmonary alveolar bactericidal activity in splenectomized rats. *J Surg Res.* 1983. 34:568-571.
 115. Laufer N, Freud M, Charuzi I, Grover NB. The influence of traumatic splenectomy on the volume on human platelets. *Surg Gynecol Obstet.* 1978. 146:889-892.
 116. Lanng Nielsen J, Tauris P, Johnsen HE, Ellegaard J. The cellular immune response after splenectomy in humans. *Scand J Haematol.* 1983. 31:85.
 117. Lee PWR, Whittaker M, Hall TJ. Spontaneous rupture of the spleen in infectious mononucleosis. *Engl. Postgrad. med. J.* 1976. 52:725.
 118. Lee S, Orloff MJ. A technique for splenic transplantation. *Surgery.* 1969. 65:436.
 119. Leitner W, Bergmann ES, Talhamer J. Regeneration of splenic stromal elements. *Res Exp Med.* 1994. 194:221-230.
 120. Leonard AS, Giebink GS, Baesl TJ, Krivit W. The overwhelming postesplenectomy sepsis problem. *World J Surg.* 1980. 4:423-432.

-
121. Li X-H, Suzuki H, Li X-K, Zhang X, Kawabe A, Miyamoto M, Yamashita A. Simplified cervical spleen transplantation in rats using the cuff technique. *Transpl Proc.* 1994. 26:2274-2276.
 122. Lieberman RD, Welch CS. A study of 248 traumatic rupture of the spleen. *Surg Gynecol Obstet.* 1974. 127:961.
 123. Likhite VV. Opsonin and leukophilic gamma-globulin in chronically splenectomised rats with and without heterotopic autotransplanted splenic tissue. *Nature.* 1975. 253:742-744.
 124. Liu L, Suisheng X, Seifert J. Transplantation of spleen cells in patients with hemophilia A. *Transpl Int.* 1994. 7:201-206.
 125. Liu L, Suisheng X. Splenic whole organ transplantation in a patient with classical hemophilia A. *Natl Med J China.* 1987. 67:470-471.
 126. Liu L-X, He OC, Wang SL, Xia SS. Spleen transplantation: Experimental observations on autotransplantation of splenic tissue into omental pouch. *Acta Acad Med Wuhan.* . 1985. 5:185-189.
 127. Liu L-X, Xia SS, Shi HA. Spleen transplantation: Autotransplantation of splenic slices into omental pouches in adults after trauma. *J Tongji Med Univ.* 1986. 6:251-25.
 128. Liu L-X, Xia SS. Spleen transplantation: Vascularized heterotopic autotransplantation of hemispleen in dog. *J Tongji Med Univ.* 1986. 6:156-160.
 129. Livingston CD, Levine BA, Sirinek, KR. Improved survival rate for intraperitoneal autotransplantation of the spleen following pneumococcal pneumonia. *Surg Gynecol Obstet.* 1983. 156:761-766.
 130. Lockwood CM. Immunological functions of the spleen. *Clin Haematol.* 1983. 121:449-465.

131. Lopez Sigüero JP, Llerena MP, Pérez F, Gutierrez P, Lopez M. Sepsis neumocócica fulminante en un niño esplenectomizado. *Ann Esp Ped.* 1908. 13:1129.
132. Lucas RV, Krivit W. Overwhelming infection in children following splenectomy. *J Pediatr.* 1960. 57:185-190.
133. Ludtke FE, Mack SC, Schuff-Werner P, Voth E. Splenic function after splenectomy for trauma. Role of autotransplantation and splenosis. *Acta Chir Scand.* 1989. 155:533-539.
134. Lund E, Henrichsen J. Laboratory, diagnosis, serology and epidemiology of *Streptococcus pneumoniae*. *Methods in Microbiology.* London. 1973. 241-246.
135. Malagnoni MA, Dawes LG, Droege EA. Splenic phagocytic function after partial splenectomy and splenic autotransplantation. *Arch Surg.* 1985. 120:275-278.
136. McBride JA, Dacie JV, Shapley R. The effect of splenectomy on the leucocyte counts. *Br J Haematol.* 1968. 14:225.
137. Manley OT, Marine D. The transplantation of splenic tissue into the subcutaneous fascia of the abdomen in rabbits. *J Exp Med.* 1917. 25:619.
138. Marine D, Manley OT. Homeotransplantation and auto-transplantation of the spleen in rabbits. *J Exp Med.* 1920. 32:113-130.
139. Marni A, Ferrero ME. A four technique comparative study of orthotopic liver transplantation in the rat. *Am J Surg.* 1988. 156:209-213.
140. Martínez Ubieta F, Martínez M, Aguilera V, Gómez F, Ingelmo A, Gonzalez M. Valoración inmunológica de diversos autotrasplantes esplénicos experimentales. *Cir Esp.* 1988. 43:40-44.

141. Martínez Ubieto F, Martínez M, Aguilera V, Ingelmo A, Castiella T, Parra P, Gonzalez M. Consideraciones macro y microscópicas sobre diversas técnicas de cirugía conservadora esplénica experimental. *Cir Esp.* 1988. 43:261-267.
142. Martínez Ubieto F, Martínez M, Aguilera V, Castiella T, Ingelmo A, Parra P, Gonzalez M. Valoración microscópica y ultraestructural de diversos autotrasplantes esplénicos experimentales. *Cir Esp.* 1987. 42:725-731.
143. Matas AJ, Desnick RJ, Najarin JS, Simons RL. Clinical and experimental transplantation in enzymatic deficiency disease. *Surg Gynecol Obstet.* 1978. 146: 975-982.
144. Melamed I, Zukuth V, Tzechoval E, Spierer Z. Suppressor T cell activity in splenectomized subjects. *J Clin Lab Immunol.* 1982. 7:173.
145. Mentha BC, Buch BH, Darianani SG, Contractor WM, Pater JC. Splenic cell infusion in hemophilia. *Indian J Med Sci.* 1973. 27: 273-276.
146. Millard RE, Banerjee DK. Changes in T and B blood lymphocytes after splenectomy. *J Clin Pathol.* 1979. 32:1045.
147. Millikan JS, Moore EE, Moore GE, Stevens RE. Alternatives to splenectomy in the adult following trauma. Repair, partial resection, and reimplantation of splenic tissue. *Am J Surg.* 1982. 144:711-716.
148. Mitchell A, Morris PJ. Surgery of the spleen. *Clin Haematol.* 1983. 12:565-590.
149. Mizrahi S, Bickel A, Haj M. Post-traumatic autotransplantation of spleen tissue. *Arch Surg.* 1989. 1234:863-865.
150. Moore MTF, Leong ASY, Drew PA, Kiroff GK, Jamison GG. Heterotopic autologous splenic grafts in rat. *Virchows Arch.* 1986. 409:693.

-
151. Morris DH, Bullock FD. The importance of the spleen in resistance to infection. *Ann Surg.* 1919. 70:153-160.
 152. Mouri N, Takano K, Muto S, Hada M, Nakagomi H, Koshizuka K, Tada Y. Studies on the induction of prolonged immunotolerance by donor spleen transplantation. *Transplant Proc.* 1994. 26:1964-1965.
 153. Moxon ER, Schwartz AD. Heterotopic splenic autotransplantation in the prevention of *Haemophilus influenzae* meningitis and fatal sepsis in Sprawe-Dawley rats. *Blood.* 1980. 56:842-845.
 154. Muller CH, Mannhalter JW, Ahmed R, Zlabinger G, Wurning D, Eibl MM. Peripheral blood mononuclear cells of splenectomized patients are unable to differentiate into immunoglobulin secreting cells after pokeweed mitogen stimulation. *Clin Immunol Immunopathol.* 1984. 31:118-123.
 155. Muller GH, Wunderlich A. Spleen and vascularized skin flap transplantation. Eds.A. Thiede et al. Heidelberg. 1985.
 156. Najjar VA. Tuftsin, a natural activator of phagocyte cell: an overview. *Am N Y Acad Sci.* 1983. 419:1-11.
 157. Newman SL, Henson JE, Henson PM. Phagocytosis of senescent neutrophils by human monocyte derived macrophages and rabbit inflammatory macrophages. *J Exp Med.* 1982. 156:430.
 158. Nielsen JL, Sakso P, Sorensen FH, Hansen HH. Demonstration of splenic functions following splenectomy and autologous spleen implantation. *Acta Chir Scand.* 1984. 150:469-473.
 159. Nicholson S, Hutchinson GH, Hawkins T, Veneables CW,. Successful splenosis following autologous splenic implantation. *J R Coll Surg Edinb.* 1986. 31:67-71.
 160. Nora PF. Prophylactic abdominal drains. *Arch Surg.* 1972. 105:173.

-
161. Norman JC, Covelli VH, Sise HS. Transplantation of the spleen: experimental cure of hemophilia. *Surgery*. 1968. 64: 1-16.
 162. Norman JC, Lambilliotte JP, Kojima Y, Sise HS. Antihemophilic factor released by perfused liver and spleen: relationship in hemophilia. *Science*. 1967. 158: 1060-1061.
 163. Oakes DD, Froenlich JP, Charters AC. Intraportal splenic autotransplantation in rats: feasibility and effectiveness. *J Surg Res*. 1982. 32:7-14.
 164. Olausson M, Mjornstedt L, Lindholm L, Bryinger H. Non-suture organ grafting to the neck vessels in rats. *Acta Chir Scand*. 1984. 150:463-467.
 165. Olsen WR. Emergency splenectomy. *Surg Gyner Obstret*. 1966. 123:181-187.
 166. Pabst R, Westermann J, Rothkotter JJ. Imunoarchitecture regenerated splenic and lymph node transplants. *Int Rev Cytol*. 1991. 128:215-260.
 167. Pachter HL, Hofstetter SR, Spencer FC. Evolving concepts in splenic surgery, splenorrhaphy versus splenectomy and post-splenectomy drainage: experience in 105 patients. *Ann Surg*. 1981. 194:262-269.
 168. Patel JM, Williams JS, Naim JO, Hinshaw JR. The effect of site and technique of splenic tissue reimplantation on pneumococcal clearance from the blood. *J Pediatr Surg*. 1986. 21:877-888.
 169. Patel J, Williams JS, Shmigel B, Raymond J. Preservation of splenic function by autotransplantation of traumatized spleen in man. *Surgery*. 1981. 90:683-688.
 170. Pegg CAS, Norman JC. Intraportal spleen cell autotransplantation. *Surgery*. 1971. 69:433-440.

-
171. Pérez L, Marco L, Gómez L. Microanastomosis venosa guiada por una colateral venosa tutorizada. *Cir Esp.* 1994. 55:83-84.
 172. Pérez L, Fernandez J, Ricarte P, Cardona R. Rotura espontanea de bazo normal. *Rev Quir Esp.* 1976. 3:199-200.
 173. Petrousky BV, Gigaury VS, Milinov OB, Perelman MI, Safarov IS. Surgical application of tissue adhesives. *World J Surg.* 1980. 4:331-336.
 174. Pimpl W, Thalhamer J, Patteermann M. Perfusion of autologous splenic grafts in correlation with specific immunologic functions. An experimental study in pigs. *Eur Surg Res.* 1987. 19:53-61.
 175. Pimpl W, Wayand W, Thalhammer J, Trost A. Transplant conditioning and transplant size in heterotopic autologous spleen transplantation. *Langenbecks Arch Chir.* 1984. 362:5-16.
 176. Pisters PW, Pachter HL. Autologous splenic transplantation for splenic trauma. *Ann Surg.* 1994. 219:225-235.
 177. Pollack EW, Tesluck H. Volvulus of the spleen. *J Amer. Med Ass.* 1977. 237:469.
 178. Ramchandram T, Margouleff D, Atkins H. Spleen scanning in human with TC-Labelled erythrocytes. *J Nucl Med.* 1980. 21:13-16.
 179. Ratner MH, Garrow E., Valda V, Shashakumar VL, Somers LA. Surgical repair of the injured spleen. *J Pediatr Surg.* 1977. 112:1019-1029.
 180. Reilmann H, Pabst R, Creutzig H. Regeneration and function of autologous splenic grafts in pigs. *Eur Surg Res.* 1983. 15:168-175.
 181. Rice HM, James PD. Ectopic splenic tissue failed to prevent fatal pneumococcal septicemia for trauma. *Lancet.* 1980. 15:565-5666.
 182. Rich NM, Linder HH, Mathewson C. Splenectomy. Incidental to iatrogenic trauma. *Amer J Surg.* 1965. 110:209.

-
183. Richter M, Berry M, Barron P. The role of the spleen in the primary and secondary immune responses in the normal adult outbred rabbit. *Clin Immunol Immunopath.* 1986. 38:101-110.
 184. Robinette CD, Fraumeni JR. Splenectomy and subsequent mortality in veterans of the 1939 war. *Lancet.* 1977. 2:127.
 185. Rohrer C, Arni U, Deubelbeiss KA. Influence of the spleen on the distribution of blood neutrophils. *Scand J Haematol.* 1983. 30:103.
 186. Roitt I. *Inmunología esencial.* Jims ed. Barcelona. 1983. 7-26.
 187. Rosner F. The spleen in the Talmud and other early Jewish writings. *Bull Hist Med.* 1972. 46:82-85.
 188. Roy M, Geller JS. Increased morbidity of iatrogenic splenectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1974. 139:392.
 189. Rowley DA. The formation of circulating antibody in the splenectomized human being following intravenous injection of heterologous erythrocytes. *J Immunol.* 1950. 65:515-521.
 190. Rush F, Diebold J, Hemmer R, Lamesch A. L'Autotransplantation de la rate. Etude expérimentale chez le rat. Histologic et role antiinfectieux du tissu splénique infecté. *Chir Pédiatr.* 1984. 25:6-11.
 191. Sandusky WR, Jones RC, Horsley JS, Marsh WL, Tillack TW. Staging laparotomy in Hodgkin. *Ann Surg.* 1978. 187:485.
 192. Sans-Sabrafen J. *Patologia y clinica del bazo.* Pedro-Pons. Salvat. 1976.
 193. Sasaki K. Vascular structure of splenic autografts in the rat kidney. *Anat Anz.* 1988. 166:297-304.
 194. Schwartz AD, Dadash-Zadeh M, Goldstein R, Luck S, Conway JJ. Antibody response to intravenous immunization following splenic tissue autotransplantation in Sprawe-Dawley rats. *Blood.* 1977. 49:779-783.

195. Scher KS, Scott-Conner C, Jones CW, Wroczynsk AF. Methods of splenic preservation and their affect on clearance of pneumococcal bacteremia. *Ann. Surg.* 1985.
196. Scher KS, Wroczynsk AF, Jones CW. Protection from post-splenectomy sepsis: effect of prophylatic penicillin and pneumococcal vaccine on clearance of type 3 pneumococcus. *Surgery.* 1983. 93:792-797.
197. Scherman R. Management of trauma to the spleen. *Adv Surg.* 1984. 17:37-71.
198. Schumacker MJ. Serum imunoglobulin and transferrin levels after chilhoad splenectomy. *Arch Dis Child.* 1970. 45:114-117.
199. Shackford SR, Molin M. Managamnet of splenic injuries. *Surg Clin North AM.* 1990. 70:595-620.
200. Shapiro HM *Practical flow cytometry.* Alan R Liss, Inc. New Yoek. 1988.
201. Shumakov VI, Rutberg RA, Andreev UN, Seid-Guseinov AA, Zakharova NS. Transplantation of an alogenic spleen into a patient with hemophilia. *Probl Gematol Pereliv Krovi.* 1976. 21: 21-27.
202. Singer DB. Postesplenectomy sepsis. *Perspect. Pediatr. Pathol.* 1973. 1:285.
203. Smidt N, Laufer N, Groven NNB. The influence of splenic tissue implantation upon platelet population in rabbits after splebnectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1981. 153: 717-720.
204. Steely WM, Satava RM, Brigmam RA. Spleneic autotrasplantation: determination of the optimun amount required for maximun survival. *J Surg Res.* 1988. 45:327-332.
205. Stiegmann GV, More EE, Moore GE. Failure of spleen repair. *J Trauma.* 1979. 19:698-700.

-
206. Strauch GO. Preservation of splenic functions in adults and children with injuries spleens. *Am J Surg.* 1979. 137:478-483.
 207. Sullivan JL, Ochs H D, Schiffman G, Hammerschlag MR, Miser J, Vichinsky E, Wedgwood RJ. Immune response after splenectomy. *Lancet.* 1978. 1:178-181.
 208. Suzuki H, Li X-H, Miyamoto M, Sano T, Hattori Y, Yamashita A. Induction of transplantation tolerance in adult rats by vascularized spleen transplantation. *Transplantation.* 1997. 64:650-65.
 209. Talhamer J, Lenglachcer C, Grillenberger W, Pimpl W. Alteration of proliferation and subtle changes of protein synthesis in autologous transplanted spleens. *Ann Surg.* 1989. 210:630-636.
 210. Traub A, Gieink GS, Smith C. Splenic reticuloendothelial function after splenectomy, spleen repair, and spleen autotransplantation. *N Engl j Med.* 1987. 298:1559-1564.
 211. Tavassoli M, Raztan RJ, Crossby WH. Studies on regeneration of heterotopic splenic autotransplants. *Blood.* 1973. 41:701-709.
 212. Tesluk GC, Thomas CG. Prevention of postesplenectomy pneumococcal sepsis in rats. *Surg Forum.* 1979. 30:35-37.
 213. Timens W, Leemans R. Splenic autotransplantation and the immune system. *Ann Surg.* 1992. 215:256-260.
 214. Van Wyk DB, Witte MH, Whitte CL. Critical splenic mass for survival from experimental pneumococemia. *J Surg Res.* 1980. 28:14-17.
 215. Vega A, Howell C, Krasna I. Splenic autotransplantation: optimal function factors. *J Pediatr Surg.* 1981. 16:898-904.
 216. Velcek FT, Jongco B, Shaftan GW. Post-traumatic splenic replantation in children. *J Pediatr Surg.* 1982. 17:879-883.
 217. Villareal-Rios A, Mays ET. Efficacy of clinical trauma. *Am J Surg.* 1974. 127:310-313.

-
218. Wara DW. Host defense against *Streptococcus pneumoniae*: the role of the spleen. *Rev Infect Dis.* 1981. 3:229-309.
219. Warner TFCS, Krueger RG. Regeneration of intact spleen in heterotopic site in splenectomized mice. *Br J Haematol.* 1975. 31:405-411.
220. Weaver RA, Price RE, Langdell RD. Antihemophilic factor in cross-circulated normal and hemophilic dogs. *Am J Physiol.* 1964. 206:35-337.
221. Weed RI. New thoughts on hereditary spherocytosis. *Med Coll Virginia Quert.* 1970. 6:50.
222. Weinstein ME, Govin CG, Rice LL. Splenorrhaphy for trauma. *J Trauma.* 1979. 19:692-696.
223. Weiss L. *Cell and tissue Biology: A textbook of Histology.* Baltimore, Urban and Schwarzenberg. 1988.
224. Weissman I, Hood LE, Wood WB. *Inmunología. Conceptos fundamentales.* Ed Alhambra. Madrid. 1983. 10-50.
225. Werbin N. Spleen scanning (letter). *Br J Surg.* 1981. 68:672.
226. Winkelman JA, Lambert GH, Swift A. Pneumococcal serum opsonizing activity in splenectomized children. *J Pediatr.* 1975. 87:430-433.
227. Wolf NS. Dissecting the haematopoietic microenvironment. Regeneration of splenic microstructure. *Exp Hematol.* 1982. 10:98-107.
228. Yamada E. Surgical results for early gastric carcinoma: additional report. *Int. Surg.* 1975. 60:139.
229. Zoli G, Corazza R, D'amato G, Bartoli R, Baldoni F, Gasbarrini G. Splenic autotransplantation after splenectomy: tuftsin activity correlates with residual splenic function. *Br J Surg.* 1994. 81:716-718.

