

Déficit adquirido de factor XIII: manifestaciones hemorrágicas en pacientes internados

Acquired factor XIII deficiency: hemorrhagic manifestations in hospitalized patients



ARTÍCULO
ORIGINAL

Trabajo Integrador Final destacado del curso superior de hematología – año 2019

Chuliber F, Schutz N, Viñuales S, Penchasky D, Privitera V, Villagra Iturre M, Mezzarobba D, Barrera L, Otero V, López M, Arbelbide J, Martinuzzo M.

fernando.chuliber@hospitalitaliano.org.ar

Fecha recepción: 31/07/2019
Fecha aprobación: 19/08/2019

HEMATOLOGÍA
Volumen 23 n° 2: 38-48
Mayo - Agosto 2019

Palabras claves: factor XIII,
déficit adquirido de FXIII,
sangrado post quirúrgico.

Keywords: factor XIII,
acquired FXIII deficiency,
postoperative hemorrhage.

Resumen

Introducción: el factor XIII (FXIII) cumple un rol clave en la estabilización del coágulo de fibrina. Su déficit puede generar sangrado espontáneo inexplicable o post quirúrgico desproporcionado en pacientes con pruebas de rutina de la coagulación normales. El déficit adquirido de FXIII suele estar asociado a consumo del factor durante un proceso quirúrgico, alteración de síntesis o presencia de inhibidor.

Objetivos: determinar la tasa de confirmación diagnóstica de los pacientes con sospecha clínica de déficit adquirido de FXIII, así como comparar las características clínicas y la evolución de los pacientes según la presencia o no de déficit de FXIII.

Materiales y métodos: estudio de cohorte retrospectivo. Se incluyeron pacientes consecutivos internados entre enero de 2014 y noviembre de 2017 con sospecha clínica de déficit adquirido de FXIII por sangrado espontáneo inexplicable o post procedi-

miento (cirugía o plasmaféresis) desproporcionado, con pruebas clásicas de la coagulación dentro de límites hemostáticos. Se determinó la concentración plasmática de la subunidad A del FXIII (FXIII-A) mediante un ensayo inmunoturbidimétrico. Los niveles plasmáticos menores a 50% fueron considerados deficiencia. Se evaluó el volumen del sangrado por caída de hematocrito (Hto), unidades de glóbulos rojos transfundidas (UGR) y hemoglobina (Hb) luego del sangrado. Se registró la evolución clínica de los pacientes en cuanto a persistencia del sangrado a las 48 horas y muerte atribuible a sangrado.

Resultados: se incluyeron 63 pacientes, 23 por sangrado espontáneo y 40 por sangrado post procedimiento. Veinticinco pacientes (40%) presentaron déficit de FXIII. La deficiencia de FXIII se asoció a mayor caída de puntos de Hto [caída de Hto >2 puntos, OR 12,57 (IC 95% 3,17-49,7), p=0,009] y UGR transfundidas [≥ 1 unidad, OR 9 (IC 95% 2,56-31,60), p=0,001]. El déficit adquirido de FXIII se

asoció con sangrado diferido en los casos secundarios a cirugía o plasmaféresis [tiempo al sangrado > 48 horas, OR 2,93 (IC 95% 1,66-5,18), $p=0,001$], y a sangrado post procedimiento [OR 5,25 (IC 95% 1,5-18,2, $p=0,009$)]

Conclusiones: el déficit adquirido de FXIII puede ser una causa subdiagnosticada de sangrado diferido post procedimiento. Se asoció a mayor volumen de sangrado. Debido a que no altera las pruebas de rutina de la coagulación, se requiere un alto índice de sospecha clínico para solicitar la medición de FXIII y, de esa manera, arribar al diagnóstico.

Abstract

Introduction: factor XIII (FXIII) plays a key role in stabilizing the fibrin clot. FXIII deficiency can provoke unexplained spontaneous bleeding or disproportionate postoperative hemorrhage in patients with normal routine coagulation tests. The acquired FXIII deficiency is usually associated with factor consumption during surgery, altered synthesis or presence of inhibitors.

Materials and methods: retrospective cohort study. Consecutive patients admitted between January 2014 and November 2017 with clinical suspicion of acquired FXIII deficiency due to unexplained spontaneous bleeding or disproportionate post-procedure bleeding (surgery or plasmapheresis). All patients presented classical coagulation tests within hemostatic range. The plasma concentration of subunit A of FXIII (FXIII-A) was determined by an immunoturbidimetric assay. Plasma levels below 50% were considered deficiency. The volume of bleeding was assessed by hematocrit fall, transfused red blood cell units (RBCU) and hemoglobin after bleeding. Clinical evolution was evaluated in terms of persistence of bleeding at 48 hours and death due to bleeding.

Results: 63 patients were included, 23 with spontaneous bleeding and 40 with post-procedure bleeding. Twenty-five patients (40%) presented FXIII deficiency. FXIII deficiency was associated with a greater fall in hematocrit points [Hematocrit fall > 2 points, OR 12.57 (95% CI 3.17-49.7), $p = 0.009$] and RBCU transfused [≥ 1 , OR 9 (95% CI 2.56-31.60), $p = 0.001$]. The acquired FXIII deficiency was associated with delayed bleeding in cases secondary to surgery or plasmapheresis [bleeding time > 48 hours, OR 2.93 (95% CI 1.66-5.18), $p =$

0.001], and the presence of bleeding post procedure [OR 5.25 (95% CI 1.5-18.2, $p = 0.009$].

Conclusions: acquired FXIII deficiency may be an underdiagnosed cause of post-procedure delayed bleeding. It was associated with greater bleeding volume. Classical coagulation test are usually within the hemostatic range so, a high index of clinical suspicion is needed to request FXIII measurement and thus reach diagnosis.

Introducción

El diagnóstico de sangrados espontáneos inexplicables o post quirúrgicos desproporcionados, con pruebas de rutina de coagulación en valores hemostáticos, constituye un verdadero desafío clínico. La valoración clínica es de suma importancia para guiar el estudio analítico del caso. Descartadas las causas estructurales de sangrado, debe abordarse el estudio de las etiologías coagulopáticas. En los casos de sangrado peri-quirúrgico la Guía de Sangrado del Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis sugiere considerar: enfermedad de von Willebrand, déficit de FXIII, estados de hiperfibrinólisis y alteraciones plaquetarias funcionales⁽¹⁾. El mismo planteo diagnóstico puede extenderse a los casos de sangrado espontáneo inexplicable.

El FXIII es un estabilizador importante del coágulo de fibrina. Es una pro-transglutaminasa que circula en plasma como un hetero-tetrámero compuesto por dímeros de subunidades A (FXIII-A2) y subunidades B (FXIII-B2), que se disocian al ser activadas en un proceso en donde interviene la trombina y el calcio, siendo potenciado por la fibrina⁽²⁾. La subunidad A es la catalíticamente activa (FXIIIa) y se sintetiza en los megacariocitos, mientras que la subunidad FXIII-B cumple el rol de transporte e inhibición de las unidades FXIII-A y es sintetizada en el hígado. El FXIIIa plasmático establece entrecruzamientos entre moléculas de fibrina mediante uniones peptídicas. A su vez, otorga mayor resistencia a la fibrinólisis uniéndose a inhibidores de este proceso, como la alfa2-antiplasmina. De este modo, el coágulo de fibrina se transforma en una estructura organizada y más estable⁽²⁾.

El FXIII tiene propiedades cinéticas en el plasma que lo diferencian del resto de los factores de la coagulación, ya que es el que presenta mayor vida media (hasta 200 horas) y, por ende, lento recambio y recuperación plasmática.

El déficit adquirido de FXIII ha sido asociado a diferentes situaciones, de las cuales la principal es el consumo transitorio de factores de la coagulación en forma secundaria al estrés quirúrgico.

Otra causa de déficit adquirido de FXIII es la presencia de un inhibidor, interfiriendo en su activación o en su interacción con la fibrina, su sustrato. Es una entidad asociada a enfermedades reumatológicas, lupus eritematoso sistémico la más frecuente, y a la exposición a fármacos (isoniacida, fenitoína, penicilina, entre otros). En más de un tercio de los casos es idiopática⁽³⁾.

Una etiología poco “explorada” es la secundaria a plasmaféresis, vinculada a la remoción del factor por el tipo de fluido de recambio utilizado y a la hemodilución⁽⁴⁾. El descenso del FXIII puede estar relacionado a la disminución de síntesis de sus distintas subunidades, como la FXIII-B en hepatitis o insuficiencia hepática⁽³⁾, o la FXIII-A en el contexto de trasplante autólogo y alogénico de médula ósea previo a la reconstitución hematopoyética⁽⁵⁾. Los niveles esperados de FXIII plasmático en los pacientes con déficit adquirido oscila entre 20 y 50-70%.

En el déficit de FXIII no se alteran las pruebas básicas de la coagulación: tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT), tiempo de trombina y dosaje de fibrinógeno. Su diagnóstico requiere pruebas específicas cuya disponibilidad es heterogénea en los distintos centros asistenciales de Argentina.

Las pruebas de solubilidad del coágulo fueron las primeras en ser desarrolladas en la década del 60, son cualitativas y presentan baja sensibilidad y especificidad⁽⁶⁾. Debido a que no se alteran con niveles mayores a 10%, no son útiles para detectar déficits adquiridos.

Las pruebas de primera elección son las funcionales cuantitativas. Estos métodos se basan en medir la actividad transglutaminasa. Por otro lado, existen pruebas inmunológicas de determinación antigénica de las subunidades FXIII-A y FXIII-B (inmunoturbidimetría, enzimoimmunoensayo, etc.). Estas técnicas fallan en detectar el déficit funcional del factor. El Subcomité de FXIII y Fibrinógeno de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH) recomienda, en guías publicadas en 2011, iniciar el estudio mediante pruebas funcionales de actividad, desestimando la realización de las pruebas cualitativas de solubilidad del coágulo. Si las pruebas

funcionales arrojan resultados anormales, sugieren continuar con las determinaciones inmunológicas de las subunidades. Finalmente, proseguir con la búsqueda de inhibidor (por ensayos de mezcla con plasma normal en las pruebas funcionales en los anticuerpos neutralizantes, o detección inmunológica específica en los anticuerpos no-neutralizantes) y, ante sospecha de déficit hereditario, pruebas de biología molecular⁽⁷⁾.

En nuestra institución nos propusimos evaluar la relevancia clínica del déficit de FXIII en pacientes internados. Para ello elaboramos el presente estudio planteando como objetivos determinar la tasa de confirmación diagnóstica en los pacientes con sospecha clínica de déficit adquirido de FXIII, y, por otro lado, comparar las características clínicas y la evolución de los pacientes según la presencia o no de déficit de FXIII.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de tipo cohorte retrospectivo que incluyó pacientes consecutivos internados en el Hospital Italiano de Buenos Aires entre enero de 2014 y noviembre de 2017 que fueron estudiados por sospecha de déficit adquirido de FXIII debido a sangrado desproporcionado post procedimiento (quirúrgico o plasmaféresis) o sangrado espontáneo inexplicable. Se excluyeron a los pacientes con diagnóstico previo o sospecha de déficit hereditario de FXIII y a los menores de dos años por no poder descartarse dicha condición. También se excluyeron a los pacientes con historia de diátesis hemorrágica o sangrado mayor, pacientes recibiendo anticoagulantes, con recuento de plaquetas menor a 50.000/mm³ y con TP menor a 50%. Tampoco fueron incluidos los casos en los que se realizó medición de FXIII sin manifestaciones hemorrágicas. Los pacientes fueron seguidos durante la internación. En algunos de ellos ⁽⁷⁾, se obtuvieron datos específicos luego del alta (nueva determinación de FXIII alejada del evento).

Los pacientes con un nivel de subunidad FXIII-A menor a 50% fueron considerados con déficit de FXIII. Se realizó una determinación antigénica mediante un ensayo inmunoturbidimétrico (HemosIL Factor XIII Antigen, Instrumentation Laboratory, Bedford USA) en tiempo real en un coagulómetro ACL TOP 300. TP, APTT, TT, dosaje de fibrinógeno, antígeno de von Willebrand (vWF:Ag) y cofac-

tor de ristocetina (vWF:RCo) fueron medidos en coagulómetros de la serie ACL TOP.

Se analizaron diferentes variables de resultado: evolución clínica (cese o persistencia del sangrado a las 48 horas, muerte por sangrado) y volumen del sangrado (puntos de caída de hematocrito, número de UGR transfundidas y valor de hemoglobina entre las 12 y 36 horas del reporte de sangrado).

En pacientes con sangrado post procedimiento se registró el tiempo de aparición del sangrado (horas) desde el desafío hemostático. En los pacientes con sangrado post quirúrgico, se definió como re-operación a la nueva intervención quirúrgica durante la internación cuya indicación estuvo en relación con la cirugía previa.

Los pacientes se clasificaron de acuerdo con el tipo de sangrado en espontáneo y post procedimiento (cirugía o plasmaféresis). A su vez, los sangrados espontáneos fueron clasificados en mayor, clínicamente relevante no mayor y menor, según las recomendaciones del Subcomité de Control de Anticoagulación del Comité Científico y de Estandarización (SSC) de la ISTH publicadas en 2015⁽⁸⁾. Por otro lado, se definió el sangrado mayor post procedimiento según las guías que el mismo subcomité publicó en 2010 para estandarizar los tipos de sangrados en la terapia antitrombótica en pacientes quirúrgicos⁽⁹⁾. El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética para Proyectos de Investigación (CEPI) del Hospital Italiano de Buenos Aires. El estudio se llevó a cabo en total acuerdo con la normativa nacional e internacional vigente: Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6.

Los datos fueron obtenidos y recolectados en forma estandarizada luego de una revisión exhaustiva de

las historias clínicas electrónicas de los pacientes incluidos en el estudio.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo básico utilizando como medidas de resumen media y desvío estándar o mediana y rango inter-cuartil en función de la distribución. Se compararon los grupos de pacientes con y sin déficit adquirido de FXIII con χ^2 para variables categóricas y *t test* o *Rank sum test* para variables continuas de acuerdo con su distribución. Se utilizó regresión logística para un análisis univariado. Se utilizó STATA13 como programa estadístico.

Resultados

De los 115 pacientes internados a los que se determinó FXIII-A durante la duración del estudio, 63 fueron analizados por presentar sospecha de déficit adquirido de FXIII y cumplir los criterios de inclusión. En el flujograma de selección de pacientes se detallan los motivos de exclusión (Figura 1). Veintitrés pacientes (36%) fueron estudiados por sangrado espontáneo y 40 (64%) por sangrado desproporcionado luego de cirugía o plasmaféresis terapéutica sin reposición de plasma. En la tabla 1 se detallan las características basales de la población. En 55 de 63 pacientes se determinó vWF:Ag y vWF:RCo presentando resultados dentro de límites normales en todos ellos.

En 25 pacientes (40%) se realizó diagnóstico de déficit adquirido de FXIII (Figura 2). La mayoría de ellos, 21 casos, fueron estudiados en contexto de sangrado luego de procedimiento invasivo: intervención quirúrgica (n=12) o plasmaféresis terapéutica (n=9). Por el contrario, 4 pacientes presentaron sangrado espontáneo. La mediana de FXIII en pacientes con déficit adquirido fue de 38% (RIC 19-42).

Figura 1. Flujograma de pacientes incluidos en el análisis del estudio

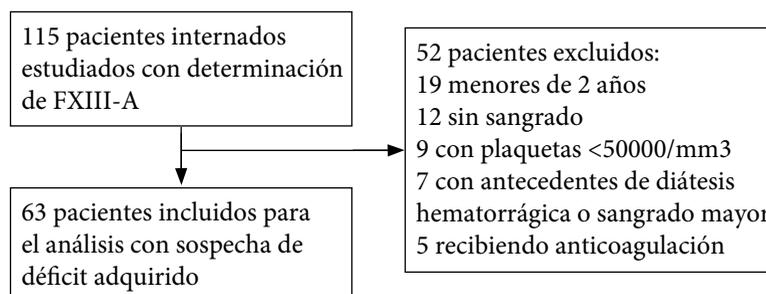


Tabla 1. Características basales de la población

Total de pacientes, n	63
Edad en años, mediana (RIC)	45 (24-68)
Sexo femenino, n (%)	41 (65)
Motivo de solicitud de FXIII, n (%)	
- Sangrado post cirugía	31 (49)
- Sangrado post-plasmaféresis	9 (14)
- Sangrado espontáneo	23 (37)
FXIII-A en%, mediana (RIC)	59 (39-79)
Puntaje de comorbilidades Charlson, mediana (RIC)	2 (0-3)
Antecedentes de enfermedad reumatológica, n (%)	4 (6)
Antecedentes de hepatopatía, n (%)	5 (8)
Recuento de plaquetas previo al sangrado x 109/L, mediana (RIC)	190 (130-247)
TP (% actividad) al sangrado, mediana (RIC)	74 (62-88)
Fibrinógeno (mg/dL) al sangrado, mediana (RIC)	340 (251-431)
VWF:Ag (%) al sangrado, mediana (RIC)	194 (124-226)
VWF:RCo (%) al sangrado, mediana (RIC)	161 (122-198)

Figura 2. Número de pacientes con déficit adquirida de FXIII

En la tabla 2 se describe el análisis comparativo entre los grupos con y sin déficit adquirido de FXIII. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el volumen de las manifestaciones hemorrágicas. Los pacientes con déficit adquirido de FXIII presentaron mayor caída de puntos de Hto, mayor número de UGR transfundidas (Figura 3) y menor valor de Hb entre las 12 y 36 horas luego del sangrado. En el análisis univariado por regresión logística (Tabla 3) también se observaron diferencias estadísticamente significativas en la caída de Hto mayor a 2 puntos y en la necesidad de transfusión

de glóbulos rojos. No se encontraron diferencias en los valores de recuento plaquetario, TP, fibrinógeno, vWF:Ag, vWF:RCo, ni de otros factores de la coagulación (II-V-VIII). En ambos grupos más del 80% de los pacientes presentaron sangrado mayor sin diferencias estadísticamente significativas en este tipo de sangrado.

Como se observa en las tablas 2 y 3, el déficit adquirido de FXIII estuvo relacionado al sangrado post procedimiento (cirugía o plasmaféresis), pero no al sangrado espontáneo.

Con respecto a los pacientes con sangrado relacio-

nado a intervención quirúrgica (n=12), 10 fueron sometidos a cirugías mayores. Entre las más frecuentes estuvieron: 4 trasplantes de órgano sólido, 3 cirugías abdomino-pelvianas y 2 cirugías traumatólogicas. Tres pacientes con déficit de FXIII fueron re-operados por sangrado persistente previo a la solicitud de medición de FXIII-A. En un caso se arribó al diagnóstico luego de la segunda re-operación por persistencia del sangrado, y éste sólo resolvió luego de instaurada la terapia de remplazo del factor.

En los 9 pacientes con sangrado post procedimiento de plasmaféresis se utilizó albúmina como líquido de recambio, y en la mayoría de los pacientes la indicación de la terapia estuvo relacionada a rechazo humoral de trasplante renal o presencia de glomerulopatía.

En dos pacientes el sangrado se manifestó entre la primera y segunda sesión de plasmaféresis, pero la mayoría (7/9) tuvo sangrado luego de la segunda

sesión.

Los pacientes con déficit de FXIII presentaron un inicio de sangrado post procedimiento más tardío que los pacientes sin déficit del factor. En el análisis univariado, el sangrado reportado luego de las 48 horas post procedimiento estuvo asociado al déficit adquirido de FXIII (Tabla 3).

En referencia a los pacientes estudiados por sangrados espontáneos, sólo 4/23 tuvieron diagnóstico de déficit adquirido de FXIII. Tres presentaron sangrado mayor (dos de ellos en sistema nervioso central), y el restante hematomas en extremidades. Dos pacientes tenían diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y se sospechó inhibidor de FXIII-A, pero no pudo confirmarse por falta de disponibilidad del método.

En 6/25 pacientes con déficit adquirido de FXIII se indicó como terapia de remplazo concentrado de FXIII plasmático purificado por sangrado persisten-

Tabla 2. Comparación entre los pacientes con o sin déficit de FXIII

	Déficit de FXIII	Sin déficit de FXIII	p
Pacientes, n (%)	25 (40)	38 (60)	
Edad en años; mediana (RIC)	40 (28-53)	49,7 (23,5-69,2)	0,35
FXIII-A,%; mediana (RIC)	38 (19-42)	72 (61-96)	0,0001
Sangrado post procedimiento: cirugía o plasmaféresis, n (%)	21 (84)	19 (50)	0,008
Sangrado espontáneo, n (%)	4 (16)	19 (50)	0,008
Sangrado mayor, n (%)	22 (88)	31 (81,6)	0,72
Sangrado persistente, n (%)	8 (32)	5 (13)	0,71
Caída de Hto, puntos, mediana (RIC)	6 (3-9)	2 (0-4)	0,0001
UGR Transfundidas, mediana (RIC)	3 (2-4)	0(0-2)	0,0001
Plaquetas x 10 ⁹ /L al sangrado, mediana (RIC)	177000 (96000-248500)	200500 (152000-245400)	0,19
TP (% actividad), mediana (RIC)	73 (62-88)	74 (64-86)	0,877
Fibrinógeno mg/dL, mediana (RIC)	333 (180-510)	340 (256-420)	0,622
Tiempo desde el procedimiento hasta reporte del sangrado, en horas, mediana (RIC)	48 (36-72)	42 (24-48)	0,03
Re-operación, n (%)	6 (24)	5 (13)	Muerte, n (%) Muerte atribuible al sangrado, n (%)
Muerte, n (%) Muerte atribuible al sangrado, n (%)	3 (12) 0	2 (5,26) 1 (2,5)	0,93

te o con riesgo vital.

Se utilizó una dosis de 1250 a 2500 UI por 24 (n: 2) o 48 horas (n: 4). En todos los casos el sangrado cedió en las primeras 24 horas desde la primera infusión del fármaco. No se observaron efectos adversos. En menor medida fue utilizado transfusión de crioprecipitados (n: 3) y antifibrinolíticos (n: 1). En 19/25 pacientes se determinó nuevamente FXI-II-A alejado del evento hemorrágico, siendo mayor a 50% en todos los casos (Figura 4). En los 6 casos en los que no se realizó control de FXIII, el sangrado cedió antes de las 48 horas. Cinco de ellos presentaron sangrado post procedimiento. El restante se trató de un paciente con sangrado espontáneo y antecedente de lupus eritematosos sistémico, en el que se sospechó inhibidor de FXIII-A, fue sometido a terapia inmunosupresora sin recurrencia del sangrado.

Finalmente, al evaluar la evolución de los pacientes no hubo diferencias estadísticamente significativas

entre los grupos en el sangrado persistente/activo a las 48 horas [n (%): 8 (32) vs 5 (13), $p=0,72$] ni en la mortalidad general (Tabla 2). Ningún paciente con déficit de FXIII falleció a causa de sangrado.

Discusión

En el presente estudio observamos una tasa de confirmación diagnóstica alta (40%) en una entidad presumiblemente infrecuente. De todos modos, es muy importante destacar que el diseño de este estudio no nos permite determinar la prevalencia real de la patología. No existen trabajos publicados que den cuenta de la prevalencia del déficit adquirido de FXIII. Consideramos que es probable que la entidad se encuentre subdiagnosticada, ya que requiere un alto índice de sospecha clínico, debido a que no altera las pruebas básicas de coagulación, tiene carácter transitorio y se presenta con sintomatología variable.

Tabla 3. Análisis univariado de prevalencia de sangrado post procedimiento, volumen de sangrado y presencia de sangrado tardío de acuerdo con la presencia de deficiencia adquirida de FXIII

	OR	IC 95%	p
Sangrado post-procedimiento	5,25	1,5 - 18,21	0,009
Hto caída >2 puntos	12,57	3,17 - 49,7	0,001
UGR transfundidas (>1)	9	2,56 - 31,6	0,001
Tiempo desde procedimiento hasta reporte de sangrado (>48 horas)	2,93	1,66 - 5,18	0,001

Figura 3. Caída de hematocrito y transfusión de glóbulos rojos según déficit adquirido de FXIII

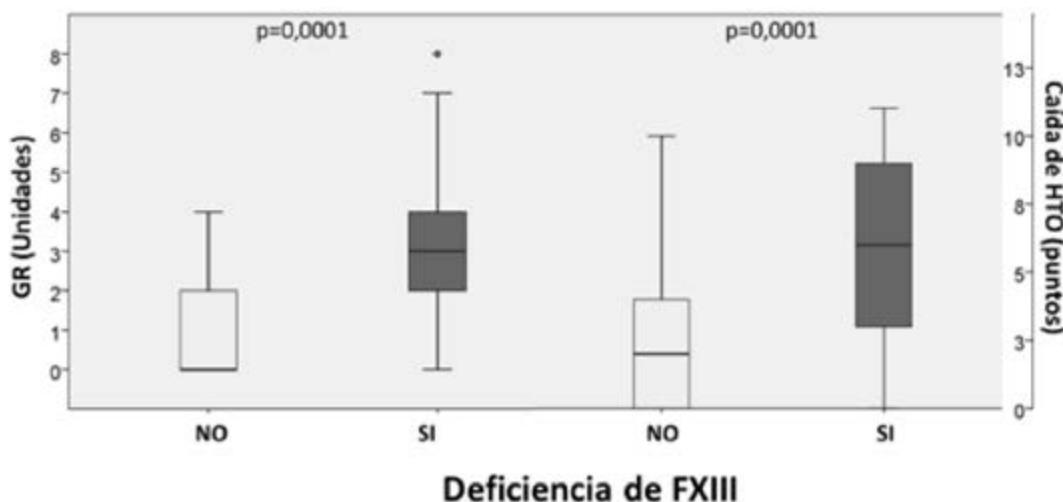
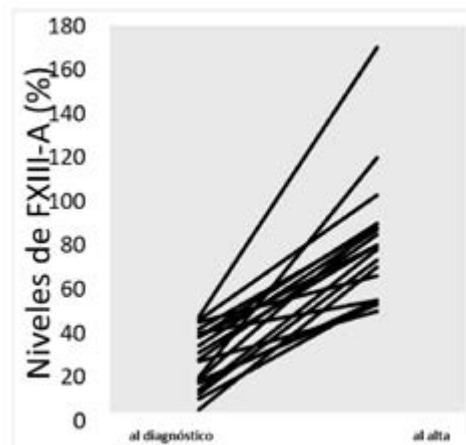


Figura 4. Control de los niveles de FXIII-A alejado del evento hemorrágico

En la amplia mayoría de los pacientes que presentaron diagnóstico confirmado, el déficit fue sospechado por sangrado desproporcionado post procedimiento: cirugía o plasmaféresis terapéutica. El FXIII puede descender en forma secundaria al consumo de factores en el estrés quirúrgico. Von Rappard y colaboradores⁽¹⁰⁾ han demostrado, mediante tromboelastografía, la importancia del FXIII como un factor independiente en la estabilidad del coágulo en pacientes internados en UTI luego de procedimientos quirúrgicos. Respecto del impacto clínico, en un estudio publicado por Gerlachet y colaboradores⁽¹¹⁾, se observó que el riesgo relativo de desarrollar un hematoma post neuroquirúrgico era 6,4 veces mayor en pacientes con un nivel de FXIII post operatorio menor a 60%. Sin embargo, otros estudios observacionales no pudieron demostrar dicha asociación⁽¹²⁾. Dado que el rango de referencia normal informado por el fabricante y verificado en nuestro laboratorio es de 60 a 160%, en nuestro estudio consideramos que un nivel de corte inferior a 50% es más restrictivo e inequívoco de una disminución del factor.

Hipotetizamos que las características cinéticas del FXIII en cuanto a su extensa vida media y, en consecuencia, su lenta recuperación plasmática, lo hacen especialmente vulnerable en estados de activación de la coagulación, como sucede en el consumo de factores relacionado a procedimientos quirúrgicos. El rol clave que juega en estabilizar el coágulo de

fibrina explicaría las manifestaciones de sangrado post operatorio.

En un subgrupo de pacientes el sangrado post procedimiento fue secundario a la realización de plasmaféresis terapéutica. En todos los casos se utilizó albúmina como líquido de recambio plasmático. Coincidimos con lo publicado por Hanafusa y colaboradores⁽⁴⁾ respecto a que ésta sería la principal hipótesis del descenso marcado del FXIII con las sucesivas sesiones de plasmaféresis. En la mayoría de los pacientes incluidos en nuestro estudio la plasmaféresis fue indicada por rechazo humoral hiperagudo de trasplante renal realizado en los 30 días previos. Todos estos pacientes no presentaron sangrado desproporcionado en los días sucesivos al trasplante, y la manifestación ocurrió luego del inicio de las sesiones de plasmaféresis.

En los pacientes con déficit adquirido de FXIII el sangrado post procedimiento se presentó más tardíamente que en los pacientes sin déficit. El sangrado posquirúrgico diferido es característico, y se debe a que el FXIII no interviene en la generación de trombina ni interfiere con la formación de fibrina, pero sí afecta la estabilidad del coágulo formado en el sitio de injuria. A esto se suma la prolongada vida media del factor, con su consecuente lenta recuperación plasmática luego de desencadenado el consumo de factores por el estrés quirúrgico.

En nuestro estudio, el déficit adquirido de FXIII estuvo asociado a sangrados de mayor volumen, ob-

jetivado por la caída de hematocrito, el requerimiento transfusional de glóbulos rojos y la hemoglobina posterior al sangrado.

La mayoría de los pacientes presentaron déficit leve a moderado del FXIII (mediana de 38%). Si bien se ha reportado que el valor hemostático para evitar sangrado espontáneo en los pacientes con déficit hereditario sería de 5-10%, concordamos con lo expuesto por otros autores⁽¹¹⁾ respecto a que en los casos de déficit adquirido se requieren valores más altos debido al rol esencial que cumple el FXIII ante los desafíos hemostáticos. Particularmente Gerlach⁽¹¹⁾ y colaboradores han evidenciado el incremento marcado del riesgo de sangrado en pacientes post operatorios con valores entre 30 y 60%.

Ningún paciente con déficit adquirido de FXIII falleció por sangrado. Si bien la mayoría presentó sangrado de tipo mayor, sólo en un tercio de los casos el sangrado fue persistente. Hipotetizamos que la evolución clínica se corresponde con el carácter transitorio del déficit y que, con el transcurrir del tiempo posterior al consumo por el desafío hemostático, el factor recupera lentamente sus niveles. Esa “demora” constituiría un período de ventana que facilitaría la presentación de las manifestaciones hemorrágicas. La cinética del FXIII fue bien caracterizada en las publicaciones de Hanafusa en pacientes sometidos a plasmaféresis⁽⁴⁾ y en los estudios de FXIII en el contexto de circulación extracorpórea. Nos resulta interesante destacar que también se han observado cambios cinéticos del mismo tipo en cirugías cardíacas sin bomba extracorpórea, como lo publicado por Slomka y colaboradores⁽¹³⁾ en una pequeña serie prospectiva. Estudiaron 29 pacientes mediante determinaciones antigénicas y pruebas funcionales de FXIII y fibrinógeno, previo a la cirugía y luego de una semana. Se observó un descenso sostenido de los niveles de FXIII, en cambio los niveles de fibrinógeno a la semana fueron incluso mayores que los iniciales. Además de las razones cinéticas de las diferencias entre ambos marcadores basadas en la vida media más prolongada del FXIII, los autores sugieren que intervendrían mecanismos inflamatorios causando ascenso del fibrinógeno (reactante de fase aguda) y descenso del FXIII.

En un grupo pequeño de pacientes se indicó concentrado de FXIII (uso fuera de licencia). Todos los pacientes presentaron una respuesta adecuada con cese de sangrado en las primeras 24 horas. Theusinger

y colaboradores⁽¹⁴⁾ demostraron que la suplementación in vitro de FXIII en niveles supra fisiológicos incrementaba la firmeza y estabilidad del coágulo, evidenciándose en las pruebas viscoelásticas de muestras de pacientes posoperatorios con niveles altos de fibrinógeno y bajos de FXIII. Sin embargo, un estudio multicéntrico, randomizado y doble ciego realizado en pacientes con cirugía cardíaca, demostró que la reposición de FXIII luego de la cirugía no disminuía el requerimiento de transfusión de glóbulos rojos ni la necesidad de re-operación. Debemos destacar que en este trabajo la suplementación con FXIII se realizó en forma independiente de los niveles plasmáticos del factor⁽¹⁵⁾.

Nuestro estudio presenta las limitaciones características de un trabajo retrospectivo, y, como consecuencia, la caracterización del sangrado como espontáneo inexplicable o post procedimiento desproporcionado que motivó la prueba de FXIII fue realizada por los médicos que asistieron a los pacientes. Asimismo, la indicación de concentrado de FXIII fue realizada según el juicio clínico de los médicos tratantes, por lo que, sumado al escaso número de pacientes en los que se utilizó el mismo, no pueden sacarse conclusiones generales sobre su utilidad. El número de pacientes incluidos fue bajo y la muestra fue heterogénea

Por las características de diseño, nuestro estudio no puede demostrar que la deficiencia adquirida de FXIII incrementa el riesgo de sangrado, ya que incluimos sólo a pacientes con sangrado espontáneo inexplicable o post procedimiento desproporcionado, y no al total de la población expuesta.

Por otro lado, no se pudieron realizar las pruebas confirmatorias funcionales, según lo recomendado por el ISTH⁽⁷⁾. De todos modos, existe evidencia sólida que demuestra que las pruebas antigénicas, como las realizadas en nuestro estudio, tienen una excelente correlación con las funcionales⁽¹⁶⁾.

Finalmente, no pudo corroborarse en la totalidad de los pacientes (sólo se realizó en la mayoría) que el déficit de FXIII era transitorio por medio de una nueva determinación del factor alejada del evento hemorrágico, aunque la evolución clínica, y la ausencia de historia de sangrado y de causa alternativa, así lo sugirieran.

Conclusiones y desafíos futuros

El déficit adquirido de FXIII puede ser secundario a distintas causas (consumo por cirugías, plasmafé-

resis, inhibidor). Existen indicios de que constituye una entidad subdiagnosticada, aunque ni nuestro trabajo ni los precedentes han estimado con exactitud su prevalencia por razones de diseño metodológico. En nuestra serie observamos una relación de la deficiencia de FXIII con el sangrado post procedimiento. Por otro lado, sólo una minoría de pacientes con sangrado espontáneo presentó este diagnóstico. El déficit adquirido de FXIII estuvo asociado a sangrado diferido de mayor volumen, probablemente relacionado a su función de estabilizador del coágulo y a su particular cinética plasmática. Esta última razón explica que en la amplia mayoría de los pacientes el sangrado no haya sido persistente, y por lo tanto, sólo un pequeño grupo de pacientes hayan requerido la utilización de terapia específica de reposición del factor.

Este estudio preliminar pone de manifiesto la asociación de la deficiencia adquirida de FXIII y el sangrado tardío post procedimientos, así como el estado de situación actual que indica que persisten algunos interrogantes sin respuesta. Consideramos que es importante avanzar sobre los siguientes as-

pectos: implicancias clínicas del déficit adquirido de FXIII por plasmaféresis mediante estudios prospectivos, incremento de la disponibilidad de las pruebas diagnósticas específicas (en especial las de detección de inhibidor), impacto clínico del déficit en los distintos escenarios quirúrgicos que permita establecer recomendaciones en guías de manejo de sangrado peri-quirúrgico, y la utilidad de la reposición de FXIII luego de nuevos ensayos controlados con diseño adecuado.

Agradecimientos:

Dra. Analía Sánchez Lucero

Dra. Anabella Smulever

Estela M. Lacanna

A los integrantes de la Sección de Hematología del Hospital Italiano, en especial a las Doctoras Natalia Schutz, Diana Penschasky y Susana Viñuales.

Al equipo de las Jornadas de Escritura Médica en Hematología 2018 Hospital Austral:

Dr. Martin O'Flaherty, Dr. Fernando Rubinstein, Dr. Matías Tisi Baña, Dr. Mariano Berro, Dr. Gustavo Kusminsky.

Conflictos de interés: El autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Ferro H, Colorio C. Sangrado quirúrgico. En: Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis. Guía de Sangrado: diagnóstico y tratamiento. Buenos Aires, 2016;235-248.
2. Muszbek L, Berczky Z, Bagoly Z, Komáromi I, Kátona E. Factor XIII: A coagulation factor with multiple plasmatic and cellular functions. *Physiol Rev.* 2011; 91: 931-972.
3. Biswas A, Ivaskevicius A, Thomas A. Coagulation factor XIII deficiency. Diagnosis, prevalence and management of inherited and acquired forms. *Hämostaseologie* 2014; 34: 160-166
4. Hanafusa N, Kondo Y, Suzuki M, Nakao A, Noiri E, Fujita T. Double filtration plasmapheresis can decrease factor XIII Activity. *Ther Apher Dial.* 2007; 11(3):165-70.
5. Stemmelin G, Duboscq C, Shanley C et al. Factor XIII en trasplante de médula ósea. *Hematología.* 2001; 3:193-196.
6. Dorgalaleh A, Tabibian S, Hosseini S, Shamsizadeh, M. Guidelines for laboratory diagnosis of factor XIII deficiency. *Blood Coagulation and Fibrinolysis.* 2016, 27: 361-364.
7. Kohler H, Ichinose A, Seitz R, Ariens S, Muszbek L. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J Thromb Haemost.* 2011; 9: 1404-6.
8. Kaatz S, Ahmad D, Schulman S et al. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2015; 13: 2119-2126.

9. Schulman S, Angrera U, Bergqvist D et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of anti-hemostatic medicinal products in surgical patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010; 8: 202-204.
10. Von Rappard S, Hinnen C, Lussmann R et al. Factor XIII Deficiency and Thrombocytopenia are Frequent Modulators of Postoperative Clot Firmness in a Surgical Intensive Care Unit. *Transfus Med Hemother*. 2017; 44:85-92.
11. Gerlach R, Tolle F, Raabe A et al. Increased risk for postoperative hemorrhage after intracranial surgery in patients with decreased factor XIII activity: Implications of a prospective study. *Stroke*. 2002; 33:1618-23.
12. Idris Z, Muzaimi M, Hussin S, Haslindawani W, Mahmood, Abdullah W. Association of perioperative factor XIII activity levels and other haemostatic markers with the risk of postoperative intracranial haematoma in a selected cohort of neurosurgical patients. Presentation at conferences 8th Annual Scientific and General Meeting of the College of Pathologists, Academy of Medicine, Malaysia: Updates on Laboratory Medicine, 6-7 June 2009.
13. Słomka A, Korbal P, Piekus A, Pawliszak W, Anisimowicz L, Żekanowska E. Plasma levels of the A subunit of factor XIII in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2017; 127: 7-8.
14. Theusinger OM, Baulig W, Asmis LM et al. In vitro factor XIII supplementation increases clot firmness in Rotation Thromboelastometry (ROTEM). *Thromb Haemost*. 2010; 104(2): 385-91.
15. Karkouti K, Heynman v C, Jespersen C et al. Efficacy and safety of recombinant factor XIII on reducing blood transfusions in cardiac surgery: A randomized, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 146: 927-939.
16. Caron C, Meley R, Le Cam Duchez V et al. Agreement between factor XIII activity and antigen assays in measurement of factor XIII: A French multicenter study of 147 human plasma samples. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2017; 39(3): 279-285.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.