

Deficiencia del factor XIII

Informe preliminar

Por los Dres.:

JOSÉ E. FERNÁNDEZ MIRABAL (1)
MIGUEL MATARAMA PEÑATE, (2)

Con la colaboración de los Dres.:

M. ARAÑA, MIGUEL DE JULIÉN

y Técnicos:

EMILIO MARTÍNEZ Y WALDINA ACOSTA

INTRODUCCION

En el año 1948 *Laki* y *Lorand*⁷ comunicaron acerca de un factor plasmático que era el responsable de la estabilización de la fibrina. La transformación en el plasma normal del fibrinógeno en fibrina por la trombina, da por resultado la formación de un coágulo insoluble en una solución de urea 5 molar (fibrina i). Si esta reacción se efectúa con reactivos purificados (solución de fibrinógeno y de trombina), el coágulo de fibrina es soluble (fibrina S).

Al factor plasmático que estabiliza la fibrina de tal modo, transformándola en un coágulo firme, insoluble y útil, se le llama factor estabilizador de la fibrina (F.E.F.), fibrinosa, factor de *Laki Lorand*, y más recientemente se le ha asignado un número en la clasificación de los factores de la coagulación: factor XIII.

En el año 1960 *Schmerling*, *Jung* y *Duckert*⁵ descubrieron en los niños de una familia con múltiples parientes consanguíneos, la ausencia congénita del factor XIII, y sospecharon una herencia recesiva autosómica. Observaron que la fibrina pobre en factor XIII, podía ser desintegrada mediante la propia actividad fibrinolítica fisiológica, y que como consecuencia, se originaba una tendencia hemorrágica y perturbaciones en la cicatrización.

Posteriormente en el año 1961, *Beck*, *Duckert* y *Ernst*³ insisten en que solamente la fibrina normal es capaz de estimular la proliferación de los fibroblastos, y que por lo tanto el factor XIII es indispensable para la cicatrización.

1 Profesor de Medicina Interna de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de la Habana. Hospital-Escuela "Gral. Calixto García", Ave. Universidad, Vedado, Habana, Cuba.

2 Instructor de Medicina Interna de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de la Habana. Hospital-Escuela "Gral. Calixto García", Ave. Universidad, Vedado, Habana, Cuba.

3 Profesores de Laboratorio Clínico. Universidad de La Habana. Hospital-Escuela "Gral. Calixto García", Ave. Universidad, Vedado, Habana, Cuba.

4 Técnicos de Laboratorio. Hospital-escuela "Gral. Calixto García", Ave. Universidad, Vedado, Habana, Cuba.

En el año 1966 los alemanes *Thies et al.*¹⁰ señalan como causa probable de eventración en laparotomizados, la deficiencia del factor XIII.

En noviembre de 1967 *Brillen*¹ hace una formidable revisión de la deficiencia congénita del factor XIII, en la cual señala que hasta esa fecha se conocen 29 casos (publicados). Refiere que el modo de heredarse parece ser autosómico recesivo. Desde un punto de vista clínico se presenta como un cuadro heinofiloide, siendo raras las hemartrosis, pero relativamente frecuentes las hemorragias intracraneales. El sangramiento que sigue a los traumatismos se presenta 24 a 36 horas después que han ocurrido. Es casi constante el sangramiento por el cordón umbilical, y se especula sobre la posibilidad de que la deficiencia de este factor sea una causa más del aborto habitual.

Para detectar la deficiencia emplea la técnica de someter el plasma a la acción de la urea 5 molar. Por último, recomienda el

tratamiento de los casos deficitarios del factor XIII con plasma fresco en dosis de 15 ml. por kilo de peso cada 5 ó 6 semanas.

Nosotros liemos estado estudiando la deficiencia del factor XIII desde hace 2 años aproximadamente, no habiendo encontrado ningún caso congénito.

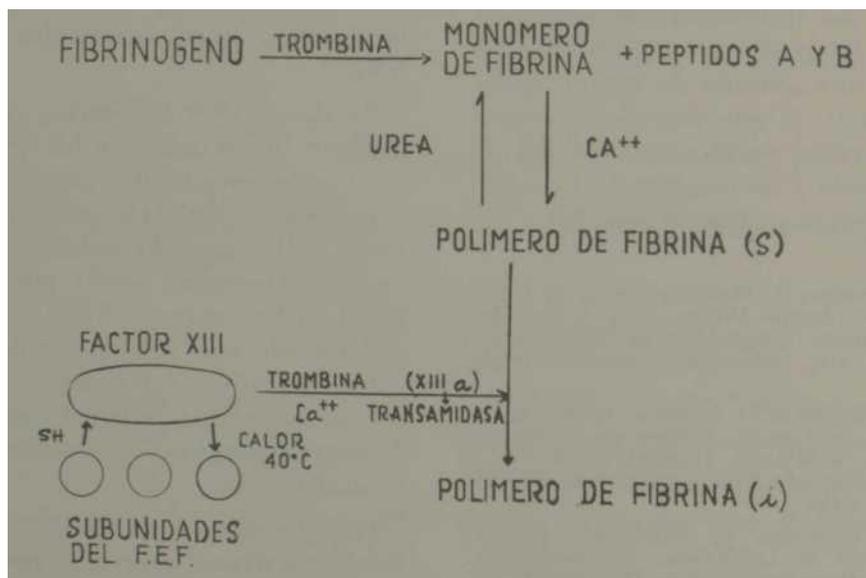
Los casos adquiridos se presentan sobre todo en hepatopatías y en trastornos hematológicos severos, aunque se puede observar su déficit en una gran variedad de afecciones.

A veces no se trata de un verdadero déficit, sino que este factor se encuentra en forma inactiva, ya que existe en la sangre un inhibidor del F.E.F.

MECANISMO DE ACCION

La trombina actúa sobre el fibrinógeno produciendo su proteólisis al separar los péptidos A y B, transformándolo en monómero de fibrina.

Los monómeros se polimerizan formando un primer coágulo de fibrina soluble (fibrina S).



El factor XIII actúa sobre éste primer coágulo, haciéndolo insoluble (fibrina I).

Este factor XIII se encuentra en la sangre en forma inactiva, siendo la propia trombina la que lo transforma en un factor activado (factor XIII a). (Ver cuadro No. 1).

La fibrina S es un gel de fibrina con enlace cruzado débil, soluble en urea, mientras la fibrina I es un gel recio, con enlace cruzado enérgico, insoluble en urea.

La naturaleza de la acción del factor XIII no se ha determinado claramente, ya que una escuela (*Lorand*), considera que el F.E.E. funciona en la formación de fibrina bajo la forma de un copo- limero, mientras que otros (*Loeivy*), consideran que el factor XIII es un agente enzimático.

Se ha señalado recientemente que el factor XIII purificado actúa como una transaminasa.¹

El enlace cruzado provocado por esta sustancia le da al coágulo de fibrina resistencia a la tensión, reacción ésta que tiene una gran significación fisiológica.

El factor XIII está presente en el plasma; en el suero sólo se encuentran trazas del mismo, debido a su adsorción por la fibrina, o a la reacción con ésta.

Es inhibido por los compuestos inactivantes de sulfhidrilo, tales como los diuréticos mercuriales.

Los compuestos de sulfhidrilo (BAL, Cisteína y glutatión reducido) revierten esta inactivación.

La fibrinasa se ha preparado con un grado muy elevado de pureza; la molécula se disocia aparentemente en 3 sub- unidades de un peso molecular de 110,000.

Migra a la electroforesis como una globulina gamma, y sedimenta a la ultracentrifugación como el fibrinógeno.

Para la formación de fibrina insoluble se necesitan cantidades muy pequeñas de fibrinasa, fenómeno éste que la hace aparecer como una enzima.

MATERIAL Y METODOS

Las primeras determinaciones las hicimos en aquellos pacientes en los cuales se podía esperar una deficiencia del factor XIII, es decir, se seleccionaron enfermos portadores de hepatopatías o trastornos hematológicos severos, pudiendo detectar la deficiencia en 6 casos (se estudiaron un total de 20 pacientes).

Posteriormente no se escogieron los casos, sino que se tomaron muestras de sangre de pacientes de diferentes servicios portadores de variadas afecciones, resultando que en muy pocos casos se observó positiva la prueba (3 casos de deficiencia relativa en 90 muestras). Los primeros estudios se hicieron siguiendo la técnica de someter el coágulo a la acción de una solución de urea 5 molar observando la solubilidad o no del mismo.

Reactivos:

1. Citrato de sodio al 3.8% u Oxalato de sodio al 1.34%.
2. Sangre 9 mi. para 1 mi. del anticoagulante.
3. Solución de Cloruro de Calcio al 0.025 M.
4. Urea 5 M.

Método:

1. Plasma a investigar 0.3 mi.
2. Solución de Calcio 0.2 mi.
3. Incubar a 37°C. durante 30'.

4. Desprender el coágulo con una varilla de cristal (parte importante de la prueba).
5. Urea 5 M.: 3 mi.
6. Dejar a temperatura del cuarto (24° C inás o menos) durante 18 ó 24 horas.
7. Hacer la lectura.

Posteriormente se perfeccionó la técnica siguiendo el método de *Nussbaum y Morse*,⁹ que somete el coágulo a la acción del ácido monocloroacético al 2%. En esta técnica se emplea fibrinógeno bovino purificado, trombina bovina purificada, y ambos reactivos se someten a una incubación a 40°C para inactivar cualquier contaminación con factor XIII.

Se introduce plasma pobre en plaquetas en 6 tubos en cantidades progresivamente crecientes desde 0.1 hasta 0.6 mi. Se le añade solución salina fisiológica a cada tubo en cantidad suficiente para obtener un volumen uniforme de

0.7 mi. El 7mo. tubo (control) contiene solamente sol. salina (0.7 mi). Posteriormente se añade a cada tubo un mi. de la solución de fibrinógeno y 1 mi. de la mezcla calcio-trombina para obtener la coagulación. Treinta minutos después de la completa coagulación, se procede a añadir 2.7 mi. de ácido monocloroacético al 2%.

Las muestras se incuban a 37°C durante toda la noche, y la interpretación de la prueba se hace al día siguiente. En casos de deficiencias del factor XIII, se observa la lisis mayor o menor del coágulo de acuerdo con la severidad del déficit; en las muestras de plasmas que no presentan déficit, no ocurre la lisis de los coágulos.

Como es posible que el factor XIII se encuentre en forma inactiva, es conveniente adicionar a los tubos cisteína a una concentración final del plasma de

0.02 M. ya que aporta radicales sulfhidrilos que aseguran la activación del citado factor.

Para detectar cualquier disminución en la concentración del mismo, se extiende el período de incubación durante 6 horas antes de añadirse el ácido monocloroacético.

A los casos estudiados se les practicaron las siguientes pruebas: lisis del coágulo (para detectar cualquier fibrinolisis), tiempo de coagulación, tiempo de protrombina, tiempo de sangramiento, dosificación de fibrinógeno, conteo de plaquetas, y en algunos casos tiempo parcial de tromboplastina (P.T.T.).

En un paciente se usó diurético mercurial antes de la prueba, ya que se ha señalado que el factor XIII es inhibido por los compuestos inactivantes de sulfhidrilo.

En otro caso se practicó la prueba antes y después de la administración de plasma fresco.

RESULTADOS

Los casos en los cuales resultó positiva la prueba, o sea, los deficitarios en factor XIII, correspondieron: 3 de ellos a cirrosis postnecrótica, uno a lepra complicada con amiloidosis- otro a una hepatitis colangioliática, y otro a una leucemia paramieloblástica aguda.

En el caso en el cual se inyectó previamente diurético mercurial (se trataba de una insuficiencia cardíaca) la prueba fue débilmente positiva.

La administración de plasma fresco al caso de la amiloidosis logró negativizar la prueba.

En la leucemia paramieloblástica aguda se constató además una coagulación intravascular.

A continuación reportamos 3 casos demostrativos:

CASO No. 1

Paciente J.L.K., H.C. No. 67,777. Ingresa 7/11/66. 65 años.

Con historia de ingresos previos en este hospital donde le fue diagnosticada una cirrosis hepática, acude en esta ocasión por presentar ascitis, edemas en miembros inferiores y tinte subictérico.

Exámenes de laboratorio:

Tiempo de protrombina: control 12. Paciente 19.
Conteo de plaquetas: 52,000.
Fibrinógeno: 80 inlgs.
Coagulación: 8 mts. Sangrainingo $\frac{1}{2}$ minutos.
Lisis del coágulo: no se observa lisis.
Factor XIII: deficiencia acentuada.
El paciente fallece en un cuadro de sangramiento gastrointestinal masivo.

CASO No. 2

Paciente T.B.A.- H.C. No. 118,306. 15 años.

Con antecedentes de hepatitis cuando niño, es ingresado en una sala de Pediatría, donde se le diagnostica una cirrosis hepática de tipo postnecrótica. Posteriormente se decide su ingreso en nuestro hospital por presentar una enorme esplenomegalia, decidiéndose su traslado para una sala de Cirugía donde se le practica esplenectomía con derivación esplenorrenal.

Al cuarto día de 1.a intervención presentó melena y sangramiento por la herida, mejorando después de la transfusión de fibrinógeno y sangre fresca en dosis masiva.

Exámenes de laboratorio:

Coagulación: 7 minutos.
Tiempo de protrombina: control 12. Paciente 15 seg.

Conteo de plaquetas: 71,000.

P.T.T. (Tiempo parcial de trombo-
plastina) control: 30 seg. Paciente: 33 seg.
(Normal).

Lisis del coágulo: no se observa lisis.

Factor XIII: deficiencia acentuada.

No sabemos la evolución ulterior, pues fue dado de alta a petición.

CASO No. 3

Paciente C.A.G.- H.C. No. 133,277. 56 años.

El paciente ingresa 17/6/67 por un cuadro de anemia, diagnosticándose una leucemia paramieloblástica aguda. Como presentó un cuadro purpúrico hemo-rrágico se le hizo un coagulograma en el cual se detectó una trombopenia y una deficiencia de diferentes factores de la coagulación por posible consumo en una coagulación intravascular. Practicada la prueba del factor XIII se detectó su déficit.

El paciente es tratado con heparina, mejorando los niveles de fibrinógeno, normalizándose el tiempo de protrombina y elevándose el conteo de las plaquetas.

Una nueva determinación de factor XIII después del tratamiento, no mostró deficiencia.

DISCUSION

No podemos afirmar que el déficit detectado de factor XIII en nuestros casos, sea el responsable del sangramiento observado, ya que concommitaba la deficiencia de otros factores de la coagulación.

La negativización de la prueba después de la plasmoterapia fresca, corrobora que el mejor tratamiento de estos casos lo constituye la administración de sangre o plasma fresco.

La coagulación intravascular demostrada en un caso, puede haber sido la responsable del agotamiento de este factor, ya que sabemos que se consume en tales procesos.

Antes de afirmar la deficiencia del factor XIII, debemos tener en cuenta que éste puede estar presente en la sangre, pero inactivado; cuando agregamos cisterna a la prueba, esta se negativiza; además que los diuréticos mercuriales también inactivan a la fibrinasa, y hay que tener presente este dato a la hora de aseverar un posible déficit.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Hemos querido hacer este informe preliminar sobre un factor de la coagulación de conocimiento relativamente reciente, ya que pensamos que su deficiencia es más frecuente de lo que se cree. Bien es verdad que escogimos los casos en los cuales había la sospecha clínica de tal déficit, pero ésta se confirmó en un alto porcentaje de los mismos. No hemos encontrado ningún caso congénito. Si como afirman los trabajos cada vez más numerosos, este factor es de vital importancia para la cicatrización de las heridas, su conocimiento es también indispensable para los cirujanos. Hemos hecho una revisión del mecanismo de acción y de la técnica para determinar la deficiencia del factor XIII.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

This is a preliminary report about a coagulation factor known only recently, considering that its deficiency is more often seen than it is believed. It is true that we have selected the cases in which it was suspected, but this was confirmed in a high percentage of them. We have not found any inborn case. If, as affirmed by the early more numerous papers- this factor is of prime importance for the healing of the wounds, its knowledge is also indispensable for surgeons. A revision of its mechanism of action and of the technique to determine the deficiency of factor XIII is made.

RESUME ET CONCLUSIONS

Il s'agit d'un rapport préliminaire au sujet d'un facteur de la coagulation qui est d'une connaissance relativement récente, car nous pensons que sa déficience est plus fréquente qu'on ne le croit. Il est vrai que nous avons choisi des cas dans lesquels on le suspectait cliniquement, mais ce soupçon a été confirmé dans un haut pourcentage. Nous n'avons trouvé aucun cas d'origine congénitale. Si, comme l'affirment des travaux chaque jour plus nombreux, ce facteur est de vitale importance pour la cicatrisation des blessures, sa connaissance est aussi indispensable pour les chirurgiens. On fait une révision du mécanisme d'action et rappelle la technique pour la détermination du déficit du facteur XIII.

BIBLIOGRAFIA

1. —*Anthony, F. H.*: Britten. Congenital Deficiency of factor XIII. The Am. Journal of Med. 43: 751-761. Nov., 1967.
2. —*Barry, A., Delúge, J. M.*: Congenital Deficiency of Fibrin Stabilizin factor. New Eng. J. Med. 272: 943-946, 1965.
3. —*Beck, Duckert, Ernst*: The influence of fibrin stabilizing factor on the growlh of fibroblast in vitro and wound healing. Thromb. Diath. Haem. 6: 485, 1961.
4. —*Duckert, Jung, Schmerling*: A hitherto undescribed congenital hemorrhagic diathesis probably due to fibrin stabilizing factor deficiency. Thromb. Diath. Haemorrh. 5: 179, 1960.
5. —*DeVreker, R. A.*: Fibrin stabilizing factor (FSF). Thromb. Diath. Haemorrh. 13: (supp). 411, 1963.
6. —*Koller, F. G.*: Clinical and Genetic Aspect of Coagulopathies with special Emphasis on generalized intravascular Clotting. Ann. Int. Med. 62: 744-756, 1965.
7. —*Laki, K, Lomnd, L.*: On the solubility of fibrin clots. Science 108: 280, 1948.
8. *J. B. Lippincott Comp.* Coagulation Proteins. General Considerations. Serum protein and the Dy.-proteinemias. Philadelphia, 1964. Ed. F. William Sunderman pp. 261-288.
9. —*Nussbaum, M., Morse, B.*: Plasma fibrin stabilizing factor activity in various diseases. Blood 23: 669, 1964.
10. —*Thies, H. A. et al.*: Complicaciones postoperatorias debidas a deficiencias adquiridas del factor XIII. Konf. ü antifibr. 135-140, 3, 1966.

Ya está impreso

EL SEGUNDO TOMO DE TEMAS DE LAS RESIDENCIAS

que contiene las tesis:

1. TUMORES PRIMITIVOS DEL URETER

por el Dr. Francisco J. Alonso Domínguez

2. GRANULOMATOSIS HEPATICA

por la Dra. Mercedes Batule Batule

3. HIPOTIROIDISMO

por la Dra. María Josefa Güeche García

editado por el

CENTRO NACIONAL DE INFORMACION DE CIENCIAS MEDICAS

Este tomo puede ser adquirido en las librerías de L y 27, Vedado, "Lalo Carrasco", en el Hotel Habana Libre, en las principales librerías del interior de la República, o por correo en "La Moderna Poesía", Apdo. 605, La Habana, enviando el importe: \$2.00 y \$0.25 adicionales por ejemplar para el franqueo certificado.