

Factor XIII en trasplante de médula ósea

Stemmelin G.R; Duboscq C; Shanley CM; Cerasetto JM;
Rabinovich O; Schamun A; Tamashiro M; Gutierrez M;
Castedo MG; Melgar M; Bullorsky EO

Primer Premio Hemasur 2001,
XV Congreso Argentino de Hematología

Hospital Británico de Buenos Aires. Argentina.
E-mail: stemmelin@ciudad.com.ar

Fecha de recepción: 05-11-01
Fecha de aprobación: 10-11-01



ARTÍCULO
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA, Vol. 5 N° 3: 193-198
Noviembre-Diciembre, 2001

RESUMEN

La subunidad A del Factor XIII (FXIII), parte activa del FXIII, es sintetizada casi exclusivamente por megacariocitos y precursores de monocitos-macrófagos. Determinamos la actividad del FXIII en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea autólogo (TAMO) y alogéneo (TMO). En 52 pacientes, 30 TAMO y 22 TMO, la actividad del FXIII fue estudiada en días fijos (basal, mitad del régimen condicional, día 0, día +7, día +15 y día +30). Un descenso del FXIII fue encontrado en todos los casos, cuando se comparó con los niveles basales, alcanzando el nadir de actividad al día +7. La caída del FXIII fue significativamente más pronunciada en TMO que en TAMO. Se demostró correlación entre la actividad del FXIII y el tiempo de recuperación hematopoyética. Siete de los 52 ptes (13.4%) tuvieron niveles de actividad del FXIII inferiores al 10%, sólo 3 sufrieron sangrados asociados. En TMO, los niveles de PAI estaban significativamente aumentados en los días +7, +15 y +30. En conclusión, la actividad del FXIII está siempre disminuida post-trasplante y el restablecimiento de los niveles basales se relaciona directamente con la velocidad de reconstitución hematopoyética. Diferencias en los tiempos de "engraftment" podrían explicar las diferencias encontradas entre TAMO y TMO. Finalmente, la ausencia de sangrado en ptes con actividad del FXIII por debajo de niveles hemostáticos (<10%) podría deberse a hipofibrinólisis concomitante asociada a aumento del PAI.

Palabras claves: Trasplante de médula ósea

INTRODUCCIÓN

El factor XIII (FXIII) es una transglutaminasa, cuya función hemostática es la estabilización del coágulo al formar puentes covalentes entre las moléculas de fibrina y también propiciar la unión de la fibrina con otras proteínas, como la fibronectina, la

α_2 -antiplasmina y el colágeno. Estas uniones producen un aumento en la fuerza mecánica y en la elasticidad del coágulo, lo cual incrementa la resistencia a la degradación por plasmina y probablemente favorece la curación de heridas¹.

El nivel hemostático del FXIII es de sólo el 10%, la concentración plasmática de 10-20 mg/ml y la vida media de 100-200 horas². Por microscopía electrónica el factor XIII plasmático aparece como un tetrámero, conformado por dos subunidades globulares A (FXIII-A) y dos subunidades B (FXIII-B) en forma de hebras largas, rodeando a las 2 FXIII-A dando origen así al complejo A_2B_2 . El FXIII-A es el componente activo del complejo^{3,4}.

Existe clara evidencia que el FXIII-B es sintetizado casi exclusivamente por el hepatocito, en tal sentido, los receptores de trasplante hepático adquieren el fenotipo de FXIII-B del donante⁵⁻⁷.

La síntesis del FXIII-A se produce fundamentalmente en células pertenecientes al sistema hematopoyético. El FXIII-A está presente en megacariocitos y en sus precursores, permaneciendo luego en el citoplasma plaquetario. Los megacariocitos y sus precursores son para la mayoría de los investigadores la fuente principal de FXIII-A⁸⁻¹¹. El FXIII-A ha sido detectado en monocitos, así como en sus precursores en la médula ósea y en una variedad de macrófagos tisulares derivados de los monocitos¹²⁻²⁰. También ha sido identificado en la placenta, útero y próstata, sin embargo por técnicas inmunohistológicas se ha demostrado que los macrófagos tisulares son el origen del FXIII-A en estas localizaciones^(21, 22). Si bien el hígado podría sintetizar FXIII-A, todas las evidencias indicarían que su contribución a la producción de FXIII-A sería insignificante¹. Las pruebas más claras

que células provenientes del sistema hemato-poyético son la fuente casi exclusiva de FXIII-A, provienen de estudios sobre receptores de trasplantes de médula ósea (TMO) alogeneicos. En virtud del marcado polimorfismo de las subunidades A y B, ha sido factible demostrar que los receptores de TMO producen luego del "engraftment" FXIII-A con fenotipo del donante, mientras que el receptor expresa el mismo fenotipo de FXIII-B que antes del TMO^{5,21}.

Dado que el grado de mieloablación alcanzado con los diferentes regímenes condicionantes (RC) en TMO es superior al de cualquier esquema quimio-terápico convencional y que la fracción activa del FXIII, la subunidad A, se produce principalmente en médula ósea, consideramos importante determinar secuencialmente la actividad del FXIII en receptores de TMO y evaluar su relación con la evolución clínica del paciente en general y la recuperación hematopoyética en particular.

MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron 52 pacientes consecutivos, 30 sometidos a TMO autólogo (TAMO) y 22 a TMO alogéico (aloTMO). Edad promedio 38.3 años (rango, 6-66); sexo F:M 22:30.

Enfermedades de base y RC (TABLA 1).

Todos los pacientes recibieron enoxaparina 20 mg/d sc como profilaxis de enfermedad veno-oclusiva hepática (excepto en AAS) y vitamina K 10 mg/d *ev*, 3 veces por semana. Se transfundió concentrado de plaquetas de donante único irradiado con recuentos plaquetarios $< 20 \times 10^9/L$ ó $< 50 \times 10^9/L$ más sangrado, fiebre o uremia.

Para la determinación de actividad del FXIII las muestras fueron extraídas por punción venosa al ingreso en la unidad de TMO (basal), a la mitad del RC ($\frac{1}{2}$ RC), al día del TMO (Día 0) y a los días +7,

TABLA 1: Enfermedades de base y regímenes condicionantes según el tipo de trasplante. * RC en 2 aloTMO no mieloablativos ("minitransplantes")

Patologías	TAMO	aloTMO	RC
LNH	12	2	CBV/ CyVP16Mitox/ FluGALBu*
LMA	8	3	BuCy 2 ó 4
LLA		2	TBI _{Cy} ±Ara-C
LMC		8	BuCy2
MDS		3	BuCy2
MM	5	1	BuCy 2 ó 4
AAS		3	CyGAL
Ca. de mama	5		CyVP16Mitox

+15 y +30 postTMO. En los mismos días se efectuaron estudios completos de coagulación. Las extracciones se realizaron entre las 8.00 hs y 10.00 hs, utilizando citrato al 3.2% como anticoagulante (9 vol. de sangre + 1 vol. de citrato). Las muestras fueron centrifugadas a 3000 rpm y los plasmas alicuotados se conservaron a -80°C hasta su procesamiento.

Para medir la actividad del FXIII se utilizó un método fotométrico²⁴, el cual fue recientemente revalidado por la subcomisión de estandarización de FXIII (ISTH, París, 2001). Brevemente el método consiste en activar el FXIII plasmático por trombina en presencia de fibrina soluble. El FXIII activado libera amoníaco (NH_3) de un sustrato peptídico específico, luego se determina la concentración de NH_3 por el descenso de NADH en una reacción acoplada. El descenso de NADH se mide espectrofotométricamente a 340nm (FIGURA 1). El valor normal de referencia de actividad del FXIII se determinó en 35 donantes de sangre.

A los efectos del análisis estadístico se definió como evidencia temprana de recuperación hematopoyética postTMO al primer día en que se observaron 2 o más neutrófilos por frotis periférico luego de

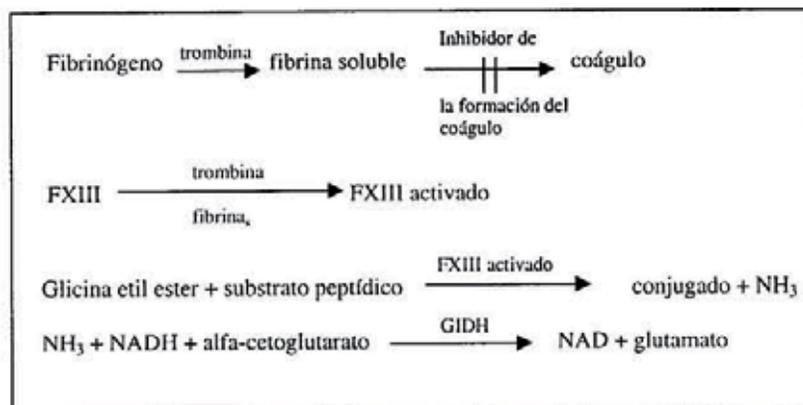


Fig. 1. Método fotométrico de medición de actividad del FXIII.

haber alcanzado el nadir ("frotis cero"). Como test estadísticos se utilizaron: t de student para muestras no apareadas, t de student para muestras apareadas, Chi cuadrado, test de correlación de Pearson y análisis log linear. Los datos son expresados en media \pm 1 desvío standard. Se aceptó un nivel de significancia (p) de <0.05.

RESULTADOS

El rango de actividad del FXIII en los 35 normales estudiados fue 68-138%, coincidiendo con los valores de referencia para la metodología utilizada²⁴.

En los 52 casos estudiados se evidenció un descenso de la actividad del FXIII, el cual fue estadísticamente significativo respecto de los valores basales a partir de 1/2 RC en ambos tipos de trasplantes. El nivel más bajo de actividad se alcanzó el día +7 postTMO. Los niveles de actividad fueron inferiores en aloTMO (TABLA 2) (FIGURA 2).

El día de inicio de la recuperación hematopoyética, según definición en Materiales y Métodos, fue más temprano en TAMO que en aloTMO (10.5 ± 2.8 vs 16.3 ± 7.1 ; $p < 0.001$), particularmente si el pro-

TABLA 2: Niveles de actividad de FXIII. Comparación TAMO vs aloTMO.

MOMENTO	FXIII (%) TAMO	FXIII (%) aloTMO	p
Basal	96.3 \pm 10.7	92.4 \pm 12.5	NS
1/2 RC	86.7 \pm 9.5	74.8 \pm 14.9	0.001
Día 0	69.9 \pm 8.2	57.3 \pm 11.3	< 0.001
Día +7	24.8 \pm 8.6	19.9 \pm 10.9	0.049
Día +15	50.1 \pm 17.9	37.6 \pm 16.9	0.013
Día +30	74.2 \pm 23.2	57.6 \pm 29.8	0.028

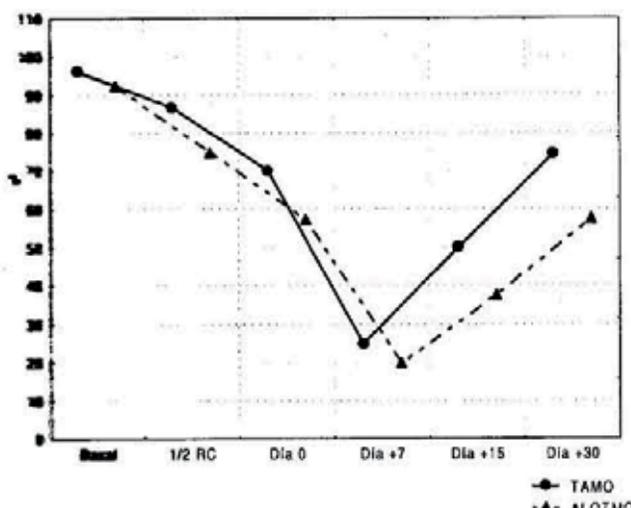


Fig. 2: Valores medios de FXIII por tipo de trasplante. Nadir día +7.

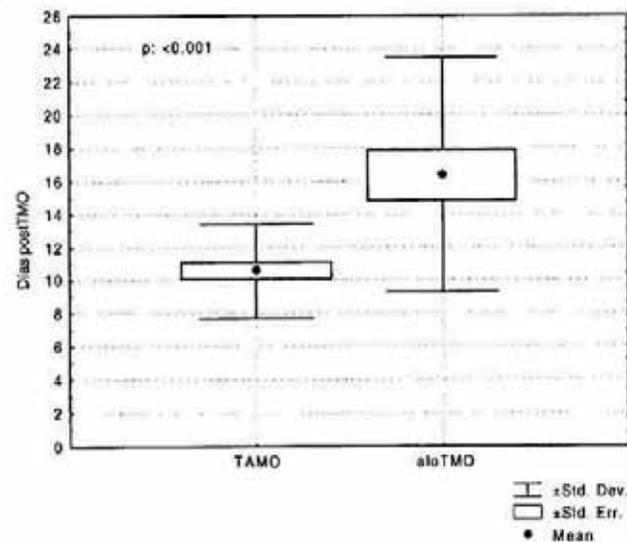


Fig. 3: Velocidad de recuperación hematopoyética según tipo de TMO.

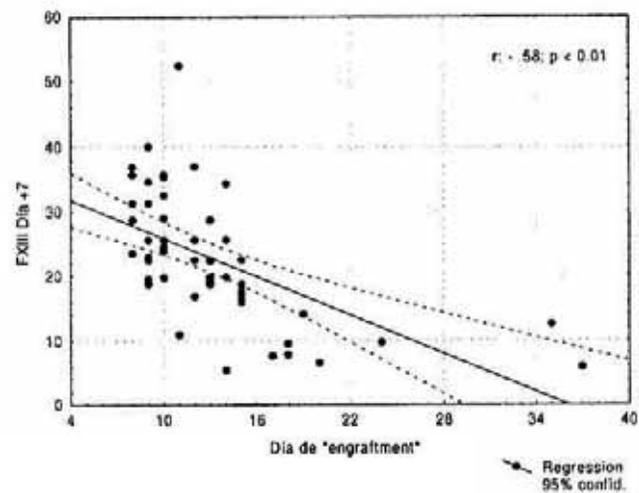


Fig. 4: Correlación negativa entre nivel de FXIII al día +7 y la velocidad de recuperación hematopoyética.

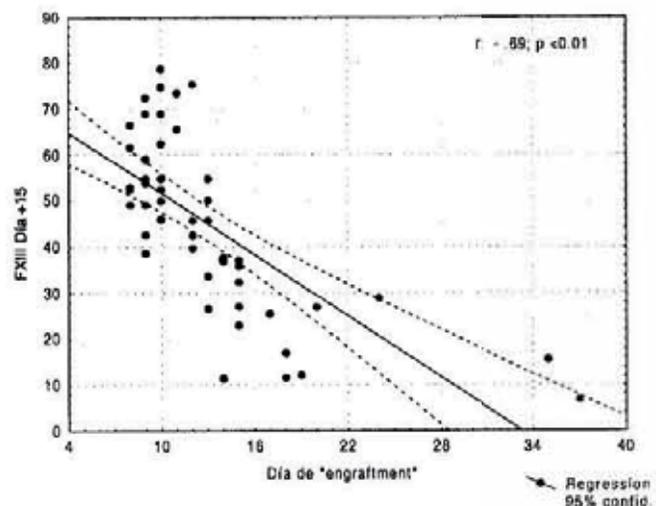


Fig. 5: Correlación negativa entre nivel de FXIII al día +15 y la velocidad de recuperación hematopoyética.

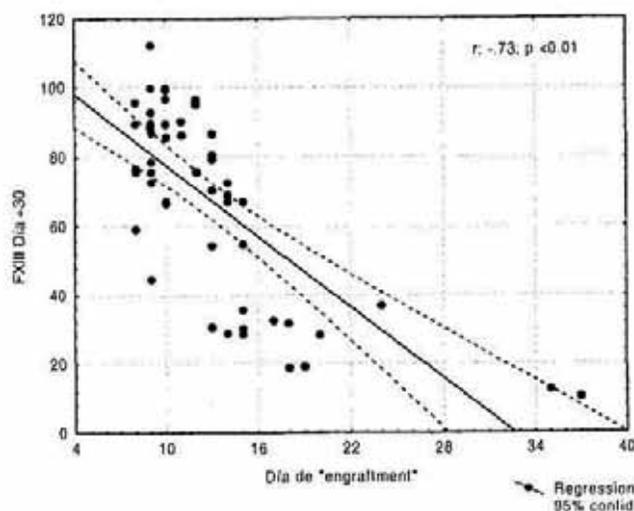


Fig. 6: Correlación negativa entre nivel de FXIII al día +30 y la velocidad de recuperación hematopoyética.

toloco de aloTMO incluía metotrexate en la profilaxis de enfermedad injerto *vs* huésped (GVHD) (FIGURA 3).

Mediante el test de Pearson fue posible demostrar una correlación negativa entre el día de inicio de recuperación hematopoyética y los niveles de actividad del FXIII a los días +7 ($r: -0.58, p < 0.01$); día +15 ($r: -0.69, p < 0.01$) y día +30 ($r: -0.73, p < 0.01$). Expresado en otros términos, el retraso en la recuperación hematopoyética implicó menores niveles de FXIII (FIGURAS 4, 5 y 6).

La edad, la enfermedad de base, el RC utilizado, el desarrollo o no de GVHD agudo, y el grado de diarrea no fueron factores asociados a bajos niveles de FXIII, estudiados por análisis log lineal.

Siete de los 52 pacientes (13.4%), 5 aloTMO y 2 TAMO, presentaron FXIII por debajo de niveles hemostáticos (<10%), en todos los casos al día +7. Sólo 3 de los 7 pacientes, todos aloTMO, sufrieron episodios hemorrágicos coincidentes con los bajos niveles de FXIII; en estos casos la trombocitopenia

era el único otro trastorno hemostático. En los 3 casos el sangrado fue gastrointestinal de moderado a severo. Como el estudio de actividad del FXIII se realizó sobre muestras congeladas en un tiempo posterior a los mencionados sangrados, no fue factible tratar el déficit de FXIII. No obstante, en 1 de los 3 pacientes con sangrado intestinal severo y sin mejoría con la transfusión de plaquetas, la infusión "empírica" de crioprecipitados resultó en el cese de la hemorragia.

En los mismos días en los cuales estudiamos FXIII se efectuaron estudios completos de coagulación, que además de incluían fibrinógeno, FvW_{ag}, ATIII_{act}, PC_{act}, PS_{act}, t-PA_{ag}, TAT y PAI_{ag}. En aloTMO los niveles de los 3 reactantes de fase aguda, fibrinógeno, FvW_{ag} (normal 65-160%) y PAI_{ag} (normal 4-42 ng/ml) se incrementaron progresivamente (TABLA 3).

DISCUSION

El rango amplio de normalidad de actividad del FXIII (68-138%) se relaciona al polimorfismo del FXIII-A, con variantes alélicas ampliamente distribuidas entre diferentes grupos raciales²⁵⁻²⁷. En tal sentido, en la variante VAL34LEU la substitución de la leucina resulta en un marcado incremento en la actividad del FXIII²⁸. Desde luego el polimorfismo de las subunidades A y B podría utilizarse como marcador de "engraftment" en aloTMO.

La importancia de la función hemostática del FXIII es evidente cuando se observa el comportamiento clínico de los niños con déficit hereditario de FXIII, quienes si no son tratados, sufren sangrados severos, falleciendo la mayoría a edad temprana por hemorragia intracerebral²⁹.

En nuestra experiencia se demostró que los pacientes sometidos a TAMO y aloTMO presentan frecuentemente una disminución significativa de los niveles de actividad del FXIII; siendo esta reducción más importante en aloTMO. El método fotométrico utilizado mide la actividad del FXIII y no su concentración, por lo que

TABLA 3: Niveles de fibrinógeno (método de Clauss); FvW_{ag} (método turbidimétrico); PAI_{ag} (técnica ELISA), según tipo de TMO

Parametro	Tipo de TMO	Basal (rango)	Día 0 (rango)	Día +7 (rango)	Día +15 (rango)	Día + 30 (rango)
Fibrinóg. (mg/dl)	TAMO	294 (206-337)	294 (250-319)	421 (303-540)	369 (208-480)	298 (210-350)
	aloTMO	277 (195-352)	267 (150-460)	360 (150-395)	360 (170-488)	328 (170-510)
FvW _{ag} (%)	TAMO	110 (80-140)	130 (100-160)	139 (110-160)	132 (80-160)	140 (90-180)
	aloTMO	110 (78-130)	111 (80-140)	162 (130-210)	170 (160-210)	185 (140-230)
PAI _{ag} (ng/ml)	TAMO	15 (10-70)	10 (8-25)	38 (20-43)	27 (20-45)	25 (12-30)
	aloTMO	30 (12-90)	30 (12-90)	40 (13-80)	48 (7-80)	59 (12-98)

teóricamente la disminución de actividad observada pudo deberse a disminución de la concentración o alteración de la función del FXIII. Para clarificar este punto seleccionamos muestras de plasma (basal, día 0 y día +15) de 12 de los 52 pacientes y le efectuamos dosajes semicuantitativos de FXIII-A por inmunoelectroforesis, utilizando antisueño monoclonal anti FXIII-A³⁰. Los resultados mostraron correlación entre los niveles de actividad y la concentración de FXIII-A en plasma; confirmando así, que la disminución en la fracción de origen hematopoyético, la subunidad A, es la causal de los bajos niveles de actividad medidos. Este trabajo demuestra también, que el restablecimiento de los niveles basales de FXIII depende de la velocidad de recuperación hematopoyética y que las diferencias observadas entre TAMO y aloTMO deben atribuirse a tiempos de reconstitución diferentes. En tal sentido, los dos aloTMO no mieloablativos de la serie, mostraron recuperaciones hematopoyéticas muy precoces con descensos mínimos de actividad del FXIII.

La concentración de FXIII-A es aproximadamente 100-150 veces más alta en el citoplasma plaquetario que en el plasma. Las plaquetas actuarían como transportadores de subunidades A hasta su destrucción, cuando liberarían al plasma el FXIII-A transportado³¹. No es posible responder por nuestro trabajo en qué medida la transfusión casi siempre diaria de concentrados de plaquetas influyó en las determinaciones de actividad del FXIII.

Diversos trabajos reportan déficit de FXIII asociado a crisis de enfermedades inflamatorias intestinales, como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, atribuyéndolo a consumo local y/o pérdida por sangrado^{29, 32-35}. En nuestro grupo ni la presencia de diarrea ni la severidad de la misma se asociaron a menores niveles de FXIII.

La vida media del FXIII es la más prolongada de todos los factores de la coagulación, siendo de entre 100 y 200 hs para la mayoría de los autores. Nuestra observación de que el nadir de actividad de FXIII estaría alrededor del día +7 concuerda con la vida media del FXIII, ya que en la mayoría de los trasplantes la aplasia medular se alcanza entre los días 0 y +3.

Parece interesante analizar el hecho de que 4 de los 7 pacientes con FXIII por debajo de niveles hemostáticos al día +7 no presentaron sangrados. Si bien es una hipótesis especulativa, la ausencia de hemorragia en estos pacientes que teóricamente presentan mayor lisabilidad del coágulo por déficit del FXIII-A, podría atribuirse al arresto del sistema fibrinolítico por los altos niveles de PAI_{ag}.

Consideramos que reportar que pacientes sometidos a TMO podrían sangrar sólo como consecuencia de un déficit adquirido transitorio de FXIII-A es

importante, habida cuenta que la profilaxis con crioprecipitados es sencilla considerando el bajo nivel hemostático del FXIII y su prolongada vida media^{36, 37}. Los concentrados de FXIII no están disponibles en nuestro medio.

En conclusión, creemos que el aporte clínico principal de este trabajo es señalar el riesgo teórico de sangrado que el déficit de FXIII-A implica en pacientes sometidos a TMO y la evidente relación de este déficit con la velocidad de recuperación hematopoyética postTMO.

SUMMARY

The A subunit of Factor XIII (FXIII), which is the active part of FXIII, is almost exclusively synthesized by megakaryocytes and precursors of monocytes and macrophages. We determined the FXIII activity in patients submitted to autologous (ABMT) and allogeneic (alloBMT) bone marrow transplant. In 52 patients, 30 ABMT and 22 alloBMT, the FXIII activity was studied on fixed days (basal, half of conditioning, day 0, day +7, day +15 and day +30). When comparing with basal levels, a FXIII decrease was observed in all cases, reaching the nadir on day +7. FXIII reduction was significantly more pronounced in alloBMT than in ABMT. We could demonstrate a correlation between FXIII activity and the needed time to reach engraftment. Seven of 52 patients (13.4%) had less than 10% FXIII activity, while only 3 of them presented associated haemorrhage. In alloBMT setting, levels of PAI were significantly increased on days +7, +15 and +30. In conclusion, FXIII activity is always decreased postBMT and the duration of this reduction is directly related with the speed of haematopoietic reconstitution. A different pattern of engraftment could explain the observed differences between alloBMT and ABMT. Finally, the lack of bleeding in patients with FXIII activity below the haemostatic level (<10%), could be due to PAI increase, which could produce concomitant hypofibrinolysis.

Key words: FXIII – Bone Marrow Transplantation

BIBLIOGRAFÍA

1. Ichinose A. Physiopathology and regulation of factor XIII. *Thromb Haemost* 2001; 86: 57-65.
2. *Manual de Hemostasia y Trombosis* (grupo CLAHT) Editores: Kordich L; Sanchez Avalos J; Vidal H; De Campos C. 2da edición. 1990, pag 6.
3. Bishop PD; Teller DC; Smith RA y col. Expression, purification and characterization of human factor XIII in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochem* 1990; 29: 1861-9.
4. Carrell NA; Erickson HP; McDonagh J. Electron microscopy and hydrodynamic properties of factor XIII subunits. *J Biol Chem* 1989; 264: 551-6.
5. Wolph A; Lattke H; Board PG y col. Coagulation factor XIII A and B subunits in bone marrow and liver transplantation. *Transplantation* 1987; 43: 151-3.
6. Nagy JA; Henriksson P; McDonagh J. Biosynthesis of factor XIII B subunit by human hepatoma cell lines. *Blood* 1986; 68: 1272-9.
7. Ichinose A; Mc Mullen BA; Fujikawa K; Davie EW. Amino acid sequence of the B subunit of human factor XIII, a protein composed

- of ten repetitive segments. *Biochem* 1986; 25: 4633-8.
8. Grundmann V; Amann E; Zettlmeissl G; Kupper HA. Characterization of cDNA coding for human factor XIII A. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 8024-8.
 9. Weisberg LJ; Shiu DT; Greenberg CS y col. Localization of the gene for coagulation factor XIII a-chain to chromosome 6 and identification of sites of synthesis. *J Clin Invest* 1987; 79: 649-52.
 10. Ádány R; Kiss A; Muszbek L. Factor XIII: A marker of mono- and megakaryocytopoiesis. *Br J Haematol* 1987; 67: 167-72.
 11. Ádány R. Intracellular factor XIII: Cellular distribution of factor XIII subunit A in humans. *Sem Thromb Hemost* 1996; 22: 399-408.
 12. Muszbek L; Ádány R; Szegedi G y col. Factor XIII of blood coagulation in human monocytes. *Thromb Res* 1985; 37: 401-10.
 13. Ádány R; Belkin A; Vasilevskaya T; Muszbek L. Identification of blood coagulation factor XIII in human peritoneal macrophages. *Eur J Cell Biol* 1985; 38: 171-3.
 14. Henriksson P; Becker S; Lynch G; McDonagh J. Identification of intracellular factor XIII in human monocytes and macrophages. *J Clin Invest* 1985; 76: 528-34.
 15. Ádány R; Kappelmayer J; Muszbek L. Expression of factor XIII subunit A in different types of human macrophages. *Adv Biosci* 1987; 66: 323-33.
 16. Kradin RL; Lynch GW; Kurnick JT y col. Factor XIII A is synthesized and expressed on the surface of U937 cells and alveolar macrophages. *Blood* 1987; 69: 778-85.
 17. Nemes Z; Thomázy U; Ádány R; Muszbek L. Identification of histiocytic reticulum cells by the immunohistochemical demonstration of factor XIII in human lymph nodes. *J Pathol* 1986; 149: 121-32.
 18. Ádány R; Glukhova M; Kabakov AY; Muszbek L. Characterization of connective tissue cells containing factor XIII subunit A. *J Clin Pathol* 1988; 41: 49-56.
 19. Estrada JA; Piérard GE. Factor XIII A positive dendrocytes and the dermal vascular unit. *Dermatologica* 1990; 180: 51-3.
 20. Nurminskaya M; Magee C; Nurminsky D; Linsenmayer TF. Plasma transglutaminase in hypertrophic chondrocytes. Expression and cell-specific intracellular activation produce cell death and externalization. *J Cell Biol* 1998; 142: 1135-44.
 21. Kappelmayer J; Bacskó G; Kelemen E; Ádány R. Onset and distribution of FXIII containing cells in the mesenchyme of chorionic villi during early phase of human placentation. *Placenta* 1994; 15: 613-23.
 22. Ádány R; Muszbek L. Immunohistochemical detection of factor XIII subunit A in histiocytes of human uterus. *Histochem* 1989; 91: 169-74.
 23. Poon MC; Russel JA; Low S y col. Hemopoietic origin of factor XIII subunits in platelets, monocytes and plasma. Evidence from bone marrow transplantation studies. *J Clin Invest* 1989; 84: 787-92.
 24. Fickenscher K; Aab A; Stüber W. A photometric assay for blood coagulation factor XIII. *Thromb Haemost* 1991; 65: 535-40.
 25. Board PG; Coggan M. Polymorphism of the A subunit of coagulation factor XIII in the Pacific region. Description of new phenotypes. *Hum Genet* 1981; 59: 135-6.
 26. Prata MJ; Amorim A. Formal and population genetics of F13A and FUC1 polymorphisms in northern Portugal. *Hum Hered* 1990; 40: 45-8.
 27. Scacchi R; Corbo RM; Mulas G y col. Genetic polymorphism of the A and B subunits of human coagulation factor XIII in mainland Italy and Sardinia: Description of a new FXIIIa variant allele. *Electrophor* 1991; 12: 667-70.
 28. Kangsadalampai S; Board PG. The Val34Leu polymorphism in the A subunit of coagulation factor XIII contributes to the large normal range in activity and demonstrates that the activation peptide plays a role in catalytic activity. *Blood* 1998; 92: 2766-70.
 29. Board PG; Losowsky MS; Miloszewski K. Factor XIII: inherited and acquired deficiency. *Blood Rev* 1993; 7: 224-42.
 30. Girolami A; Sartori MT; Simioni P. An updated classification of factor XIII defect. *Br J Haematol* 1991; 77: 565-70.
 31. Muszbek L; Yee VC; Hevessy Z. Blood coagulation factor XIII: structure and function. *Thromb Res* 1999; 94: 271-305.
 32. Seitz R; Leugner F; Katschinski M y col. Ulcerative colitis and Crohn's disease: factor XIII, inflammation and haemostasis. *Digestion* 1994; 55: 361-7.
 33. Stadnicki A; Kloczko J; Nowak A y col. Factor XIII subunits in relation to some other hemostatic parameters in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 690-3.
 34. Lorenz R; Olbert P; Born P. Factor XIII in chronic inflammatory bowel diseases. *Semin Thromb Hemost* 1996; 22: 451-5.
 35. Chiarantini E; Valanzano R; Liotta AA y col. Hemostatic abnormalities in inflammatory bowel disease. *Thromb Res* 1996; 82: 137-46.
 36. Poon MC. Cryoprecipitate: uses and alternatives. *Transf Med Rev* 1993; 2: 180-192.
 37. Pajares AL. Utilización de componentes sanguíneos en hemostasia. Estado actual. *Rev Arg Transf* 1999; 25: 23-38.