



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

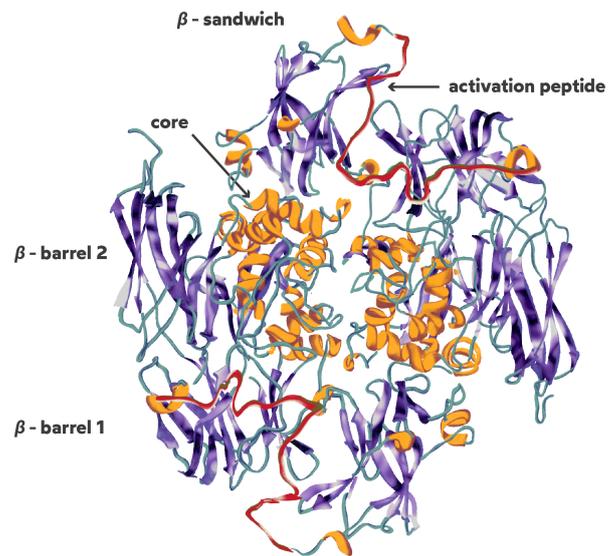
**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

# El papel del Factor XIII en la Coagulopatía del Paciente Gran Quemado

TESIS DOCTORAL

Patricia Guilbert Sanz

Universidad Aut3noma de Barcelona



Directores: Joan Pere Barret i Nerin

María Jos3 C. Colomina Soler

El papel del Factor XIII en la coagulopatía del Paciente Gran Quemado

Tesis Doctoral

Patricia Guilabert Sanz



Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Cirurgia

Marzo 2021

Directores: Joan Pere Barret i Nerin

María José C. Colomina Soler

Tutor: Joan Pere Barret i Nerin

*Si jamais j'oublie...*

## Agradecimientos

Sin duda la dedicatoria de esta tesis y los agradecimientos son para mi familia, pero mi familia en el más amplio sentido de la palabra.

A mi familia del Vall d'Hebron, con quienes paso casi más horas que en mi casa, aquellos que están cada día conmigo en la unidad de quemados, médicos, enfermeras, auxiliares y celadores. A Yolanda Díez, que nos enseñó todo lo que sabía sobre el paciente quemado. A Joan Pere Barret, por creer en nosotros y apoyarnos siempre.

A mis compañeros de Trauma, pero sobre todo a Marisa Paños y Cristina Villargordo que me arroparon desde el primer momento y con quienes siempre he compartido mis alegrías y mis penas.

A Luis Abarca, Gemma Usúa y Nuria Martín por estar a mi lado en cada paso en quemados y unirse a mí en absolutamente todas las empresas sin dudarlo ni un segundo, por las horas dedicadas a todos nuestros estudios juntos, y en especial a esta tesis.

A todos los que de una manera o de otra han participado en mi tesis, recogiendo datos, reclutando pacientes, sacando analíticas, analizando muestras, revisando bibliografía, porque sé que todos lo han hecho de buen grado y por tener un precioso vínculo no solo profesional sino personal conmigo. En especial a Lars Asmis por encender la chispa, y a Marina Vendrell por sus maravillosos comentarios al margen que tanto me han hecho reír.

A María José Colomina, no tengo palabras. Mi jefa, mi mentora y mi amiga. Gracias no solo por enseñarme el camino, sino por acompañarme en cada paso.

A mi familia política, mis suegros, mis cuñados, mis sobrinos y mis primos Juan y Mar, por hacerme sentir una más de su clan y arroparme y apoyarme hasta en los momentos de más estrés.

A mis tíos, mis primos, mis padrinos y mis ahijados, y a Ejea, Elche, París y Barcelona y todo lo que para mí representan.

A Jolu y Davinia, como ella suele decir "la familia que eliges", por estar siempre ahí y por presentarme al que ahora es mi marido.

A los que ya no están físicamente con nosotros, pero siguen estando aquí de una manera o de otra, porque me enseñaron a luchar hasta el último minuto, en especial a Miguel Ángel Vives, a mis abuelos y a Canales.

A mis hermanas, Lucía y Elisa, mis pequeñas, a las que he visto crecer, por ser ellas, tan diferentes y tan iguales a mí, capaces de ayudarme y comprenderme siempre, en cualquier situación, porque sé que ellas son y serán mis mejores amigas toda la vida, porque inevitablemente forman parte de mí.

A mis padres, Antonio Ramón y Menchu por absolutamente todo, por darme una familia maravillosa, por poner las bases, por ser los ejemplos a los que admirar, por enseñarme siempre a esforzarme al máximo, por preguntar por el 0.25 que le faltaba al 9.75 para llegar al 10 y por frases tan míticas como “a por ellos, que son pocos y cobardes”, por haberse volcado en la vida para darme mi formación sin importar cuantos sacrificios personales tuvieran que hacer, gracias.

A mi marido Rubén, por haber estado ahí siempre, desde el minuto en que nos conocimos, por ser mi apoyo incondicional, por acompañarme a cada charla, cada congreso, por dejarlo todo para estar a mi lado, por saber entender lo que todo esto significaba y apoyarme sin dudar de mí ni un segundo y por haber traído a nuestras vidas a Cucciola que ha estado a mis pies durante miles de horas mientras redactaba esta tesis, haciéndome compañía, moviendo el rabito cada vez que la miraba, llenándome de besos y convirtiéndonos en una familia. *Je t'aime.*

A todos y cada uno de vosotros, gracias. Sin vosotros, mi familia, no habría sido posible.

## Listado de abreviaturas

ABIC: *Acute Burn-Induced Coagulopathy*

ABSI: *Abbreviated Burn Severity Index*

aPTT: Tiempo de Tromboplastina

aPTTr: Tiempo de Tromboplastina ratio

AT: Antitrombina

AT3: Antitrombina 3

CSUR: Centros Servicios y Unidades de Referencia

CT: *Clotting Time* o tiempo de generación del coágulo (parámetro de ROTEM)

DD: Dímero D

ECC: Circulación extracorpórea

FDA: *Food and Drug Administration*

FFP: *Fresh Frozen Plasma* o Plasma Fresco Congelado

FG: Filtrado Glomerular

FII: Factor II

FV: Factor V

FVII: Factor VII

FVIII: Factor VIII

FvW: Factor von Willebrand

FIX: Factor IX

FX: Factor X

FXI: Factor XI

FXII: Factor XII

FXIII: Factor XIII

FXIIIa: Factor XIII activado

F1.2: Fragmento de Protrombina 1.2

GRADE: *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*

HUVH: Hospital Universitari Vall d'Hebron

INR: *International Normalized Ratio*

MA: *Maximum Angle* o Ángulo Máximo(parámetro de ROTEM)

MCF: *Maximum Clot Firmness* o Máxima Firmaza del Coágulo (parámetro de ROTEM)

ML: *Maximum Lysis* o Lisis Máxima(parámetro de ROTEM)

NADH: Dinucleótido de nicotinamida adenina

NADP: Nicotinamida adenina dinucleótido fostafo forma oxidada

NADPH: Nicotinamida adenina dinucleótido fostafo forma reducida

PAI-1: Inhibidor del Activador del Plasminógeno

PAP: Complejo Plasmina-Antiplasmina

PC: Proteína C

PFA-100: *Platelet Function Analyzer -100*

PGQ: Paciente Gran Quemado

PS: Proteína S

PT: Tiempo de Protrombina

PTr: Tiempo de Protrombina ratio

RBC: *Red Blood Cells* o Concentrados de Hematíes

ROTEM: Tromboelastometría

rFXIII: Factor XIII recombinante

SEDAR: Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación

TAT: Complejo Trombina-Antitrombina

TBSA: Superficie Corporal Quemada

TEG: Tromboelastografía

TF: *Tissue Factor* o Factor Tisular

TFPI: Inhibidor de la Vía de Factor Tisular

TRALI: *Transfusion Related Acute Lung Injury* o lesión pulmonar aguda producida por transfusión

TT: Tiempo de Trombina

t-PA: Activador tisular del Plasminógeno

## Índice

<b>1. Justificación de la tesis.....</b>	<b>10</b>
1.1. Cómo nace la idea de esta tesis.....	10
1.2. Estructura de la tesis.....	11
1.3. Publicaciones previas.....	11
<b>2. Introducción.....</b>	<b>13</b>
2.1. Definición de quemadura: Alteraciones locales.....	13
2.2. Definición del Paciente Gran Quemado.....	14
2.3. Alteraciones sistémicas del PGQ.....	14
2.4. Gravedad de las lesiones: ABSI.....	16
<b>3. ¿Cómo se altera la coagulación en el paciente gran quemado?.....</b>	<b>19</b>
3.1. Revisión narrativa sobre la evidencia actual. (En prensa) .....	19
3.1.1. Introducción.....	19
3.1.2. Material y métodos.....	20
3.1.3. Resultados.....	21
3.1.4. Discusión.....	32
3.1.5. Conclusiones.....	36
3.2. Nuestra aportación: Estudio Burn PT – aPTT. (En prensa) .....	37
3.2.1. Introducción.....	37
3.2.2. Material y métodos.....	37
3.2.3. Resultados.....	38
3.2.4. Discusión.....	44
3.2.5. Conclusiones.....	48
<b>4. ¿Qué es el Factor XIII?: Una revisión narrativa. (En prensa).....</b>	<b>49</b>
4.1. Introducción.....	49
4.2. Diagnóstico: ¿Cómo diagnosticar un déficit de FXIII en un paciente que sangra?.....	51
4.2.1. ¿Cuándo deberíamos sospecharlo? .....	51
4.2.2. Diagnóstico definitivo.....	57
4.3. Tratamiento: ¿Cómo y cuándo deberíamos tratar un déficit de FXIII?.....	58
4.3.1. Fuentes de FXIII.....	58
4.3.2. Evidencia actual sobre la seguridad y el tratamiento de los déficits de FXIII con concentrados de FXIII.....	60
4.4. Discusión?.....	67
4.5. Conclusiones?.....	68

<b>5. El papel del Factor XIII en la Coagulopatía del Paciente Gran Quemado: nuestra aportación. (En prensa)</b> .....	<b>69</b>
5.1. Introducción?.....	69
5.2. Hipótesis?.....	70
5.3. Objetivos?.....	70
5.4. Material y Métodos?.....	71
5.5. Resultados?.....	73
5.6. Discusión?.....	83
5.7. Conclusiones?.....	89
<b>6. Bibliografía</b> .....	<b>90</b>
<b>7. Anexos</b> .....	<b>100</b>

## 1. Justificación de la tesis

### 1.1. Cómo nace la idea de esta tesis

El 19 de mayo de 2012 empecé como adjunta de Anestesiología en el Hospital Universitari Vall d'Hebron, tras haber finalizado mis cuatro años de formación como residente en el Consorci Sanitari de Terrassa donde realicé mi Tesina "Eventos Cardiovasculares Adversos postcirugía no cardiaca de riesgo medio-alto: Estudio retrospectivo de 2009". Me destinaron al Área de Traumatología por haber realizado una estancia en el *Hôpital Pitié Salpêtrière* de París en el área especializada en acogida del paciente politraumatizado. A los compañeros que entraron conmigo y a mi nos destinaron a la unidad de quemados. Todavía recuerdo mi emoción y mis nervios revisando todo sobre la patología de este paciente tan característico. Por aquél entonces yo tenía claro que quería hacer la tesis, pero por el momento estaba todavía situándome en un nuevo hospital lleno de retos.

Poco a poco fui haciéndome al lugar y encontrando mi hueco. Mis compañeros, se convirtieron en mis mejores amigos y la Dra. María José Colomina, por entonces mi jefa, es ahora codirectora de mi tesis y amiga. Ella me envió a un curso sobre el estudio de la coagulación en Viena donde el Dr. Lars Asmis mencionó en una charla el Factor XIII y su consumo por cicatrización, en ese momento se encendió la pequeña chispa que ha dado como resultados esta tesis.

A mi vuelta, en el avión, la cabeza "me iba a mil por hora", fui entonces más consciente que nunca de lo privilegiados que éramos por trabajar en la Unidad de Quemados del HUVH, centro de referencia de los pacientes con quemaduras térmicas de todo tipo en el área poblacional de Cataluña, Baleares y Andorra con un total de 8.4 millones de habitantes. En nuestra unidad se generaban unas 1800 urgencias al año, 352 intervenciones quirúrgicas agudas y unas 30 intervenciones por secuelas. Del número total de pacientes atendidos anuales, unos 60 casos se consideraban como pacientes grandes quemados por tener quemaduras en una superficie corporal superior al 15% o al 10% en mayores de 65 años o menores de 10 años. Sin duda tener este privilegio era algo que teníamos que explotar.

Preparé una reunión con los que entonces formábamos el equipo de quemados, los Dres. Gemma Usúa, Luis Abarca, Nuria Martín y la Dra. María José Colomina, y les planteé entonces un proyecto a largo plazo, con varios estudios que podíamos realizar juntos. El proyecto nos entusiasmó y las cenas en las que levantábamos acta se convirtieron en habituales. Los estudios iban avanzando y con ellos las publicaciones, la primera sin duda nuestro mayor hito. Conseguimos ser uno de los mejores artículos del año 2016 del *British Journal of Anesthesiology* y por ella me dieron el Premio Raventós de la Sociedad Catalana de Anestesiología en el año 2017.

Por el camino no solo participamos en los estudios de quemados, sino que donde siempre encontramos el apoyo del Dr. Joan Pere Barret, mi otro codirector de tesis. Nuestras ganas de investigar nos llevaron a participar junto con los Dres. Marisa Paños y Pedro Martínez en múltiples proyectos con los traumatólogos que ahora forman parte de nuestra historia y nuestro curriculum; y también a realizar el Fluid Day, todo un hito nacional como

proyecto de la Sección de Hemostasia, Medicina Transfusional y Fluidoterapia de la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación.

Hemos hecho de todo, explotado bases de datos, pasado horas en el archivo revisando gráficas, tratado con la Agencia Española del Medicamento, reclutado pacientes y extraído analíticas en la madrugada. Hemos trabajado mucho, hemos aprendido y hemos disfrutado por el camino. Pero no solo eso, poco a poco el equipo se ha consolidado, los nuevos adjuntos se van sumando a los proyectos y también los residentes acuden a nosotros con sus ganas de colaborar y nuevas ideas y así, lo que empezó como una pequeña chispa en la unidad de quemados hoy es nuestro mayor orgullo.

## 1.2. Estructura de la Tesis

Como decía anteriormente, el hecho de descubrir que el FXIII se consumía por la cicatrización y que ninguna de las pruebas habituales de coagulación detectaban sus alteraciones, me hizo plantearme la idea de que un déficit de este factor en el periodo preoperatorio podía ser una de las posibles causas del importante sangrado que sufrían nuestros pacientes en quirófano.

La estructura de esta tesis no es la de una tesis al uso, puesto que para llevarla a cabo ha sido fundamental entender por un lado la coagulopatía del paciente quemado y por otro el papel del Factor XIII, para concluir finalmente realizando un estudio de investigación que nos mostrara *El papel del FXIII en la Coagulopatía del Paciente Gran Quemado*.

Para ello, realizamos dos revisiones de la evidencia disponible no sistemáticas y un estudio retrospectivo que nos conducen finalmente a plantearnos nuestra hipótesis e intentar responderla mediante un estudio prospectivo. Estas cuatro partes que forman el compendio de este trabajo de Tesis han sido todas enviadas a diferentes revistas científicas para su publicación y se encuentran en estos momentos en revisión.

## 1.3. Publicaciones previas

1: Guilabert P, Usúa G, Martín N, Abarca L, Barret JP, Colomina MJ. Fluid resuscitation management in patients with burns: update. *Br J Anaesth*. 2016 Sep;117(3):284-96. doi: 10.1093/bja/aew266. PMID: 27543523.

2: Guilabert P, Abarca L, Martin N, Usua G, Barret JP, Colomina MJ. What about HES in burn patients?: Evaluation of the actual evidence. *Burns*. 2018 May;44(3):489-493. doi: 10.1016/j.burns.2017.09.023. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29029856.

3: Martín N, Guilabert P, Abarca L, Usua GM, Serracanta J, Colomina MJ. Coagulation Abnormalities Following NexoBrid Use: A Case Report. *J Burn Care Res*. 2018 Oct 23;39(6):1067-1070. doi: 10.1093/jbcr/irx044. PMID: 29931322.

- 4: Colomina MJ, Guilabert P. Reply to: fluid therapy for critical haemorrhage during elective noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2019 Jan;36(1):79-80. doi:10.1097/EJA.0000000000000916. PMID: 30520792.
- 5: Ruiz-Castilla M, Dos Santos B, Vizcaíno C, Baena J, Guilabert P, Marin-Corral J, Masclans JR, Roca O, Barret JP. Soluble suppression of tumorigenicity-2 predicts pneumonia in patients with inhalation injury: Results of a pilot study. *Burns.* 2020 Oct 21:S0305-4179(20)30558-1. doi: 10.1016/j.burns.2020.10.010. Epub ahead of print. PMID: 33143991.
- 6: Ruiz-Castilla M, Bosacoma P, Dos Santos B, Baena J, Guilabert P, Marin-Corral J, Masclans JR, Roca O, Barret JP. Soluble Suppression Of Tumorigenicity-2 Predicts Hospital Mortality in Burn Patients: An Observational Prospective Cohort Pilot Study. *Shock.* 2019 Feb;51(2):194-199. doi: 10.1097/SHK.0000000000001155. PMID: 29642231.
- 7: Colomina MJ, Guilabert P, Ripollés-Melchor J, Jover JL, Basora M, Llau JV, Casinello C, Ferrandis R; como componentes del Comité Ejecutivo del Proyecto Fluid Day. Fluid therapy in the surgical patient in our environment. Reporting on the Fluid Day Study. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2019 Mar;66(3):119-121. English, Spanish. doi:10.1016/j.redar.2018.12.007. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30665797.
- 8: Colomina MJ, Guilabert P. Transfusión según cifras de hemoglobina o de acuerdo con objetivos terapéuticos [Transfusion according to haemoglobin levels or therapeutic objectives]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2016 Feb;63(2):65-8. Spanish. doi: 10.1016/j.redar.2015.10.001. Epub 2015 Nov 26. PMID: 26626434.
- 9: Ferrandis R, Llau JV, Sanz JF, Cassinello CM, González-Larrocha Ó, Matoses SM, Suárez V, Guilabert P, Torres LM, Fernández-Bañuls E, García-Cebrián C, Sierra P, Barquero M, Montón N, Martínez-Escribano C, Llácer M, Gómez-Luque A, Martín J, Hidalgo F, Yanes G, Rodríguez R, Castaño B, Duro E, Tapia B, Pérez A, Villanueva ÁM, Álvarez JC, Sabaté S; RA-ACOD investigators. Periprocedural Direct Oral Anticoagulant Management: The RA-ACOD Prospective, Multicenter Real-World Registry. *TH Open.* 2020 Jun 26;4(2):e127-e137. doi:10.1055/s-0040-1712476. PMID: 32607466; PMCID: PMC7319799.
- 10: HIP ATTACK Investigators. Accelerated surgery versus standard care in hip fracture (HIP ATTACK): an international, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2020 Feb 29;395(10225):698-708. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30058-1. Epub 2020 Feb 9. PMID:32050090.
- 11: Patricia Guilabert, Nuria Martín, Luis Abarca, Gemma Usúa, Jordi Serracanta, Maria J. Colomina. BALBUMIN: Encuesta sobre el uso de la albúmina en la reanimación del paciente gran quemado adulto. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo.* 2020; 20(3):159-165. ISSN 0122-7262. doi:10.1016/j.acci.2019.12.010.

## 2. Introducción:

### 2.1. Definición de quemadura: Alteraciones locales

Las quemaduras son lesiones tisulares traumáticas que producen una destrucción aguda de la piel y tejidos circundantes y subyacentes. Estas pueden producirse por una fuente de calor (fuego, sólido, líquido o gas), por frío (quemaduras por congelación), por agentes químicos, radiaciones o también pueden ser eléctricas.

A nivel local se produce una desnaturalización de proteínas y una disrupción celular que da lugar a una destrucción intravascular de células endoteliales y eritrocitos, los cuales tienden a acumularse y producir trombosis. Este proceso se ve potenciado por la liberación de mediadores bioquímicos como histamina, serotonina y prostaglandinas entre otros.

Se pueden distinguir tres zonas en función de la profundidad y la distancia al centro de máxima lesión térmica:

- Zona de necrosis coagulativa: área más lesionada, obliteración completa de la microvasculatura.
- Zona de estasis: en esta zona la microvasculatura está dilatada y con tendencia a la trombosis. Con el tratamiento adecuado, esta área es potencialmente salvable.
- Zona de hiperemia: se llama así por el aumento de flujo sanguíneo. Esta zona suele curar aunque se producen alteraciones de la permeabilidad vascular, su consecuencia es la formación de edema.

Las quemaduras se clasifican según su profundidad en cuatro grados.

- Primer grado: afecta a la epidermis.
- Segundo grado: destrucción de la epidermis y la dermis. Puede ser superficial afectando parcialmente a la dermis o profunda afectando a la dermis en su espesor total.
- Tercer grado: afectación de todo el tejido dermoepidérmico llegando al tejido subcutáneo con afectación de nervios e incluso músculo.
- Cuarto grado: la profundidad de la quemadura alcanza al hueso.

## **2.2. Definición del Paciente Gran Quemado**

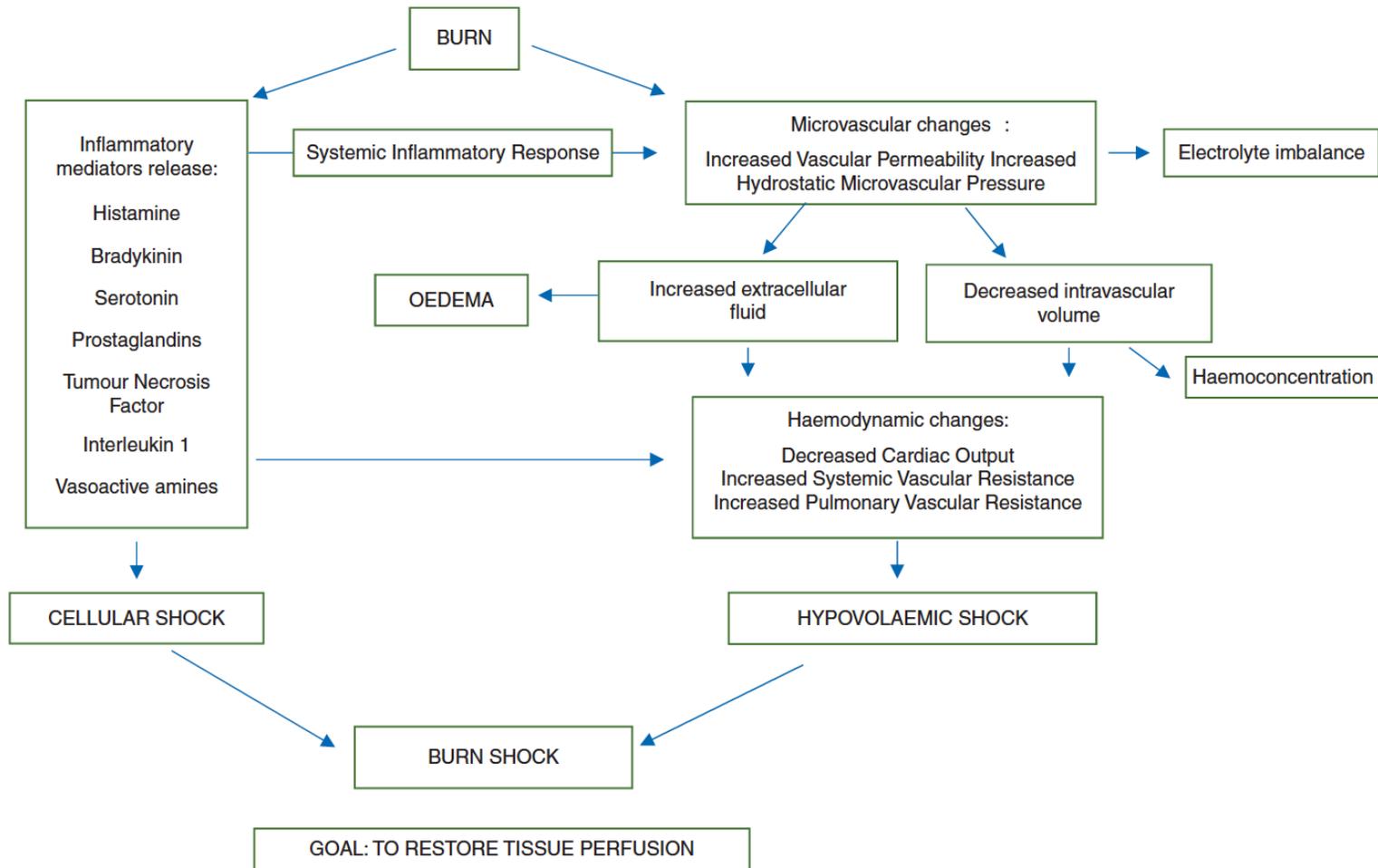
Varias son las definiciones de Paciente Gran Quemado (PGQ) que se han publicado según el área de superficie corporal quemada (TBSA), la inhalación de humo, las lesiones eléctricas, la edad y otras comorbilidades, pero fue Baxter<sup>1</sup> quien demostró por primera vez que los pacientes con una TBSA > 30% sufren un deterioro de potencial transmembrana sistémico que también afecta a las células no quemadas.

A partir de este porcentaje se podría considerar al paciente como un gran quemado, aunque no existe un consenso internacional sobre la definición de esta entidad y en los distintos centros se pueden encontrar variaciones en función de la gravedad y pronóstico de las lesiones<sup>2</sup>; de hecho en la mayoría de las unidades de referencia españolas se considera un PGQ a partir de un 15-20% de TBSA y es en estos pacientes a los que se les reponen los líquidos de manera endovenosa y reglada<sup>3</sup>.

## **2.3. Alteraciones sistémicas del PGQ**

En el PGQ además de la lesión a nivel local, la quemadura estimula la liberación de mediadores inflamatorios que provocan una importante respuesta inflamatoria sistémica produciendo un aumento de la permeabilidad vascular tanto en el tejido sano como en el quemado. El aumento de la permeabilidad provoca una fuga de fluidos desde el espacio intravascular al intersticial dando lugar a edema, hipovolemia y hemoconcentración. Estos cambios, sumados a la depresión de la contractilidad miocárdica producida por la liberación de factor de necrosis tisular (TNF $\alpha$ ) y la interleucina-1 (IL-1) junto con el aumento de las resistencias vasculares, pueden llevar al paciente a un estado de shock en función de la magnitud de las lesiones<sup>2</sup> conocido como el shock del paciente quemado.

Figura 1. Fisiopatología del Shock por Quemadura



Guilbert P, Usúa G, Martín N, Abarca L, Barret JP, Colomina MJ. Fluid resuscitation management in patients with burns: update. Br J Anaesth. 2016 Sep;117(3):284-96.

La administración de líquidos es un tratamiento fundamental para la supervivencia del paciente<sup>4</sup>. Se realiza para evitar la progresión de la muerte celular tras la quemadura, para mantener el volumen intravascular y la perfusión de los órganos<sup>5,6</sup>, pero también debe controlarse para evitar el aumento del edema.<sup>4-6</sup>

Los efectos sistémicos de la gran quemadura se producen en dos fases distintas, una fase de shock por quemadura conocida como "*Early phase*", seguida de una fase hipermetabólica o "*Flow phase*".

- "*Early phase*" o fase temprana (24-48 h)

Se caracteriza por la disminución del gasto cardiaco y del flujo sanguíneo en todos los órganos, por una pérdida de volumen intravascular, una depresión miocárdica directa y un aumento de las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas, y por hemoconcentración. Esta fase puede conducir a una acidosis metabólica y a la disminución de la saturación venosa<sup>7,8</sup>.

La diuresis puede verse comprometida tanto por una disminución de la filtración glomerular como por el aumento de los niveles de la hormona antidiurética.

- "*Flow phase*" o fase hipermetabólica/hiperdinámica

Se desarrolla durante las 48 a 72 h después de la lesión y está caracterizada por un aumento del consumo de oxígeno, de la producción de dióxido de carbono, y del consumo proteico (hipercatabolismo)<sup>9,10</sup>.

El gasto cardiaco es supranormal con un mayor flujo de sangre a todos los órganos, aumentándose la tasa de filtración glomerular. Puede aparecer taquicardia y una disminución de la resistencia vascular sistémica que imita un estado de sepsis. Este cuadro clínico se verá agravado en caso de que se asocie a una sepsis<sup>9,10</sup>.

Durante esta fase, el edema pulmonar, la neumonía o el síndrome de dificultad respiratoria aguda pueden verse incluso en ausencia de lesión por inhalación, debido a los efectos a distancia de la quemadura, o como consecuencia de la intensa reanimación con fluidos recibida por el paciente en las primeras horas.

La liberación de hormonas catabólicas y resistencia a la insulina conduce a los músculos al catabolismo proteico y a la hiperglucemia.

- Lesión por inhalación

La lesión por inhalación es una entidad en sí misma que aumenta significativamente la morbilidad y la mortalidad asociada a lesiones por quemaduras, aumentando los requerimientos de líquidos en la reanimación hasta en un 50%<sup>11,12</sup>.

Puede ser provocada por la inhalación de vapor o gases calientes (directa), por los productos tóxicos del fuego (química), por escaldadura sin exposición al fuego o por la inhalación de humo (toxicidad sistémica); y su tratamiento general consiste en el manejo de la vía aérea, soporte ventilatorio con ventilación protectora y limpieza pulmonar agresiva mediante lavados alveolares.

#### 2.4. Gravedad de las lesiones: ABSI

El *Abbreviated Burn Severity Index* (ABSI) es el score de gravedad más utilizado para estimar la supervivencia del paciente quemado en función de sus lesiones. En él se tiene en cuenta el género del paciente, la edad, la TBSA, la inhalación de humos y las quemaduras de tercer grado de la siguiente manera<sup>13</sup>:

Tabla 1. *Abbreviated Burn Severity Index*

Parámetro	Hallazgo	Puntuación	Parámetro	Hallazgo	Puntuación
<b>Género</b>	Hombre	0	<b>TBSA</b>	0-10%	1
	Mujer	1		11-20%	2
<b>Edad</b>	0-20	1		21-30%	3
	21-40	2		21-40%	4
	41-60	3		31-40%	5
	61-80	4		41-50%	6
	81-100	5		51-60%	7
<b>Inhalación</b>	No	0		61-70%	8
	Sí	1		71-80%	9
<b>Quemadura 3r grado</b>	No	0		81-90%	10
	Sí	1		91-100%	11

Tabla 2. Probabilidad de supervivencia según la puntuación ABSI

Puntuación ABSI	Amenaza a la vida	Probabilidad de sobrevivir
2-3	Muy baja	≥99%
4-5	Moderada	98%
6-7	Moderadamente Severa	80-90%
8-9	Seria	50-70%
10-11	Severa	20-40%
>12	Máxima	<10%

### 3. ¿Cómo se altera la coagulación en el paciente gran quemado?

#### 3.1. Revisión narrativa sobre la evidencia actual. (En prensa)

##### 3.1.1. Introducción

Las alteraciones de la coagulación o coagulopatía del paciente quemado se han intentado relacionar con la activación de la cascada de la coagulación, de los mecanismos de la anticoagulación y de la fibrinólisis, así como con la aparición de una coagulación intravascular diseminada<sup>14,15</sup>. También, con las alteraciones de los tiempos de protrombina y tromboplastina en las pruebas de laboratorio estándar y, se ha comparado con la coagulopatía del paciente traumático y del paciente séptico<sup>16,17</sup>. Sin embargo, a día de hoy, esta coagulopatía o alteración de la coagulación sigue sin tener una clara definición<sup>18</sup>.

El PGQ inicialmente presenta en algunos casos, una alteración de la coagulación de origen multifactorial<sup>18</sup> inducida por el trauma, la administración de fluidos, la hipotermia, la hipoperfusión, la acidosis y la activación de la cascada inflamatoria<sup>18-20</sup>, conocida como *Acute Burn-Induced Coagulopathy* (ABIC) y que al parecer evoluciona desde una hipocoagulabilidad inicial hasta una hipercoagulabilidad posterior que aparece a partir del séptimo día tras el trauma térmico<sup>20-22</sup>, con elevación de los niveles de fibrinógeno y de las plaquetas<sup>23,24</sup> como mecanismos reactantes de fase aguda y que puede llegar incluso a provocar una coagulación intravascular diseminada<sup>14,15</sup>.

Sin embargo, existe actualmente cierta controversia con la ABIC después de que varios estudios realizados con técnicas viscoelásticas no secundan esta hipocoagulabilidad inicial descrita por los test clásicos<sup>16</sup> y, una revisión realizada por Marsden<sup>16</sup> concluyera que las pruebas de coagulación clásicas son indicadores pobres del estado de la coagulación del PGQ comparado con las técnicas viscoelásticas.

Pero como comentamos previamente, la coagulopatía del gran quemado sigue sin estar correctamente definida<sup>16</sup> a pesar de que existe literatura médica sobre trombosis intravascular diseminada, alteraciones de las pruebas clásicas de coagulación, aumentos de los niveles de fibrinógeno y generación de trombina, degradación del fibrinógeno y técnicas viscoelásticas. Probablemente la definición de coagulopatía del PGQ no es sencilla. Cada estudio realizado hasta el momento ha evaluado diferentes factores, cofactores o test de coagulación en distintos momentos desde el trauma térmico y, además a estos pacientes hay que sumarles el sangrado del trauma quirúrgico y la posible sepsis que también influirán sobre ellos<sup>18</sup>.

El objetivo de esta revisión es aunar los resultados de las diferentes pruebas de coagulación descritas en el PGQ hasta el momento, revisar su asociación con la morbimortalidad de los PGQ basándonos en la evidencia científica e intentar describir cómo evoluciona globalmente la alteración de la coagulación de estos pacientes a lo largo del tiempo, así como detectar cuáles son los puntos que siguen todavía sin esclarecer o son controvertidos.

### 3.1.2. Material y Métodos:

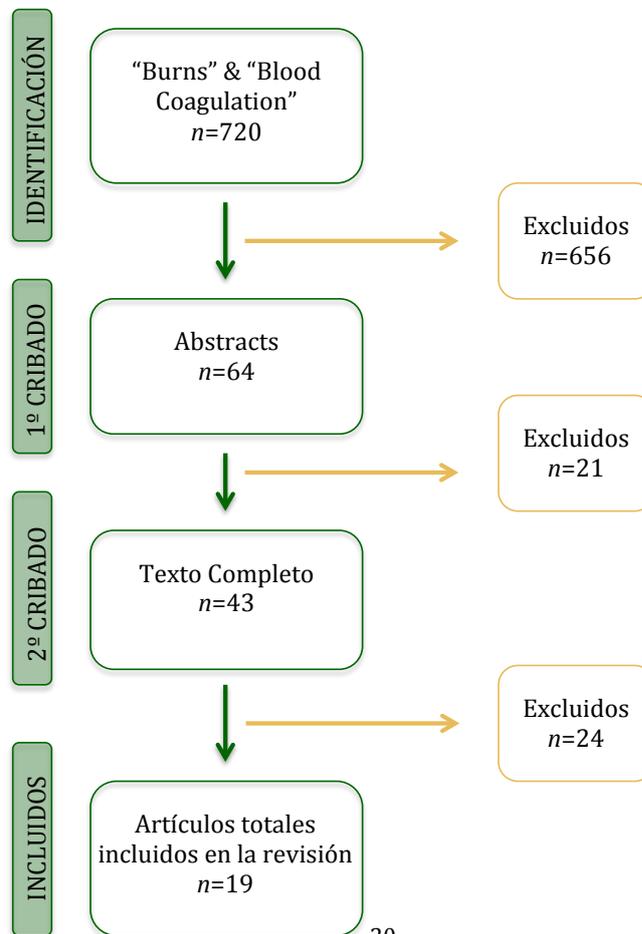
Se realizó una revisión narrativa de la evidencia disponible sobre las alteraciones de la coagulación basadas en analíticas y test de coagulación del PGQ. Para ello, se incluyeron los artículos indizados en Pubmed con las palabras clave “Burns” & “Blood Coagulation” publicados desde el año 2000, realizados en humanos, mayores de 18 años, publicados en inglés, francés o español y que fueran ensayos clínicos o estudios observacionales que reportaran niveles de los diferentes factores que intervienen en la coagulación o pruebas de coagulación. Se rechazaron los *case report*, series de casos, resúmenes de congresos, opiniones de expertos, ensayos clínicos con fármacos y revisiones.

Hasta marzo de 2020 se realizó una búsqueda reglada en *PubMed* con las palabras clave “Burns” & “Blood Coagulation” inicialmente sin ningún tipo de limitación y se obtuvieron un total de 720 publicaciones.

Se realizó una doble evaluación de los estudios y se excluyeron aquellos que no cumplieron los criterios de inclusión mencionados.

Tras la primera criba realizada por título y fecha de publicación quedaron 64 artículos que se evaluaron en función de sus *abstracts*. Se excluyeron 21 artículos más por no respetar los criterios de inclusión. 43 artículos se evaluaron por el texto completo de los cuales finalmente 19 fueron incluidos en esta revisión.

Figura 2. *Flow Chart* de la revisión sobre la coagulopatía del quemado



De los 19 artículos que se incluyeron para la revisión final, encontramos 1 ensayo clínico aleatorizado y 18 estudios observacionales tanto prospectivos como retrospectivos.

### 3.1.3. Resultados

Los 19 estudios finalmente incluidos se encuentran analizados en la Tabla 3. Para describir los resultados, decidimos agrupar la evidencia existente en función las diferentes pruebas realizadas para facilitar su comprensión.

Además se realizó una segunda tabla que incluye los resultados agregados de los distintos factores y cofactores implicados en el proceso de coagulación, anticoagulación y fibrinólisis estudiados hasta el momento y su evolución temporal para poder tener una visión global de la situación de la coagulación del PGQ (Tabla 4).

#### Tiempo de Protrombina (PT) y Tiempo de Tromboplastina (aPTT)

Las alteraciones iniciales de los tiempos de PT y aPTT del PGQ son lo que conocemos como *Acute Burn-Induced Coagulopathy* o ABIC, una entidad para la que a día de hoy no existe uniformidad de criterio diagnóstico<sup>17</sup>.

En 2012, Eva Schaden<sup>24</sup> publicaba un estudio realizado en 20 pacientes con TBSA>15% en que observó un disminución del porcentaje de PT a las 24 horas y un alargamiento del aPTT a partir de las 12h.

Al año siguiente, Mitra<sup>21</sup> publicó un estudio retrospectivo con 99 PGQ con TBSA  $\geq$ 20% en que definía la alteración de la coagulación con un INR >1.5 o un aPTT >60 segundos. En este estudio se observó que en el momento de la admisión solo 3 pacientes presentaban alteraciones de la coagulación, pero sin embargo a las 24 horas la presentaban un 37% de los pacientes y esto se relacionaba con la TBSA, los fluidos administrados y la transfusión de *Red Blood Cells* (RBC) y *Fresh Frozen Plasma* (FFP).

Algunos investigadores han especulado sobre la posibilidad de que sea un tipo de coagulopatía similar a la del traumático (*Acute Traumatic Coagulopathy* o ATC)<sup>19</sup>, aunque un PGQ no es completamente equivalente a un paciente traumático y hay muchas diferencias entre la ATC y la ABIC. De hecho, la ATC ocurre en una fase muy temprana, prehospitalaria, mientras que la que vemos en el estudio de Mitra<sup>21</sup>, ABIC o "*Early Onset Coagulopathy*" se desarrolla de manera más tardía en los grandes quemados<sup>25</sup>.

Lu<sup>26</sup>, coincidiendo con Mitra<sup>21</sup>, realizó un estudio retrospectivo en 102 PGQ con TBSA >15% en que mostró que los pacientes no cumplían criterios de ATC (INR $\geq$ 1.3, aPTT $\geq$ 1.5 y plaquetas normales) en el momento de la admisión, pero que el INR y el aPTT se elevaban ligeramente el primer día de ingreso.

Tejiram<sup>27</sup>, también en un estudio de 9 PGQ, encontraba resultados similares; no hallaba alteraciones de la coagulación (INR>1.5 o aPTT>45 segundos) tras la admisión pero sí aparecieron en 2 pacientes transcurridas 24 horas.

Sin embargo, Sherren<sup>20</sup> sí que fue capaz de encontrar un 39.3% de ABIC al ingreso y de relacionarlo con el ABSI y el lactato sérico al ingreso, además de ser un predictor independiente de mortalidad a los 28 días; y Geng<sup>17</sup> halló una incidencia de ABIC (INR>1.2 o aPTT>45 segundos) del 31% en las primeras 10 horas de pacientes con un TBSA ≥50% y lo relacionó con el lactato sérico al ingreso, el TBSA y la mortalidad a las 4 semanas.

Wiegele<sup>28</sup>, por su parte, en un estudio de 20 pacientes mostró el pico de aumento del PT a los 7 días tras el trauma térmico y no halló cambios en el aPTT; y Martini<sup>29</sup>, en el día 18±5 no halló diferencias entre el paciente quemado y el grupo control en cuanto a PT y aPTT.

Incluso hallamos un estudio<sup>19</sup> en que se intentó evaluar la tríada letal (INR>1.2, Temperatura≤35.5°C y pH≤7.25) al ingreso en que se observó una incidencia de 15/117 y una mayor mortalidad asociada probablemente a la mayor gravedad de estos pacientes, puesto que tras ajustarlo por el ABSI no se halló como predictor de mortalidad.

Según lo expuesto, parece que la ABIC es una entidad independiente de la ATC y que pese a que no se ve en todos los pacientes y puede verse en el momento del ingreso, es más frecuente que se diagnostique a las 24 horas del trauma térmico.

### Fibrinógeno

Según Schaden et al.<sup>24</sup> los niveles de fibrinógeno se elevan a partir de las 48 horas del trauma térmico y este ascenso se puede observar tanto con el FIBTEM como con el método de Clauss puesto que ambos se correlacionan. En un estudio posterior<sup>28</sup>, en que se estudian varios test de coagulación durante 14 días se observó que el pico más alto de Fibrinógeno se hallaba al cabo de 7 días tras el trauma térmico, este ascenso también se observó en la publicación de Van Haren<sup>30</sup>.

Un estudio realizado por Martini<sup>29</sup> en que se administraban isótopos para medir la síntesis y degradación del fibrinógeno en 10 PGQ en el día 18±5 tras la quemadura, se halló un nivel de fibrinógeno 2.5 veces por encima del grupo control, una síntesis de fibrinógeno 4 veces por encima de la normal y una degradación 2 veces por encima, con una lisis del coágulo a 60 minutos medido mediante TEG por encima de lo normal.

### Plaquetas

Con respecto al número de plaquetas, Schaden<sup>24</sup> describió un descenso significativo a las 24 horas que se mantenía a las 48 horas, datos que concuerdan con los de Lu<sup>31</sup> que mostraban un descenso los dos primeros días que prácticamente volvía a su basal el día 7.

Wiegele<sup>28</sup> describió en una muestra de 20 PGQ un recuento plaquetar dentro de los rangos de normalidad en las dos primeras semanas, pero alrededor del día 18, Martini<sup>29</sup> describió un ascenso multiplicando las plaquetas por 1.8 con respecto a los controles.

Encontramos dos estudios<sup>32,33</sup> que describían la activación plaquetar en el paciente quemado. El primero de ellos<sup>32</sup> realizó un conteo plaquetar y un examen *Multiplate*® en el momento del ingreso y no encontró diferencias en cuanto a la cantidad de plaquetas, sin embargo sí que halló menor activación plaquetar con respecto al grupo control. El segundo<sup>33</sup> realizó determinaciones de PFA-100 en varios momentos durante los primeros

24 días. En este estudio las plaquetas fueron funcionales en todo momento y aunque no presentaron una clara activación ni apoptosis, hubo un descenso inicial (días 3-4) seguido de un aumento significativo en los días 12-16.

De acuerdo con todo esto, las plaquetas experimentan un descenso inicial que se normaliza hacia la semana con una trombocitosis entre la segunda y tercera semanas.

#### Técnicas viscoelásticas

Con respecto a las técnicas viscoelásticas se incluyeron 5 estudios realizados con TEG<sup>29,30,32-34</sup> y 3 con ROTEM<sup>24,28,35</sup>.

En los estudios realizados con TEG<sup>29,30,32-34</sup>, Wade<sup>32</sup> describió un estado de hipercogulabilidad al ingreso basada en la reducción de los valores *ACT*, *SP* y *R-value* con un aumento del *α-angle*, mientras de Huzar<sup>34</sup> mostraba un 60% de pacientes hipercogulables, un 24% hipocogulables y un 16% en rangos de normalidad.

Van Haren<sup>30</sup> describió parámetros de TEG normales al ingreso, que pasaron a mostrar una hipercogulabilidad al cabo de una semana con un descenso de los parámetros *R* y *K* y un aumento del *MA* y *α-angle*.

El día 18±5, Martini<sup>29</sup> halló un aumento de la velocidad de formación del coágulo así como de su dureza, pero también de la fibrinólisis al compararlos con un grupo control.

Marck<sup>33</sup> realizó un estudio en 6 pacientes durante 24 días en que mostró un tiempo de inicio del coágulo acortado en todo el estudio y un *K-time* y *α-angle* inicialmente normales, pero que aumentaron durante el estudio reflejando una formación del coágulo más rápida.

De los estudios realizados con ROTEM<sup>24,28,35</sup>, el primero de ellos publicado por Schaden<sup>24</sup>, durante las primeras 48 horas tras el trauma térmico en 20 PGQ mostró un aumento de los niveles de fibrinógeno (FIBTEM) a las 48h; mientras que el resto de los valores permanecieron en rangos de normalidad.

Posteriormente, el estudio de Wiegele<sup>28</sup>, que se extendía durante 7 días, mostró un aumento del 20% en la firmeza del coágulo y del 15% *α-angle* desde el basal mientras que no hubo cambios en el tiempo de formación del coágulo.

En el último de los estudios<sup>35</sup>, se compara la transfusión guiada por ROTEM o basada en la experiencia de los clínicos durante la escisión quirúrgica de las quemaduras, mostrando un ahorro de los productos sanguíneos siguiendo el algoritmo basado en ROTEM. No se halló hiperfibrinólisis en el momento quirúrgico.

Tampoco se halló aumento de la fibrinólisis mediante TEG durante los 20-24 días post trauma térmico en el estudio de Marck<sup>33</sup>.

Basándonos en la evidencia publicada, parece que los resultados de las técnicas viscoelásticas podrían ser normales o hallar una disminución de los tiempos de formación del coágulo al ingreso, con un aumento de la cantidad de fibrinógeno a partir de las 48

horas y un estado más hipercoagulable hacia la semana del trauma térmico sin que se observe un patrón de hiperfibrinólisis.

### Test de Generación de Trombina

El estudio de Wade<sup>32</sup> que medía la generación de trombina al ingreso de los pacientes, describe un retraso en el inicio de la formación del coágulo pero con un aumento de la tasa y pico de formación de la misma. Mientras que el de Wiegele<sup>28</sup> que evalúa 20 pacientes durante 2 semanas, describe un estado procoagulante con aumento de la velocidad de formación y cantidad, con un pico máximo a la semana y que se normaliza en la segunda semana.

### Factores de coagulación: II, V, VII, VIII, IX, X, XI y Von Willebrand

Solo dos artículos<sup>27,36</sup> hasta el momento, han medido niveles de factores de coagulación en el PGQ con una muestra muy reducida, pero ambos coinciden en hallar una elevación de los factores VIII y IX al ingreso con unos niveles de FV y FVII dentro de los rangos de normalidad. Bravo<sup>36</sup> describe unos niveles de FII y FX por debajo de lo normal, aunque Tejiram<sup>27</sup> solo halla alguna alteración del FII, FX y FXI en uno o dos pacientes al ingreso. En el estudio de Tejiram<sup>27</sup> que se extiende durante 96 horas el FVII permanece en todo momento en rangos de normalidad, mientras que el FVIII y el FIX se encuentran altos o en el límite alto de la normalidad, siendo el punto más bajo del FVIII a las 24 horas. Los pacientes que presentaron niveles de FVIII más altos al ingreso fueron los que fallecieron<sup>27</sup>.

Además de los factores de coagulación medidos en estos dos estudios<sup>27,36</sup>, el estudio de Van Haren<sup>30</sup> midió los niveles de Factor Von Willebrand (FvW) tanto al ingreso como a la semana y en ambos casos se encontró elevado.

Los factores XII y XIII no han sido estudiados hasta el momento en el PGQ.

### Inhibidores de la coagulación: Proteína C (PC), Proteína S (PS), Trombomodulina, Antitrombina (AT) y el Inhibidor de la Vía del Factor Tisular (TFPI)

Los niveles de PC se hallan inicialmente bajos o en el límite bajo de la normalidad<sup>22,27,30,36,37</sup>. Estos niveles se mantienen bajos durante las primeras 96h<sup>27</sup> y en el estudio de Lang<sup>37</sup> vemos como aumentan hasta el día 6 en que se estabilizan, permaneciendo así hasta los 21 días. En el estudio de Van Haren<sup>30</sup> se observan niveles bajos de PS y AT al ingreso y en el límite bajo de la normalidad de PC, pero los 3 están en rango de normalidad a la semana.

Lavrentieva<sup>22</sup>, que halló inicialmente bajos los niveles tanto de PC como de PS y AT, observó que mejoraban rápido en los supervivientes (5 días para AT y PC y 7 para PS) mientras que permanecían bajos en los no supervivientes.

El estudio de Bravo<sup>36</sup> también halló niveles más bajos de PC, AT y TFPI al ingreso de sus pacientes comparado con los sanos, y en los supervivientes se halló una PC al ingreso significativamente más alta y una TFPI a las 48h más bajo. Sin embargo, Tejiram<sup>27</sup> encontró también niveles bajos o en el límite bajo de la normalidad para PC y AT pero el

TFPI estaba en los límites de la normalidad, estos factores se mantuvieron así durante las 96h de estudio.

Según Aoki<sup>38</sup>, los niveles de AT3 inicialmente bajos alcanzaron su mínimo a las 24h aumentando hasta el día 5; a partir de ese momento se observan niveles ligeramente bajos o en el límite bajo de la normalidad. La trombomodulina que se encuentra normal inicialmente (12-24h) alcanza niveles por encima de los normales a partir de las horas y el máximo descrito hasta el momento se halló a los 7 días, cuando el estudio finalizó.

Por lo tanto, desde el ingreso del PGQ vemos un aumento de la formación de trombina y fibrina junto con una activación de la fibrinólisis.

Marcadores de la formación del coagulo y la fibrinólisis: Monómeros de fibrina, complejo Trombina-Antitrombina (TAT), complejo Plasmina-Antiplasmina (PAP), Activador tisular de la Plasminogeno (t-PA), Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), complejo t-PA-PAI-1, Fragmento de Protrombina 1.2 (F1.2) y Dímero-D (DD)

Los monómeros de fibrina se muestran elevados en el ingreso y se mantienen elevados sobre todo en los pacientes que fallecen siendo los niveles más altos en los pacientes de mayor gravedad<sup>36</sup>.

TAT se eleva desde el ingreso y permanece elevado durante los 7 primeros días tras la quemadura siendo el pico más alto a las 24 horas y descendiendo posteriormente hasta normalizarse el día 7<sup>22,38</sup>.

El t-PA se halla elevado a las 12 horas con un pico a las 24 horas tras lo cual presenta un descenso significativo normalizándose el día 7, mientras que el PAI-1 elevado durante los 7 primeros días presenta su pico de activación de manera más temprana, a las 12h decreciendo posteriormente<sup>22,38</sup>. El complejo t-PA-PAI-1 elevado durante los 7 primeros días se comporta de manera similar al t-PA con un pico a las 24 horas y un posterior descenso<sup>38</sup>.

Con respecto al PAP, Tejiram<sup>27</sup> lo halló aumentado al ingreso y hasta las 24 horas con un descenso significativo posterior en los pacientes que fallecieron, mientras que Lavrentieva<sup>22</sup> lo encontró en rangos de normalidad durante los primeros 7 días y sin diferencias significativas entre los que fallecieron y los que sobrevivieron, y Aoki lo encontró elevado a las 12h con un pico a las 24h seguido de un descenso y posterior crecimiento en los días 5-7.

El DD se encuentra elevado durante los 7 primeros días<sup>22,30,36</sup>, de igual manera que el F1.2<sup>22,30</sup>. De hecho, en el artículo de Lipovy<sup>39</sup> el DD se encontró elevado hasta el momento del alta.

Tabla 3. Estudios publicados sobre la coagulación en el PGQ

Article	Type of study	Patients	N	Objective	Coagulation test analysed	Results	Comments
<b>Geng<sup>17</sup></b> 2020	Retrospective Observational	Adult Burns TBSA≥50% admitted to the burn centres of two hospitals within 10 hours postburn injury	129	Explore incidence of ABIC in patients with severe burns and its relationship with their survival and clinical significance	INR aPTT	ABIC was significantly associated with the total burn area, lactic acid levels upon admission, and postburn admission interval, but not with the prehospital fluid replacement volume. Approximately 30% of patients with severe burns developed ABIC within 10 hours postburn, and this condition strongly predicts 4-week mortality	ABIC was defined as INR>1.2 or aPTT> 45 seconds
<b>Martini<sup>29</sup></b> 2020	Prospective Observational Case control	Burns: TBSA ≥20% and age 18-65 years  Healthy Group: healthy volunteers	20  10 Burn patients  10 Healthy patients	To investigate changes in plasma fibrinogen metabolism and changes in coagulation in severely burned adults	Fibrinogen Fibrinogen synthesis Fibrinogen breakdown D-dimer Platelets PT aPTT TEG	Fibrinogen breakdown was elevated in the burn group and fibrinogen synthesis was further enhanced in the burn group. Clotting speed (TEG-alpha) and clot strength (TEG-MA) were increased in the burn group. Fibrinolysis of TEG-LY60 was accelerated in the burn group and so was the increase in D-dimer level in the burn group	Small Sample Fibrinogen metabolism was based on the infusion of 2 isotopes.
<b>Lang<sup>37</sup></b> 2019	Single-Centre Prospective Observational Cohort-Study	Burns >18 years  TBSA 10-80% with some area of the burn as partial thickness	86	To assess the potential role of Protein C as a biomarker of burns severity	Protein C	On admission, the mean protein C level for burn patients was 76 ± 21% with a range of 34-130% compared to the normal range of 70-180%. Patients with large or deep burns or who did not survive admission had the lowest levels of protein C on admission.	They Assumed the cohort had normal levels of protein C before injury
<b>Bravo<sup>36</sup></b> 2019	Prospective Observational	Burns TBSA ≥10% arriving at burn centre within 4 hours of injury	9	To study the FXa dynamics underlying tissue factor-initiated thrombin generation	Factor II Factor V Factor VII Factor VIII Factor IX Factor X TFPI AT Protein C	The concentration of FX, FII, TFPI, AT and PC was lower; FIX and FVIII were increased at the admission.  At 48h TFPI was lower in survivors	Small sample Computational Model to analyse FXa
<b>Wiegele<sup>28</sup></b> 2018	Prospective Observational	Burns ≥18 years TBSA≥ 20% Burn depth IIb-III  Control: patients scheduled for elective surgery	20 Burn patients  19 Control	To prospectively describe changes in thrombin generation after severe thermal injury	PT aPTT Fibrinogen Platelets AT ROTEM Thrombin Generation	Thrombin generation parameters showed a change towards a procoagulatory state during the first two weeks after severe burn injury. Thrombelastometry results showed a similar shift towards a procoagulatory state (α-angle and	Sample size. Possible interaction of low molecular weight heparin

						MCF) Prothrombin time, aPTT and platelet count remained within their reference ranges	
<b>Marck<sup>33</sup></b> 2018	Prospective Observational	Burns TBSA $\geq$ 15%	6	To investigate if the function, activation and growth factor content of platelets of burn patients are affected and how this evolves in time post burn injury.	PT aPTT Fibrinogen Platelets TEG PFA-100 Platelet activation parameters and growth factors	TEG showed procoagulant changes  PFA.100 was in the normal range.  CD62P and CD63 and annexin-V showed no clear activation or apoptosis of the platelets  Growth factor content followed the same course as the platelet count, reflecting a constant growth factor relative to platelets	Really small sample  TBSA variability 15-91%  Not take into account surgeries or fluids
<b>Huzar<sup>34</sup></b> 2018	Retrospective Observational	$\geq$ 18 years $\geq$ 15%TBSA	65	To evaluate the use of TEG describing the coagulation status of burn patients at admission and to assess whether TEG values predict resuscitation volumes and outcomes	PT aPTT TEG	60% of the patients were hypercoagulable on admission, 24% were hypocoagulable.  TEG values predicted an increase in 24-hour resuscitation volumes, as well as plasma and platelet transfusions  $\alpha$ -angle <60 predicted in-hospital mortality	Retrospective database study with loss of some data. TEG only at admission
<b>Wade<sup>32</sup></b> 2016	Prospective Observational	Polytraumatized patients $\geq$ 18 years	282 242 trauma patients 40 burn patients 27 controls	To determine the haemostatic potential of patients with burns upon admission to emergency department and contrast their condition with healthy controls and trauma patients	Platelets Platelet activation TEG Thrombin generation	Upon admission compared to controls, subjects with burns or trauma were more hyper-coagulable based on TEG and thrombin generation. No differences between trauma and burns.  Platelet function demonstrated significant reductions compared to controls in activation.	Small number of major burn patients (20) compared to total patients
<b>Tejiram<sup>27</sup></b> 2016	Prospective Observational	Burn patients $\geq$ 18 years TBSA $\geq$ 25%	9	To identify real-time changes in coagulation after burn injury not indicated by INR or PTT alone.	INR PTT Factor II Factor V Factor VII Factor VIII Factor IX Factor X Factor XI	All patients had normal coagulation studies (INR <1.5, PTT <45 s) within 24 h after admission, and only 2 were abnormal afterwards  An increase in factor VIII and IX activity was identified in seven patients upon admission	Pilot study with a very small sample  Samples were obtained at the discretion of the responsible medical team. Not daily, compared to standardized blood draws.

					AT Protein C PAP D-dimer Fibrin monomers TFPI	A decrease in AT and PC activity was observed in all patients  Concentrations of PAP, DD and fibrin monomer increased throughout hospitalization	It does not specify fluid management, interventions, etc. coagulation behaviour in the context of clinical management.
<b>Sherren<sup>19</sup></b> 2014	Retrospective Observational	Burn patients TBSA ≥30% All ages	117	To identify the incidence of the lethal triad in major burns and describe demographics and outcomes	INR	15/117 fulfilled the criteria for lethal triad on admission  Lethal triad was associated with increased mortality but with logistic regression adjustments for ABSI was not shown a predictor of mortality	Retrospective database study with loss of s28 patients. Coagulopathy was defined as INR>1.2
<b>Van Haren<sup>30</sup></b> 2013	Prospective Observational	Burn patients ≥18 years TBSA ≥15% Admitted in ICU	24	To test the hypothesis that burn patients are hypercoagulable at admission and/or during recovery	PT INR aPTT Fibrinogen Platelets TEG Factor vW AT III Protein C Protein S D-dimer	There were no significant differences in TEG or coagulation assays between patients with thermal and electrical injury. 16 patients had repeated samples after 1 week Repeated TEG was more hypercoagulable Fibrinogen PC PS and AT III were also increased.	All laboratory test (except TEG) were made with frozen samples  The patient population is heterogeneous and includes patients with thermal and electrical burns; however, there were no differences in TEG values between these two burn mechanisms..
<b>Lu<sup>31</sup></b> 2013	Retrospective Observational Cohort Study	Burn patients ≥18years TBSA≥15%	102	To evaluate whether a coagulopathy analogous to ATC exist after major burn injury.	INR aPTT Platelets	There were no alterations in the coagulation tests on admission suggesting ATC  The haematological profile on admission is not influenced by the severity of the burns, except for the INR, which is prolonged as the time elapsed since the injury increases.	Fluid therapy was not registered
<b>Sherren<sup>20</sup></b> 2013	Retrospective Observational	Burn patients TBSA≥30% All ages	117	To identify a clinically significant early ABIC and any association with ABSI, fluid administration and mortality	PT aPTT	On admission 39.3% of the patients met the criteria of coagulopathy  The presence of a coagulopathy was associated with a statistically significant increase in TBSA burn, inhalational injuries, incidence of full thickness burns and ABSI  Patients with a coagulopathy on admission had a statistically significantly lower base deficit and higher lactate  An earlier coagulopathy was a predictor of 28-day mortality	Retrospective study with 28 patients excluded for data loss  ABIC defined as PT >14.6s or aPTT>45s

<b>Schaden<sup>35</sup></b> 2012	Prospective, randomized, controlled, single-centre study.	Patients undergoing surgical excision of burn wounds	30 14 ROTEM 16 Control	To evaluate the transfusion of blood products in debridement surgery after applying a management algorithm based on ROTEM vs Standard care	ROTEM	The cumulative use of allogeneic blood products was significant high in control group  Hypofibrinogenemia and hyperfibrinolysis are not significant mechanisms of bleeding on burn wound excision	Blood loss during and after surgery was not measured.  Subjects were observed only until the first postoperative morning
<b>Mitra<sup>21</sup></b> 2012	Retrospective Observational	Burn patients TBSA≥20	99	Review the incidence of acute coagulopathy post major burns, potential contributing factors associated with this coagulopathy and outcome of patients who developed early coagulopathy	INR aPTT	Only three patients presented coagulopathy on admission  37% developed early onset coagulopathy  There was only one patient diagnosed with DIC in the first 24 h  Independent predictors of early onset coagulopathy were %TBSA, fluid administration rate in 24h and inhalational injury	Underpowered to detect a difference in its outcome measures, with a relatively large proportion of patients with missing data contributing
<b>Schaden<sup>24</sup></b> 2010	Prospective Observational	Burn patients TBSA >15% Burn-depth IIb-III Admitted to the ICU within 12 h after trauma	20	To test the hypothesis that in patients with severe burns fibrinogen function changes over time	PT aPTT Fibrinogen Platelets ROTEM	Mean FIBTEM MCF was within the reference range until 24 h after trauma but increased significantly 48 h after trauma  Fibrinogen levels remained within the normal range until 24 h after trauma and increased significantly after 48 h.  PT and platelet count were significantly decreased below the normal range after 24 h and remained low until the end of the study period. Mean aPTT was significantly prolonged above the reference range from 12 h after trauma	Measurements only performed in the first 48 h after trauma
<b>Lavrentieva<sup>22</sup></b> 2008	Prospective Observational	Burn patients >25% TBSA  Exclusion included: IQ within 7d; infectious complications	45 patients 30 survivors  15 Non Survivors	To evaluate early activation of coagulation and fibrinolysis and analyse correlation between coagulation alts and prognosis	INR PTT Fibrinogen Platelets D-dimer PAP TAT PAI-1 t-PA	On admission all patients had severe acquired deficiency of AT, PC and PS. Survivors incremented levels early.  t-PA decreased on day 5 in survivors  TAT first increased, then decreased and was lower in survivors	The exclusion of patients who develop infection could be a bias

					F1.2 AT PC Free PS	PAP was within normal range D-Dimer and PF1.2 was high in all patients  None of the coagulation markers on admission was associated with 28d mortality.	
<b>Lipovy</b> <sup>39</sup> Acta Chir Plas 2008	Prospective Observational	Burn patients	36 12 patients with major burns admitted in ICU 24 burns admitted into standard department	To apply results of the haemocoagulation parameters to the DIC score system	D-dimer	On the 12 ICU patients D-dimer was elevated on admission the 5 <sup>th</sup> day, the day after autotransplantation and the day of discharge	Only 12 patients with major burns were evaluated
<b>Aoki</b> <sup>38</sup> Burns 2001	Prospective Observational	Burn patients TBSA 49.3 ±17.6%	15	To clarify the role of PAI-1 in postburn hypercoagulation	TAT t-PA PAI-1 t-PA-PAI-1 complex PAP Thrombomodulin AT III	t-PA and free PAI-1 increased significantly in the immediate postburn period  The ratio t-PAI-PAI-1 complex / free PAI-1 decreased throughout the 7 postburn days  Postburn hypocoagulability is associated with secondary hyperfibrinolysis  No significant of fibrinolytic and coagulation parameters between patients who survived and who died	Small sample Viscoelastic techniques and coagulation parameters would help to interpret the results in a more global view.

TBSA (Total Body Surface Area), INR (International Normalized Ratio), aPTT (Thromboplastin time), ABIC (Acute Burn-Induced Coagulopathy), PT (Prothrombin time), FII (Factor II), FV (Factor V), FVII (Factor VII), FVIII (Factor VIII), FIX (Factor IX), FX (Factor X), FXI (Factor XI), FvW (Factor Von Willebrand), PC (Protein C), PS (Protein S), AT (antithrombin), TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor), TAT (Thrombin-Antithrombin complex), PAP (Plasmin-Antiplasmin complex), t-PA (tissue Plasminogen Activator), PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor 1), DD (D-Dimer) and F1.2 (Prothrombin Fragment 1.2)

Tabla 4. Evolución de la coagulación del PGQ en el tiempo

	Admission	6h	12h	24h	48h	3 days	4 days	5 days	6 days	1 week	2 weeks	3 weeks
PTTr	N / ↑		N	N / ↑	N / ↑					N	N	N
aPTTr	N / ↑		N / ↑	N / ↑	N / ↑					N	N	N
Fibrinogen	N (↑)		N	N / ↑	N / ↑	↑				↑	↑	↑
Platelets	N		N / ↓	N / ↓	N / ↓					N	N / ↑	↑
Viscoelastic techniques	N (HIPER> HIPO) Clot formation accelerated		N	N	N FIBTEM Rapid Clot Formation	N / HIPER				N / HIPER ↑MCF	N / HIPER ↑MCF	HIPER
Thrombin Generation	Start delay ↑formation and peak									HIPER (Peak from admission)	N	HIPER
Factor II	N / ↓											
Factor V	N											
Factor VII	N	N	N	N	N	N	N					
Factor VIII	↑	↑	↑	N / ↑	N / ↑	N / ↑	↑					
Factor vW	↑									↑		
Factor IX	↑	↑	↑	N / ↑	N / ↑	N / ↑	↑					
Factor X	N / ↓											
Factor XI	N											
Protein C	N / ↓	N / ↓	N / ↓	N / ↓	N / ↓	N / ↓	N / ↓	N / ↓	N / ↓	N	N	N
Protein S	N / ↓			↓		↓		↓		N / ↓		
AT	N / ↓			↓		↓		↓		N / ↓		
Thrombomodulin			N	N	↑	N / ↑		↑		↑		
TFPI	N (lower than healthy)	N	N	N	N	N		N		N		
Fibrin monomers	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑					
TAT			↑	N / ↑	↑	↑		↑	↑	Significant decline		
PAP	↑		↑	N	↑	N / ↑	N / ↑	N / ↑		N / ↑		
t-PA			↑	↑	↑	↑		N / ↑		N / ↑		
PAI-1			↑	↑	↑	N / ↑ Decline in survivors		N / ↑ Decline in survivors		N / ↑ Decline in survivors		
t-PA-PAI-1 complex			↑	↑	↑	↑		↑		↑		
Fibrinolysis	N		N	N	N	N				N	N	N / ↑ (increased lysis but greater increase in formation)
D-dimer	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		↑		↑
F1.2				↑		↑		↑		↑		

PTTr (Prothrombin Time ratio), aPTTr (Thromboplastin Time ratio), AT (antithrombin), TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor), TAT (Thrombin-Antithrombin complex), PAP (Plasmin-Antiplasmin complex), t-PA (tissue Plasminogen Activator), PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor 1), F1.2 (Prothrombin Fragment 1.2)

Color code: **Hypercoagulant**, **Normal-Hypercoagulant**, **Normal (N)**, **Normal-Hypocoagulant**, **Hypocoagulant**

### 3.1.4. Discusión

A la hora de evaluar alteraciones de PT y aPTT conocidos como ABIC tampoco existen puntos de corte definidos<sup>17</sup>, este podría ser uno de los motivos por los que se encuentra disparidad entre los distintos estudios, aunque la mayoría de autores parecen estar de acuerdo en que esta entidad se ve más a las 24 horas del trauma térmico que en fases más iniciales<sup>21,24,26,27</sup>, lo cual la diferencia de la coagulopatía del paciente traumático<sup>25</sup>.

El alargamiento de los tiempos de tromboplastina y protrombina inicial, que podría deberse también a la reanimación agresiva con fluidos que sufre el paciente gran quemado en las primeras 24 horas<sup>21</sup>, no tiene por qué indicar necesariamente un estado de hipocoagulabilidad<sup>16</sup>, pero sí que parece verse asociado tanto con la severidad de las lesiones como con la mortalidad con la que los estudios de Sherren<sup>20</sup> y Geng<sup>17</sup> mostraron una *Odds Ratio* de 3.42 y 8.574 respectivamente.

En el momento de la admisión de estos pacientes destaca un aumento del FVIII, FIX y FvW<sup>27,30,36</sup>, que se corresponden con la fase de amplificación del modelo celular de la coagulación, probablemente debido a que cuando llegan los pacientes ya nos encontramos en este punto de la activación de la coagulación.

El factor VII, que debería ser el primero en reaccionar en la fase de iniciación al exponerse al Factor Tisular (TF), se halla en rangos de normalidad<sup>27,36</sup>, pero lo cierto es que de manera normal la mayor parte de este factor se encuentra en su forma inactiva, por lo que puede que no sea necesario un aumento de la concentración sino una mayor activación para iniciar la cascada de coagulación en el PGQ. Por otro lado, también podríamos encontrarnos la mayor parte de este Factor VII ya activado unido al TF.

Los factores II, V, VII y X y las Proteínas C y S, todos vitamina K dependientes, no han mostrado niveles por encima de lo normal, sino más bien una tendencia a los niveles infranormales<sup>22,27,36,37</sup>. Esto nos hace plantearnos la teoría de un déficit de síntesis de vitamina K, que además se correspondería con un alargamiento del PT descrito previamente<sup>21,24,26,27</sup>, o como decíamos inicialmente un consumo muy precoz de los factores implicados en la fase de iniciación de la cascada de coagulación.

Sorprende que pese a que parece haber una activación de la cascada de coagulación, esta no se autorregule con la AT, PC y PS, mecanismos compensatorios de anticoagulación que se encuentran normales o disminuidos<sup>22,27,36-38</sup>, lo que podría hacernos pensar que la activación inicial no es tanta como podría parecer.

Sin embargo, se produce una gran cantidad de fibrina, puesto que los monómeros de fibrina están por encima de los normales ya desde el inicio y en todo el tiempo estudiado<sup>36</sup>. También se observa una activación de la fibrinólisis, que se refleja en el aumento del PAP<sup>27</sup> y en los productos de degradación del fibrinógeno como el dímero D<sup>22,30,36,39</sup> y de la protrombina como el F1.2<sup>22,30</sup>.

Teniendo en cuenta lo anteriormente descrito, es posible que pese a tener unas pruebas básicas de coagulación inicialmente alteradas o normales, parece que la coagulación del PGQ se encuentra activada aunque puede que compensada o con una tendencia hacia el

estado hipercoagulable más que al hipocoagulable como muestran los estudios realizados con técnicas viscoelásticas<sup>24,28,30,32-34</sup>.

La tendencia a la hipercoagulabilidad en estos pacientes parece que va en aumento conforme pasan los días, puesto que a partir de las 24-48h empezamos a tener un aumento del fibrinógeno<sup>24</sup> y del TAT lo que denota una hiperproducción de trombina<sup>22,38</sup>.

Este estado hipercoagulable también se refleja en las técnicas viscoelásticas a partir de las 48-72h<sup>28,33</sup> y en el aumento de la trombomodulina<sup>38</sup> como mecanismo compensatorio, que además de inhibir la trombina por sí misma evitando así el paso de fibrinógeno a fibrina, debería activar la PC junto con la PS.

Sin embargo, los niveles de AT, PC y PS permanecen con una tendencia a estar bajos<sup>22,27,36-38</sup> y no es hasta los días 5-7 que vemos una normalización de estos niveles en los supervivientes<sup>22,38</sup>, lo cual coincide con un descenso del TAT también en estos pacientes<sup>22,38</sup>.

A la semana del trauma térmico se ha descrito el pico máximo de generación de trombina<sup>28</sup> y fibrinógeno<sup>28</sup>, un estado hacia la hipercoagulabilidad en las técnicas viscoelásticas<sup>28,30</sup> y las plaquetas que habían experimentado un descenso inicial se elevan hasta valores normales antes de generar la trombocitosis que veremos en las segunda y tercera semana<sup>26,28</sup>. Por todo ello, parece tener sentido que ante esta situación, aquellos pacientes en que las vías compensatorias empiezan a activarse disminuyendo así la formación de trombina, tengan un mejor pronóstico<sup>22</sup>.

Con respecto a la fibrinólisis, tan solo un estudio ha mostrado un patrón de hiperfibrinólisis con TEG que coincidía con una fibrinólisis duplicada, pero esto sucedió en pacientes en que la síntesis se hallaba cuadruplicada<sup>29</sup>, por lo que podríamos llegar a pensar que esta situación se encuentra compensada. En el resto de estudios observamos una lisis del coágulo dentro de los parámetros de normalidad<sup>24,33,35</sup>, esto podría llegar a sorprendernos, puesto que los datos indirectos de degradación del coágulo descritos anteriormente podrían hacernos sospechar una fibrinólisis aumentada; pero tal vez el hecho de que haya también un aumento de la producción, compense esta situación no llevando a nuestros pacientes a una situación de hiperfibrinólisis con repercusión sobre el coágulo.

Pese a que no existen guías para el manejo de las alteraciones de la coagulación en el PGQ, parece haber suficiente evidencia de que conforme avanzan los días tras el trauma térmico el paciente entra en un estado cada vez más hipercoagulable, y que la compensación de esta situación mejora la supervivencia, por lo que los esfuerzos terapéuticos deberían ir en esta dirección.

Aun así debemos tener en cuenta las limitaciones de esta revisión, puesto que los estudios publicados son pocos, con tamaños muestrales pequeños, muchos de ellos retrospectivos, con pacientes de características no homogéneas y diferentes tests realizados.

Debemos destacar que la mayor parte de los estudios evaluados realizan la primera determinación analítica al ingreso del paciente, sin embargo, el tiempo transcurrido hasta

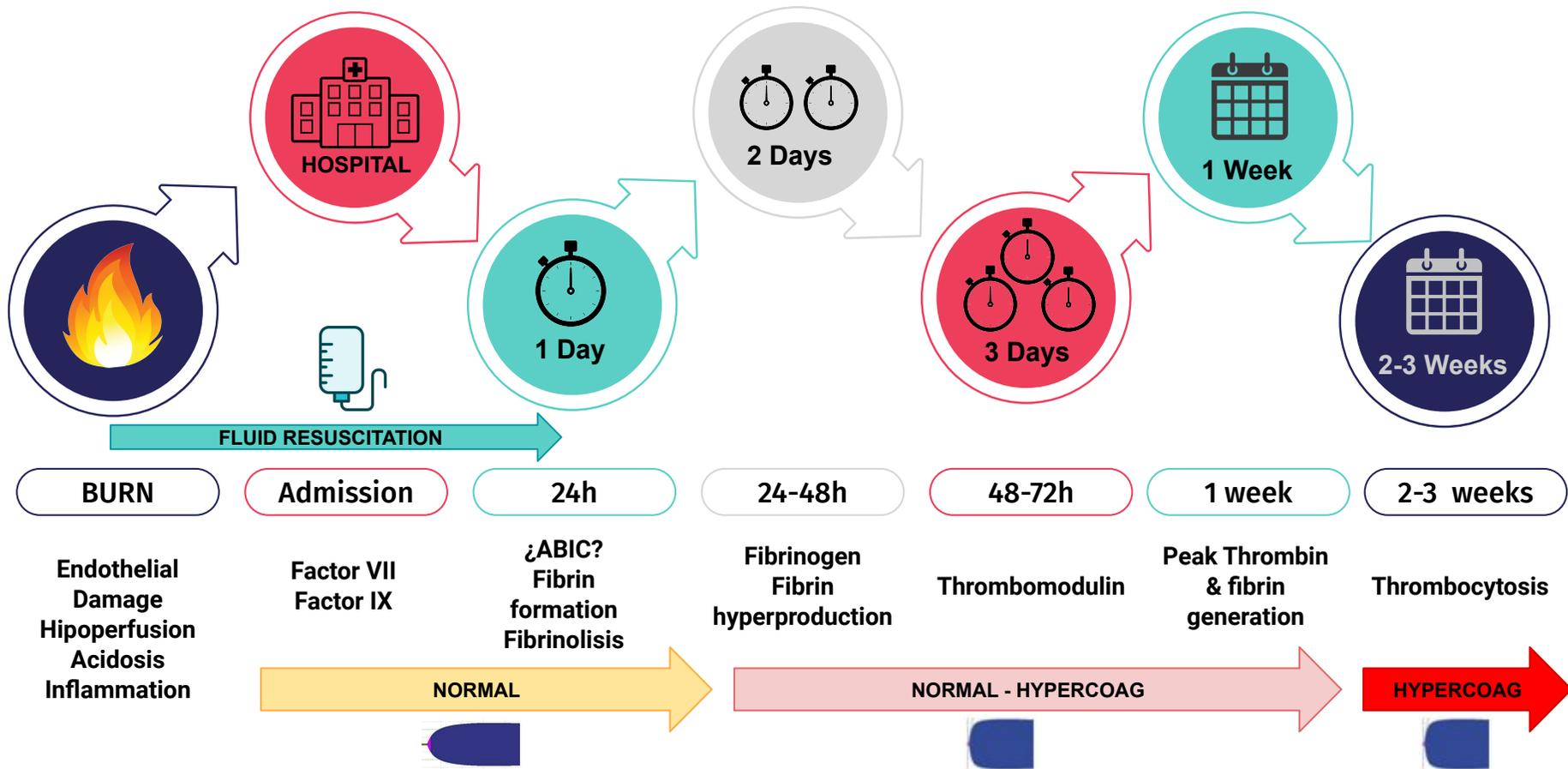
la admisión no está estipulado y es muy variable, por lo que los resultados en esta determinación pueden ser dispares debido a las horas transcurridas desde el trauma térmico.

Además, ninguno de los estudios realizados hasta el momento ha medido los niveles de FXIII, y ni las pruebas de coagulación básicas ni las técnicas viscoelásticas nos dan información sobre el paso final de la cascada de coagulación; por lo que a día de hoy seguimos sin saber si el PGQ es capaz de formar un coágulo estable en los días posteriores al trauma térmico.

Se precisan estudios prospectivos realizados en una muestra homogénea en que se estudien los factores de coagulación incluido el Factor XIII y las técnicas viscoelásticas para continuar esclareciendo las alteraciones de la coagulación del PGQ.

Figura 3. La coagulación en el PGQ. Resumen Visual

## Burns Coagulation



### 3.1.5. Conclusiones

Las alteraciones del PT y aPTT conocidas como ABIC no están claramente definidas, lo que podría justificar la disparidad de resultados entre los diferentes estudios. La mayoría de autores coinciden en que esta entidad es más frecuente a partir de las 24 horas del trauma térmico lo cual la diferencia de la coagulopatía del traumático.

Desde la admisión, el PGQ presenta elevación del FVIII, FIX y FvW, que se corresponden con la fase de amplificación del modelo celular de la coagulación, probablemente debido a que cuando llegan los pacientes ya nos encontramos en este punto de la activación de la coagulación.

Es posible que pese a tener unas pruebas básicas de coagulación inicialmente alteradas o normales, la coagulación del PGQ se encuentre activada con una tendencia hacia el estado hipercoagulable más que al hipocoagulable como muestran los estudios realizados con técnicas viscoelásticas.

Pese a ello, los mecanismos compensatorios de anticoagulación AT, PC y PS se encuentran normales o disminuidos y hasta las 48 horas no se detecta un aumento de la trombomodulina, lo que podría hacernos pensar que la activación inicial de la coagulación no es tanta como podría parecer.

Entre la semana y las dos semanas se observan aumentos de fibrinógeno, trombina y plaquetas con una tendencia hipercoagulable en las técnicas viscoelásticas y pese a que la fibrinólisis parece estar presente en todo momento, es poco probable observar una patrón de hiperfibrinólisis con afectación del coágulo.

Las alteraciones de PT y aPTT así como los niveles más altos de Factor VIII se han relacionado con la mortalidad, mientras que la normalización de los niveles de las vías compensatorias de anticoagulación AT, PC y PS es más rápida en los pacientes que sobreviven, por lo que las alteraciones de la coagulación sí que afectan al pronóstico de nuestros pacientes.

Se precisan estudios prospectivos que evalúen de manera global la coagulación del PGQ y que incluyan la medición de niveles del FXIII.

## 3.2. Nuestra aportación: Estudio Burn PT-aPTT . (En prensa)

### 3.2.1. Introducción

Dada la escasa cantidad de estudios publicados sobre la coagulopatía inicial del paciente gran quemado con una cantidad suficiente de pacientes y la controversia que suscita la disparidad entre los resultados de las técnicas viscoelásticas y los test de coagulación clásicos, decidimos realizar un estudio retrospectivo con nuestra muestra poblacional con el objetivo de valorar no solo la incidencia de ABIC en el PGQ en base a los PT y aPTT, que son aquellos a los que tienen acceso la mayor parte de hospitales, sino su implicación clínica. Además, se analizó la presencia de dicha alteración y su relación con la gravedad del paciente medida con el ABSI y con la mortalidad.

### 3.2.2. Material y métodos

#### **Pacientes**

Se incluyeron los pacientes quemados mayores de 18 años con una superficie corporal quemada mayor o igual al 20% que ingresaron en el periodo 1 Enero 2013 – 31 Diciembre 2019.

Criterios de exclusión: Pacientes que se trasladaron a otros centros antes de completarse el periodo de estudio, pacientes a los que no se les realizaron pruebas de coagulación en las 6 primeras horas tras el trauma térmico y a las 24 horas del ingreso, pacientes en tratamiento con anticoagulantes, con alteraciones de la coagulación conocidas previamente o que presentaron un politraumatismo asociado en los que la coagulopatía no sería la propia del quemado sino que se vería artefactada por la del politraumatismo.

#### **Diseño del estudio**

Se trata de un estudio observacional retrospectivo sobre las alteraciones de pruebas de coagulación básicas en la fase inicial del PGQ en el periodo 1 Enero 2013 – 31 Diciembre 2019, aprobado por el comité ético de HUVU con número de registro PR(ATR)367/2016.

Variables demográficas: Edad, género, ABSI, TBSA, inhalación de humos y quemaduras de tercer grado.

El resto de variables clínicas recogidas fueron: PTr o INR y aPTTr al ingreso (primeras 6 horas tras el trauma térmico) y a las 24 horas, días que tardó en corregirse la alteración de la coagulación, administración de hemocomponentes a causa de la coagulopatía (según la información presente en la historia clínica y laboratorio y datos obtenidos desde el registro del banco de sangre) o su tiempo equivalente en los pacientes que no presentaron alteración, persistencia de la ABIC el día de la intervención quirúrgica, mortalidad a los 28 días, mortalidad a los 90 días y causa de la muerte.

Se consideraron alteraciones de la coagulación valores por encima de 1.2 para el PTr o INR y aPTTr, de acuerdo con el límite alto de normalidad definido por el laboratorio del HUVH y en consonancia con la reciente definición de la coagulopatía aguda traumática (ATC) utilizada por *Davenport et al*<sup>40</sup>, mientras que la relevancia clínica se evaluó teniendo en cuenta si la alteración de la coagulación se corrigió por sí sola o si precisó de la administración de agentes protrombóticos (complejo protrombínico, fibrinógeno, ácido tranexámico u otros) o hemoderivados de acuerdo con el criterio del médico a cargo del paciente.

## **Recogida de datos**

Se accedió a la historia clínica a través de (*SAP Frond End*®) como sistema de información clínica donde se registran los datos clínicos de los pacientes. Se realizó una revisión estructurada del informe de ingreso, analíticas realizadas, registro del banco de sangre y cursos clínicos anotados para completar la base de datos.

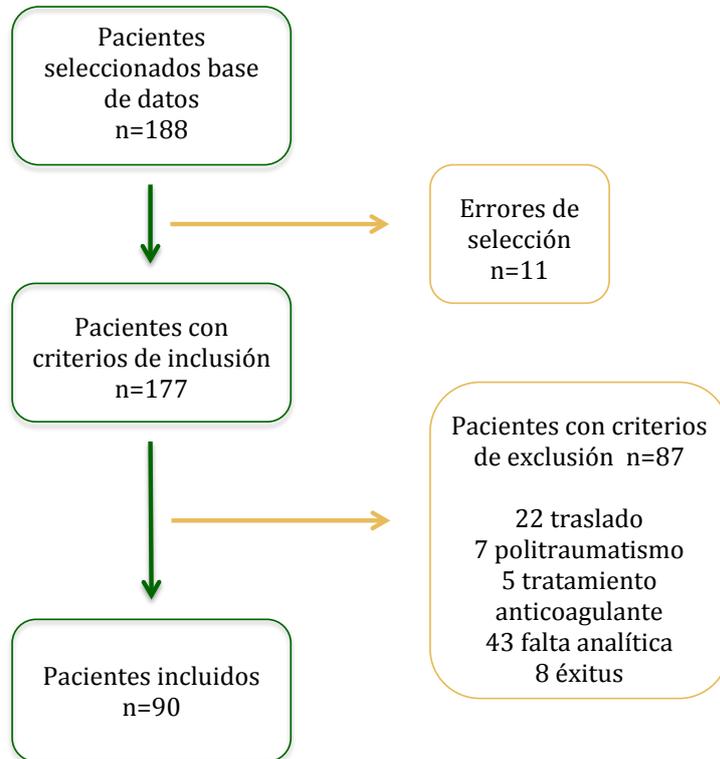
## **Análisis estadístico**

Para el análisis descriptivo de las variables cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes, mientras que para las variables cuantitativas medias (desviaciones típicas) y medianas (intervalo intercuartílico). Para comparar las variables cualitativas en función de las variables resultado (resolución, muerte a diferentes tiempos, etc) se empleó la prueba de *Chi-cuadrado* o *exacta de Fisher* y para comparar las variables cuantitativas en grupos se realizó la prueba *t de student* o la prueba no paramétrica de la *U-de Mann-Whiney* según la simetría de la variable a comparar. Para las variables ABSI y TBSA además se realizó una *curva de ROC* para hallar el punto con mejor sensibilidad y especificidad según *Youden*. No se pudo realizar análisis multivariante por falta de *n*.

### **3.2.3. Resultados**

Durante el periodo de estudio, un total de 188 pacientes se registraron en la base de datos con quemaduras mayores o iguales al 20% TBSA. De los 188 pacientes potenciales a estudio 1 estaba duplicado y 10 no cumplían los criterios de inclusión. De los 177 restantes, 87 presentaron algún criterio de exclusión (22 fueron trasladados sin completar el periodo de estudio, 7 presentaban traumatismos asociados, 5 estaban en tratamiento anticoagulante, en 43 no se obtuvieron todas las muestras analíticas y 8 fallecieron antes de realizarse las extracciones), por lo que finalmente 90 pacientes fueron incluidos en el estudio (Figura 4).

Figura 4. *Flow Chart* estudio Burn PT-aPTT



La media de edad de los pacientes fue de 50 años, el ABSI de 8 y el TBSA del 37.7% (Tabla 5). Un 27.8% de los pacientes fueron mujeres, un 43.3% sufrieron quemaduras de tercer grado y un 23.3% inhalación de humos.

Un 66.7% presentaron algún tipo de alteración de la coagulación según los parámetros definidos, un 14.4% fueron alteraciones del PT, un 5.6% del aPTT y en un 46.7% se alteraron los dos parámetros analíticos.

Al desglosar la coagulopatía según el tipo (alteración del PT, aPTT o ambas) se observó que en los pacientes con alteración del aPTT los ABSI son más altos, también los TBSA y se asocian más a inhalación de humos.

Tabla 5. Descriptivo de pacientes.

Variable		Alteración de la coagulación		Total	p-valor
		No	Sí		
Todos los casos <sup>1</sup>		30 (33.3%) [ 23.7; 44.1]	60 (66.7%) [ 55.9; 76.3]	90 (100%) [ 96.0;100.0]	.
Género <sup>2</sup>	Mujer	11 (36.7%) [ 19.9; 56.1]	14 (23.3%) [ 13.4; 36.0]	25 (27.8%) [ 18.9; 38.2]	0.1831 <sup>3</sup>
	Hombre	19 (63.3%) [ 43.9; 80.1]	46 (76.7%) [ 64.0; 86.6]	65 (72.2%) [ 61.8; 81.1]	
Edad <sup>3</sup>		30 <b>51.7</b> ( 20.3 ) [ 44.1; 59.3]	60 <b>49.1</b> ( 18.5 ) [ 44.4; 53.9]	90 <b>50.0</b> ( 19.1 ) [ 46.0; 54.0]	0.5447 0.5985 <sup>5</sup>
		<b>51.5</b> ( 39.0; 66.0 )	<b>50.0</b> ( 33.0; 61.0 )	<b>50.5</b> ( 35.0; 62.0 )	
Quemadura 3 grado <sup>2</sup>	No	22 (73.3%) [ 54.1; 87.7]	29 (48.3%) [ 35.2; 61.6]	51 (56.7%) [ 45.8; 67.1]	0.0241 <sup>3</sup>
	Sí	8 (26.7%) [ 12.3; 45.9]	31 (51.7%) [ 38.4; 64.8]	39 (43.3%) [ 32.9; 54.2]	
ABSI global <sup>3</sup>		30 <b>6.5</b> ( 1.6 ) [ 5.9; 7.1]	60 <b>8.8</b> ( 2.7 ) [ 8.1; 9.4]	90 <b>8.0</b> ( 2.6 ) [ 7.5; 8.6]	0.0001 0.0001 <sup>5</sup>
		<b>7.0</b> ( 5.0; 7.0 )	<b>8.5</b> ( 7.0; 11.0 )	<b>7.5</b> ( 6.0; 10.0 )	
ABSI estratificado <sup>2</sup>	2-3	0 (0%) [ 0.0; 11.6]	0 (0%) [ 0.0; 6.0]	0 (0%) [ 0.0; 4.0]	0.0009 <sup>3</sup>
	4-5	9 (30%) [ 14.7; 49.4]	9 (15%) [ 7.1; 26.6]	18 (20%) [ 12.3; 29.8]	
	6-7	15 (50%) [ 31.3; 68.7]	12 (20%) [ 10.8; 32.3]	27 (30%) [ 20.8; 40.6]	
	8-9	5 (16.7%) [ 5.6; 34.7]	15 (25%) [ 14.7; 37.9]	20 (22.2%) [ 14.1; 32.2]	
	10-11	1 (3.3%) [ 0.1; 17.2]	13 (21.7%) [ 12.1; 34.2]	14 (15.6%) [ 8.8; 24.7]	
	12+	0 (0%) [ 0.0; 11.6]	11 (18.3%) [ 9.5; 30.4]	11 (12.2%) [ 6.3; 20.8]	
TBSA global <sup>3</sup>		30 <b>23.9</b> ( 3.5 ) [ 22.5; 25.2]	60 <b>44.6</b> ( 20.7 ) [ 39.3; 50.0]	90 <b>37.7</b> ( 19.6 ) [ 33.6; 41.8]	0.0000 0.0000 <sup>5</sup>
		<b>23.5</b> ( 21.0;	<b>40.0</b> ( 27.9;	<b>30.0</b> ( 22.0; 45.0 )	

Variable		Alteración de la coagulación		Total	p-valor
		No	Sí		
		25.0 )	60.0 )		
TBSA estratificado <sup>2</sup>	<=30	29 (96.7%) [ 82.8; 99.9]	19 (31.7%) [ 20.3; 45.0]	48 (53.3%) [ 42.5; 63.9]	< 0.0001 <sup>3</sup>
	30-50	1 (3.3%) [ 0.1; 17.2]	21 (35%) [ 23.1; 48.4]	22 (24.4%) [ 16.0; 34.6]	
	50-65	0 (0%) [ 0.0; 11.6]	8 (13.3%) [ 5.9; 24.6]	8 (8.9%) [ 3.9; 16.8]	
	>65	0 (0%) [ 0.0; 11.6]	12 (20%) [ 10.8; 32.3]	12 (13.3%) [ 7.1; 22.1]	
Inhalación <sup>2</sup>	No	28 (93.3%) [ 77.9; 99.2]	41 (68.3%) [ 55.0; 79.7]	69 (76.7%) [ 66.6; 84.9]	0.0082 <sup>3</sup>
	Sí	2 (6.7%) [ 0.8; 22.1]	19 (31.7%) [ 20.3; 45.0]	21 (23.3%) [ 15.1; 33.4]	
Tipo Alteración coagulación <sup>2</sup>	PT	0 (0%) [ 0.0; 11.6]	13 (21.7%) [ 12.1; 34.2]	13 (14.4%) [ 7.9; 23.4]	.
	aPTT	0 (0%) [ 0.0; 11.6]	5 (8.3%) [ 2.8; 18.4]	5 (5.6%) [ 1.8; 12.5]	
	Ambas	0 (0%) [ 0.0; 11.6]	42 (70%) [ 56.8; 81.2]	42 (46.7%) [ 36.1; 57.5]	

Datos presentados como:

1: n (porcentaje fila) [Intervalo de Confianza al 95%]

2: n (porcentaje columna) [Intervalo de Confianza al 95%]

3: N

**Media Aritmética** (DE) [Intervalo de Confianza al 95%]

**Mediana** (P25;P75)

La alteración de la coagulación se relacionó de manera significativa con las quemaduras de tercer grado, el ABSI, TBSA y la inhalación de humos en un análisis univariante (Tabla 5) y de acuerdo con el análisis de las *curvas de ROC*, es más probable padecer coagulopatía con ABSI a partir de 8 y TBSA a partir del 32%.

Los pacientes con alteración de la coagulación precisaron transfusión de RBC en un 43,3% y FFP en un 13%, mientras que los que no presentaron alteración, a un 10% se le transfundieron RBC y ninguno precisó de FFP, siendo ambas diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a las plaquetas se transfundieron a un 11,7 % de los que presentaron alteración y un 0% de los que no la presentaron (p=0.0905). No se hallaron diferencias en el consumo de hemocomponentes y hemostáticos en función de si la alteración fue solo del PT, aPTT o de ambos (Tabla 5).

Se resolvieron un 86.7% de las alteraciones de la coagulación, el 100% de los que tenían alteración de PT, el 80% de los que tenían alteración del aPTT y el 83.3% de los que tenían alteración de ambas vías. La mediana de días que tardó en resolverse la alteración fue de 4 días para el PT, 4 para el aPTT y 5 para los que tenían alteración de ambas vías, con una mediana global de 5 días. (Tabla 6)

Tabla 6. Resolución de la alteración de la coagulación

Variable	Tipo Alteración coagulación			Total
	PT	aPTT	Ambas	
Días hasta la resolución de la coagulopatía	13 <b>8.7</b> (7.9) 4 (4; 10) 3/30	5 <b>4.8</b> (2.8) 4 (4; 7) 1/8	41 <b>6.5</b> (4.4) 5 (4; 7) 2/26	59 <b>6.8</b> (5.3) 5 (4; 8) 1/30

Datos presentados como:

N

Media Aritmética (DE)

Mediana (P25;P75)

Mínimo/Máximo

La mortalidad según el ABSI fue de un 0% para un ABSI de 4-5, 3.7% para 6-7, 55% para 8-9, 50% para 10-11 y 63.6% para  $\geq 12$ , por lo que en casi todos los rangos la mortalidad global fue menor a la esperada<sup>13</sup> dada la gravedad de los pacientes (Tabla 7). El 40.74% de los pacientes fallecieron por sepsis, el 25.92% de fracaso multiorgánico, el 18,51% de insuficiencia respiratoria, el 3,7% de problemas con la vía aérea y un 11,11% de otras causas.

Tabla 7. Comparativa ABSI

ABSI Score	Mortalidad Esperada	Nuestra Mortalidad
4-5	2%	0%
6-7	10-20%	3,7%
8-9	30-50%	55%
10-11	60-80%	50%
>12	>90%	63,6%

La mortalidad a los 28 días fue del 25% en los pacientes con alteración de la coagulación frente a un 6.7% en los que no la tuvieron y esta diferencia fue significativa ( $p=0.0362$ ). A los 90 días la mortalidad de los que presentaron alteración de la coagulación fue del 35% mientras que en el resto fue de un 16.7% con una  $p=0.0705$ . No hubo diferencias significativas entre los diferentes tipos de alteración. Tampoco se asoció el consumo de hemocomponentes y productos procoagulantes a una mayor mortalidad. Aquellos pacientes en que no se resolvió la alteración de la coagulación, tuvieron una mortalidad más alta a 28 días (87.5% frente a 15.4%,  $p=0.0362$ ) y a 90 días (87.5% frente a 26.9%,  $p=0.0705$ ). En algunos casos los pacientes entraron a quirófano con algún tipo de alteración de la coagulación persistente, pero esto no supuso un aumento de mortalidad. Los pacientes que no llegaron a intervenir y que presentaban coagulopatía persistente habían fallecido todos a los 28 días.

Tabla 8. Transfusión y Mortalidad

Variable		Alteración de la coagulación		Total	p-value
		No	Sí		
Mortalidad 28 días muerte	No	28 (93.3%) [ 77.9; 99.2]	45 (75%) [ 62.1; 85.3]	73 (81.1%) [ 71.5; 88.6]	0.0362 <sup>3</sup>
	Sí	2 (6.7%) [ 0.8; 22.1]	15 (25%) [ 14.7; 37.9]	17 (18.9%) [ 11.4; 28.5]	
Mortalidad 90 días	No	25 (83.3%) [ 65.3; 94.4]	39 (65%) [ 51.6; 76.9]	64 (71.1%) [ 60.6; 80.2]	0.0705 <sup>3</sup>
	Sí	5 (16.7%) [ 5.6; 34.7]	21 (35%) [ 23.1; 48.4]	26 (28.9%) [ 19.8; 39.4]	
RBC	No	30 (100%) [ 88.4; 100.0]	34 (56.7%) [ 43.2; 69.4]	64 (71.1%) [ 60.6; 80.2]	< 0.0001 <sup>3</sup>
	Sí	0 (0%) [ 0.0; 11.6]	26 (43.3%) [ 30.6; 56.8]	26 (28.9%) [ 19.8; 39.4]	
FFP	No	30 (100%) [ 88.4; 100.0]	47 (78.3%) [ 65.8; 87.9]	77 (85.6%) [ 76.6; 92.1]	0.0058 <sup>3</sup>
	Sí	0 (0%) [ 0.0; 11.6]	13 (21.7%) [ 12.1; 34.2]	13 (14.4%) [ 7.9; 23.4]	
Plaquetas <sup>3</sup>	No	30 (100%) [ 88.4; 100.0]	53 (88.3%) [ 77.4; 95.2]	83 (92.2%) [ 84.6; 96.8]	0.0905 <sup>3</sup>
	Sí	0 (0%) [ 0.0; 11.6]	7 (11.7%) [ 4.8; 22.6]	7 (7.8%) [ 3.2; 15.4]	
	Sí	0 (0%) [ 0.0; 11.6]	2 (3.3%) [ 0.4; 11.5]	2 (2.2%) [ 0.3; 7.8]	

Datos presentados como: n (porcentaje columna) [Intervalo de Confianza al 95%]

### 3.2.4. Discusión

En nuestro estudio la incidencia de alteración de la coagulación en el paciente gran quemado fue del 66.7%. Esta incidencia es superior a las descritas en los estudios previos<sup>20,21,26</sup>. El estudio de Lu<sup>31</sup> no describió ABIC en su muestra y Sherren<sup>20</sup> y Mitra<sup>21</sup> registraron una incidencia del 39% y 37% respectivamente. Esta diferencia entre estudios podría deberse a los parámetros con los que se definió la alteración de la coagulación, puesto que nuestros criterios fueron más inclusivos que los de Sherren<sup>20</sup> (INR>1.2, aPTT>45s), Mitra<sup>21</sup> (INR >1.5 aPTT >60s) y Lu<sup>31</sup>(INR>1.3, aPTT>1.5) así como una mayor gravedad de los pacientes en nuestra muestra.

También comprobamos que la alteración de la coagulación aparece de manera más frecuente en los pacientes de mayor gravedad, al igual que en los estudios de Mitra<sup>21</sup> y Sherren<sup>20</sup>, siendo aún mayor cuando se altera la vía intrínseca de la coagulación (aPTT), por lo que más que un marcador de coagulopatía tal y como lo conocemos, esta alteración analítica podría servir como marcador de gravedad; dado que tanto en este estudio como en otros<sup>20,21</sup> se relaciona con el pronóstico. De hecho, los pacientes que presentaron alteración de la coagulación consumieron más hemocomponentes y tuvieron una tasa más alta de mortalidad a 28 y 90 días; aunque la diferencia solo fue significativa a los 28 días. A los 90 días se vio una clara tendencia que pudiera haber sido significativa si la *n* hubiera sido mayor.

Cabe destacar que en nuestro estudio, la mayoría de las alteraciones de la coagulación se resolvieron en menos de una semana (4-5 días de mediana). El porcentaje que precisó transfusión de FFP fue del 13% y la alteración se corrigió sin tratamiento en la mayor parte de los casos. Por ello, nos encontramos ante una discrepancia entre la descripción clásica de coagulopatía y la clínica del paciente.

Recientemente se han introducido las técnicas viscoelásticas como tests más globales a la hora de valorar las alteraciones de la coagulación. La alteración de la coagulación que describen las pruebas de laboratorio PT y aPTT tanto en este estudio como en otros<sup>20,21</sup> normalmente se interpretaría como que nos encontramos ante un paciente coagulopático y por tanto con tendencia a la hemorragia. Sin embargo, este estado no se refleja en los resultados de técnicas viscoelásticas<sup>18</sup> que en algunos casos el patrón que muestran es de hipercoagulabilidad<sup>24,32,41,42</sup>, lo cual nos hace plantearnos cómo deberían interpretarse estos datos.

El estudio de Park et al<sup>41</sup> postula que las pruebas viscoelásticas son superiores a las pruebas clásicas como las utilizadas en nuestro estudio con respecto a detección de hipercoagulabilidad, y que en un estudio en quemados y traumáticos estas mostraron hipercoagulabilidad con PT y aPTT prolongados.

Schaden<sup>24</sup> realizó un estudio en que los valores medios de PT, aPTT, y recuento plaquetario estaban alterados orientando hacia una ABIC, lo que podría dar lugar a una administración de FFP y concentrados de plaquetas, pero en ninguna de las determinaciones, los parámetros de tromboelastometría alcanzaron valores que indicaran terapia hemostática.

Van Haren<sup>42</sup> halló valores medios de tromboelastografía dentro de los límites normales en el momento de la admisión y signos de hipercoagulabilidad 1 semana más tarde, mientras que Wade<sup>32</sup> en el momento de la admisión, en comparación con los controles, halló estadios hipercoagulables según tromboelastografía y trombograma automatizado calibrado.

Tras la lectura de lo comentado, y teniendo en cuenta que esta alteración que, en muchos casos de nuestro estudio corrigió espontáneamente, nos parecería oportuno recomendar no realizar una corrección activa de estos parámetros con productos protrombóticos salvo que hubiera un sangrado activo o riesgo de sangrado.

Por otro lado, aquellos pacientes en los que los tiempos de PT y aPTT no se llegaron a corregir, tuvieron una tasa de mortalidad del 87,5%, significativamente más alta. Siendo incluso superior en aquellos que no llegaron a intervenir, probablemente por el estado crítico del paciente.

Los pacientes que fallecieron sin resolver la coagulopatía lo hicieron en los primeros 28 días de ingreso, por lo que la coagulopatía que no resuelve podría considerarse un factor de mal pronóstico. Teniendo en cuenta que la coagulopatía resuelve en una mediana de 4-5 días, en aquellos que continuaran presentándola más allá de este tiempo, podría considerarse un predictor de mal pronóstico temprano.

Algunos de los pacientes de este estudio se sometieron a intervención quirúrgica todavía con alteraciones de la coagulación persistentes, lo cual podría llegar a sorprender; lo cierto es que en este estudio se definió la alteración de coagulación de acuerdo estrictamente con los rangos de normalidad del laboratorio, pero las alteraciones leves no tienen por qué contraindicar la cirugía, sobre todo sopesando siempre el riesgo-beneficio de posponerla.

En 2011, Forster et al.<sup>13</sup> ya se plantearon la posibilidad de que el ABSI se hubiera quedado obsoleto tras más de 30 años utilizándose, y pese a que concluyeron que seguía siendo adecuado para la valoración de la gravedad y supervivencia de los pacientes quemados, la mortalidad de nuestra muestra fue en casi todos los casos menor a la esperada, probablemente esto se deba a la evolución de los tratamientos en estos pacientes, por lo que puede que este índice de gravedad deba ser reevaluado.

La complejidad de los procesos que intervienen en la coagulación e inflamación de estos pacientes, la más que probable destrucción del glicocalix por la administración masiva de fluidos<sup>43-46</sup> que favorecería una agregación celular<sup>44,47</sup> y los posibles consumos de los diferentes factores y cofactores se merecen un estudio que englobe todo esto para poder entender realmente si el paciente gran quemado se encuentra en estado de hiper o hipocoagulabilidad o incluso compensado a las 24 horas del trauma térmico. Lo que sí que podemos decir es que la alteración de las pruebas de coagulación básicas se relaciona con la gravedad de los pacientes y su pronóstico, y que en aquellos en que no se resuelve, teniendo en cuenta que en la mayoría lo hace en menos de una semana, empeora el pronóstico.

## **Limitaciones**

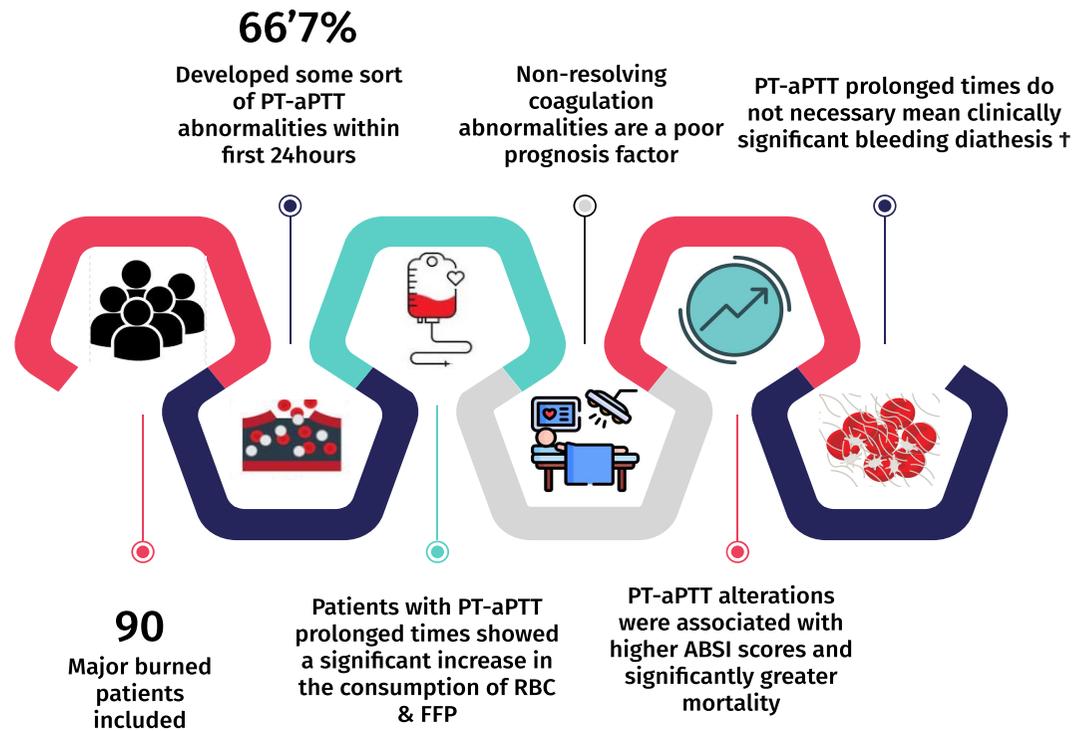
Según los datos facilitados al CSUR en nuestra unidad se reciben unos 60 pacientes considerados como grandes quemados al año, pero el CSUR define el paciente gran quemado como todo aquel que presenta una TBSA  $\geq 15\%$  y  $\geq 10\%$  en menores de 10 años y mayores de 65 años. Nuestros criterios de inclusión fueron más estrictos (mayores de 18 años y TBSA  $\geq 20\%$ ) y en los 6 años de periodo a estudio conseguimos identificar 187 pacientes potenciales para el estudio de los que finalmente solo se incluyeron 90. La  $n$  de nuestro estudio es una de nuestras limitaciones, ya que no nos permitió realizar un análisis multivariante. Además, cabe destacar que se trata de un estudio retrospectivo realizado mediante la explotación de una base de datos con las limitaciones de inclusión que ello supone.

El hecho de no disponer de otras pruebas de laboratorio como la trombina, el fibrinógeno de Claus, los métodos viscoelásticos o marcadores de inflamación, constituye otra de las limitaciones de este estudio, puesto que nos hubiera permitido obtener datos más globales de la ABIC y sus diferentes repercusiones clínicas, pero lamentablemente en aquel momento no se solicitaron estas mediciones, como sigue sucediendo a día de hoy en muchos otros centros en los que no están disponibles.

Tampoco se recogieron los fluidos administrados, por lo que cabe pensar que la coagulopatía por dilución podría haber sido una interferencia, aunque lo cierto es que la hemodilución en estos pacientes por administración agresiva de fluidos, también constituye una realidad que en ocasiones es difícil evitar en las primeras horas, puesto que prima la estabilidad del paciente por encima de la posible hemodilución y consiguiente coagulopatía asociada.

Figura 5. Burn PT-aPTT. Resumen Visual

## Coagulation abnormalities prevalence in major burned\* patients - A retrospective observational study



\* Major burns defined as total body surface injured >20%  
† Viscoelastic tests show procoagulant state in some cases

### 3.2.5. Conclusiones

Los pacientes más graves tienen mayor probabilidad de presentar una alteración de las pruebas clásicas de coagulación, especialmente si tienen un ABSI  $\geq 8$  y un TBSA  $\geq 32\%$ .

La alteración de la coagulación tiene repercusión sobre el consumo de hemocomponentes y la mortalidad. La coagulopatía que no resuelve puede considerarse un factor de mal pronóstico.

La alteración del PT y aPTT no significa necesariamente que el paciente esté coagulopático y debería tenerse en cuenta a la hora de administrar agentes protrombóticos.

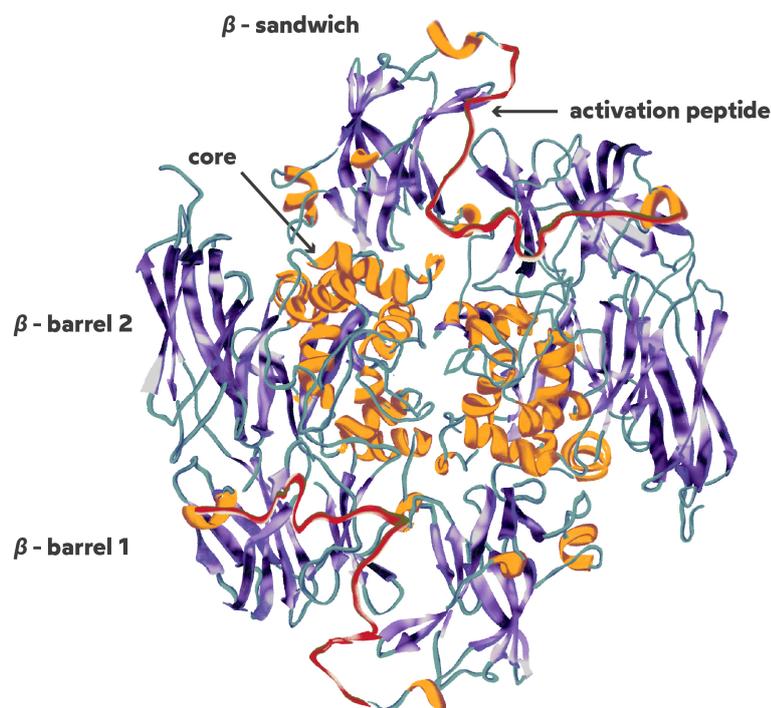
Se precisan estudios prospectivos que nos permitan describir de manera más global las alteraciones de la coagulación del PGQ, aportando información sobre los diferentes factores implicados de manera simultánea; lo cual nos permita ver cómo se van compensando los diferentes mecanismos de coagulación, anticoagulación y fibrinólisis.

#### 4. ¿Qué es el Factor XIII? : Una revisión narrativa . (En prensa)

##### 4.1. Introducción

Las primeras referencias bibliográficas sobre FXIII datan de 1923<sup>48</sup>, donde se describía en el plasma un factor capaz de insolubilizar el coágulo de fibrina en presencia de calcio<sup>48</sup>, pero no fue hasta 1963 cuando el comité internacional sobre factores de coagulación nombró oficialmente al factor estabilizador de la fibrina como factor XIII<sup>49</sup>. Este factor no solo ha sido el último en ser descubierto, sino que además se sitúa en el último paso de la cascada clásica de coagulación<sup>49</sup>.

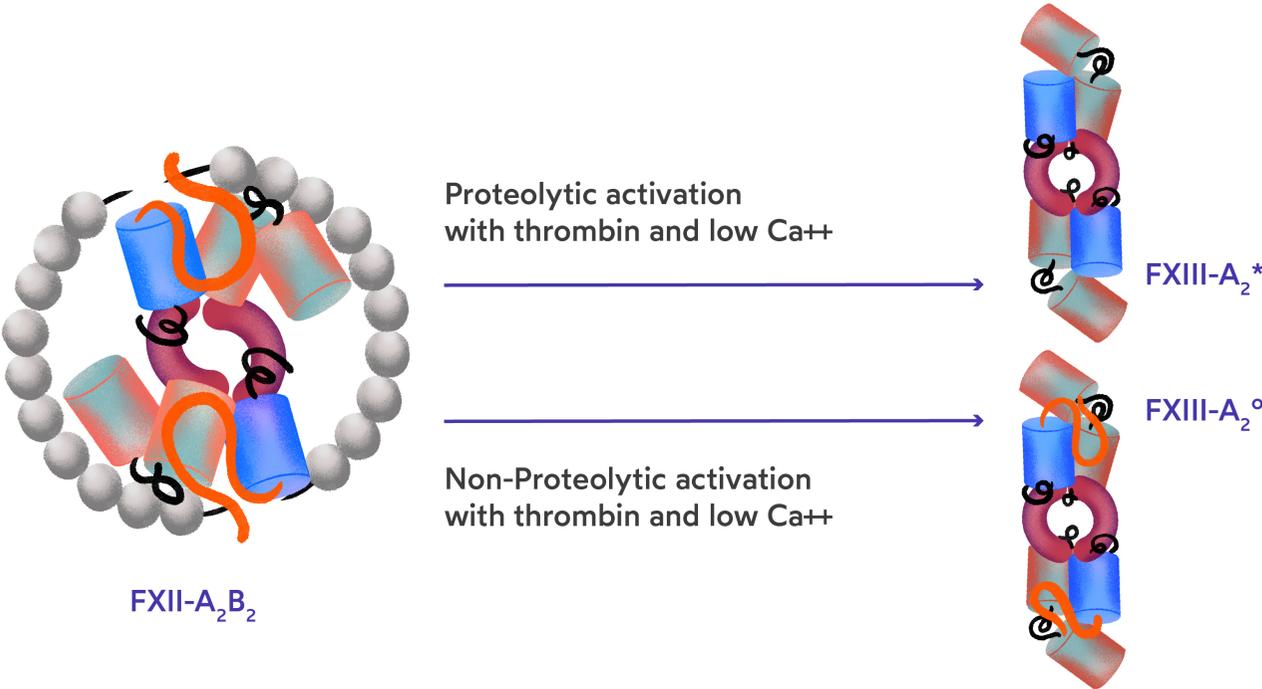
Figura 6. Factor XIII (anexo 1)



El FXIII es una transglutaminasa que contiene dos subunidades A y dos B, y que al exponerse a trombina y calcio se desprende de las subunidades B pasando a presentar así su forma activa que solo contendrá las subunidades A<sup>50</sup>. La forma activa del FXIII (FXIIIa) convierte monómeros de fibrina solubles en un coágulo de fibrina estable<sup>49</sup>, por lo que tiene un importante papel en la fase final de la coagulación, y también en la cicatrización<sup>49</sup>, en la que es crucial para que se produzca correctamente el ensamblaje de la matriz extracelular y las interacciones célula-matriz<sup>51</sup>. Además, el FXIII resulta esencial en la estabilización de la permeabilidad de la barrera endotelial, concentrándose en los espacios estrechos que se generan entre la superficie endotelial basal y las células adyacentes cuando hay una alteración de la permeabilidad<sup>52</sup>.

Figura 7. Activación plasmática del FXIII (anexo 2)

# PLASMA ACTIVATION OF FACTOR XIII



La prevalencia del déficit de FXIII congénito se estima en 1 caso por millón y la adquirida asociada a leucemia es aproximadamente del 62%, pero a día de hoy resulta imposible estimar la prevalencia del déficit adquirido asociado a otras muchas patologías, aunque sí sabemos que algunas condiciones médicas pueden favorecer su disminución; como son los grandes sangrados y las áreas de cicatrización extensa, la gran cirugía ortopédica de columna, inflamación intestinal crónica o grandes quemaduras entre otros<sup>49</sup>.

Hasta el momento ninguno de los test de coagulación rutinarios (PT, aPTT y niveles de fibrinógeno) o técnicas viscoelásticas (ROTEM y TEG) reflejan su actividad específica, pese a que podría alterar alguno de los parámetros de las técnicas viscoelásticas<sup>53,54</sup>.

A todo esto debemos añadir que no todos los déficits de FXIII son iguales y tienen la misma relevancia en cuanto a sangrado.

Por tanto, unas pruebas de coagulación correctas podrían darnos una falsa sensación de seguridad, puesto que un déficit de este factor y su consiguiente coagulopatía asociada, puede pasar desapercibida. Pero entonces, ¿en qué situaciones quirúrgicas debemos sospechar un déficit de FXIII? ¿cómo lo diagnosticamos? y ¿cuándo y cómo debemos tratarlo?

## **4.2. Diagnóstico: ¿Cómo diagnosticar un déficit de Factor XIII cuando un paciente sangra?**

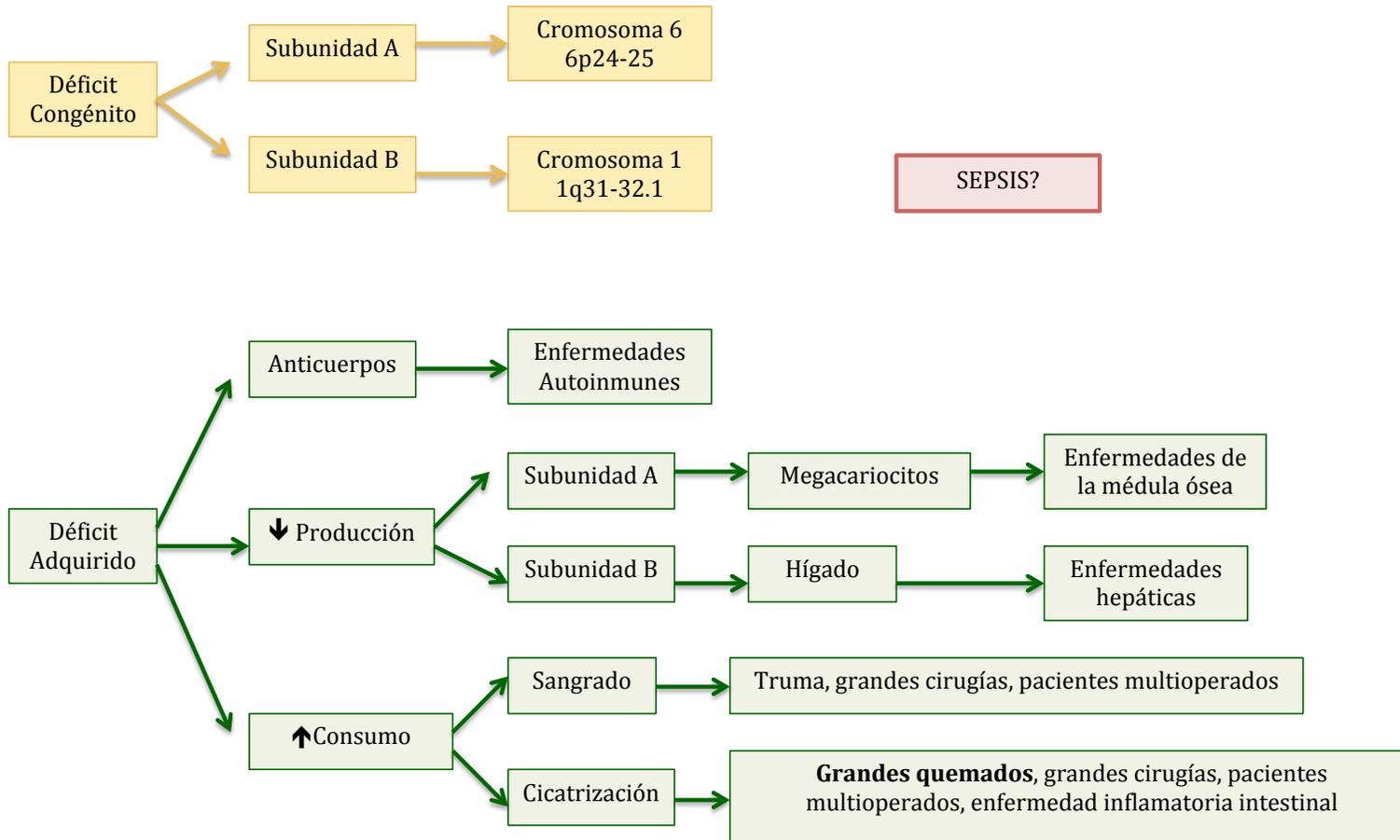
### **4.2.1. ¿Cuándo deberíamos sospecharlo?**

El déficit de FXIII congénito es una enfermedad extremadamente rara con una prevalencia de 1 por millón. Se trata de un trastorno genético autosómico recesivo asociado a la mutación de alguno de los genes que codifican las diferentes subunidades del FXIII. El gen 6p24-25 del cromosoma 6 codifica la subunidad A y el gen 1q31-32.1 del cromosoma 1 que codifica la subunidad B<sup>49</sup>. El tratamiento de este déficit se lleva a cabo en centros específicos, por lo que estos pacientes suelen estar filiados y son conocedores de su enfermedad. En caso de no estar diagnosticados previamente tendremos que sospechar este posible déficit en pacientes con un *bleeding test* positivo que han presentado sangrados mayores de lo habitual en situaciones cotidianas de la vida como una extracción dental, hipermenorreas, epistaxis que no ceden fácilmente, hematomas frecuentes ante cualquier pequeño golpe, hemartros o problemas de cicatrización. Pese a todo, un *bleeding test* negativo no excluye la existencia de un déficit congénito de FXIII, puesto que pese a que los niveles aceptados como normales para el FXIII antigénico se encuentran aproximadamente entre el 75-155% dependiendo del kit utilizado<sup>49,55</sup>, en circunstancias normales con un 50% tendríamos suficiente factor como para no presentar clínica, por lo que los pacientes con déficits leves de FXIII se podrían manifestar en una situación de sangrado importante como un trauma o un parto<sup>49,56</sup>.

El déficit adquirido de FXIII puede aparecer por la generación de anticuerpos contra el FXIII, por una disminución de la producción por parte de los megacariocitos (subunidad

A) o del hígado (subunidad B) o un aumento del consumo. Las enfermedades que se han asociado al déficit adquirido son autoinmunes como el lupus o la artritis reumatoide, alteraciones hepáticas, leucemia y otros procesos oncológicos; grandes sangrados como la cirugía ortopédica de columna o pacientes multioperados, coagulación intravascular diseminada, áreas de cicatrización extensa como grandes quemaduras o enfermedades inflamatorias intestinales y procesos sépticos<sup>49,55,57,58</sup>.

Figura 8 . Causas de déficit de Factor XIII



Los tests de coagulación clásicos PT y aPTT reflejan la actividad de la vía extrínseca e intrínseca respectivamente y ambos convergen en la vía común. La alteración de una vía, otra o ambas nos puede ayudar a acotar un diagnóstico de déficit de los diferentes factores que forman las diferentes vías. Estos tests de laboratorio pese a que nos ayudan a orientar un diagnóstico, en realidad solo reflejan la actividad de la cascada de coagulación clásica en condiciones de laboratorio, puesto que no tiene en cuenta la hemostasia celular<sup>59</sup>. Además, estos tests de coagulación finalizan una vez que se forman monómeros de fibrina, antes de que se produzca el último paso de la coagulación en el que el FXIII convierte los monómeros de fibrina en un polímero de fibrina estable. Por tanto, con estos tests será imposible detectar un déficit de FXIII.

El tiempo de trombina mide el paso de fibrinógeno a fibrina añadiendo trombina. Antiguamente se utilizaba como medida indirecta de la actividad del fibrinógeno, aunque actualmente ha sido sustituido por las mediciones directas de niveles de fibrinógeno por el método de Claus y ninguno de estas mediciones nos indicará, por lo que sabemos a día de hoy, un déficit de FXIII<sup>49,54,55</sup>.

Los tests viscoelásticos (ROTEM y TEG) son los últimos tests de coagulación que se han añadido como métodos de diagnóstico y monitorización. Estos tests realizan una valoración más global y dinámica de la coagulación midiendo la fortaleza y la lisis del coágulo y por tanto, proporcionan información cualitativa sobre la interacción fibrinógeno-plaquetas. Sin embargo, siguen siendo unos tests que se realizan *in vitro* y que por tanto no tienen en cuenta factores como el endotelio y la microcirculación entre otros. En principio, los tests viscoelásticos no están diseñados para diagnosticar un déficit de FXIII de manera específica, pero sí que es cierto que algunas alteraciones se han visto relacionadas y nos pueden hacer sospecharlo. En la primera fase de análisis, los tests viscoelásticos valoran las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación clásica y su capacidad de generar trombina; en la segunda fase evalúan la formación del coágulo de fibrina y por tanto la implicación de fibrinógeno, plaquetas y FXIII que veremos reflejados en el parámetro MCF y, finalmente, valoran el proceso de la fibrinólisis<sup>60</sup>. La disminución del MCF debe hacernos sospechar un déficit de FXIII, sobre todo en aquellos casos en que el MCF no mejore tras la administración de fibrinógeno y el paciente tenga un recuento plaquetar normal<sup>60,61</sup>.

El *bleeding test* consiste en la realización de una historia clínica bien estructurada centrada en la coagulación y en los episodios de sangrado<sup>62,63</sup>. Se trata de detectar posibles alteraciones en la coagulación de los pacientes mediante la identificación de sangrados abundantes en situaciones cotidianas de la vida. Este test nos permitirá detectar alteraciones de la coagulación como el déficit de factor Von Willebrand o algunos déficits leves de factores que pueden pasar desapercibidos en las pruebas de coagulación habituales. Por lo general, las preguntas se refieren a situaciones de sangrado en intervenciones quirúrgicas previas aunque sean menores como las extracciones dentales, los sangrados menstruales abundantes, o la presencia de hematomas frecuentes. Pero puede suceder que nuestro paciente sea un varón y que no se haya intervenido previamente, por lo que será más complicado detectar las alteraciones. Además, en el caso del déficit de FXIII adquirido, este puede ser reciente debido a alguna de las situaciones que hemos comentado anteriormente (Figura 8). Por todo ello, y pese que el *bleeding test*

ha demostrado ser uno de los tests más sensibles en la detección de las alteraciones de coagulación<sup>62,63</sup>, habrá que completarlo siempre con una buena historia clínica actual, haciendo hincapié en las posibles enfermedades o situaciones que nos puedan predisponer a un déficit adquirido.

Como podemos ver en la Tabla 9, deberemos sospechar un déficit de FXIII en aquellos pacientes que presenten un *bleeding test* positivo o una disminución del MCF y tengan el resto de parámetros dentro de la normalidad. Además de en aquellos pacientes con una historia clínica compatible y un sangrado mayor del habitual.

**Tabla 9: Resultados de pruebas diagnósticas en caso de déficit de FXIII**

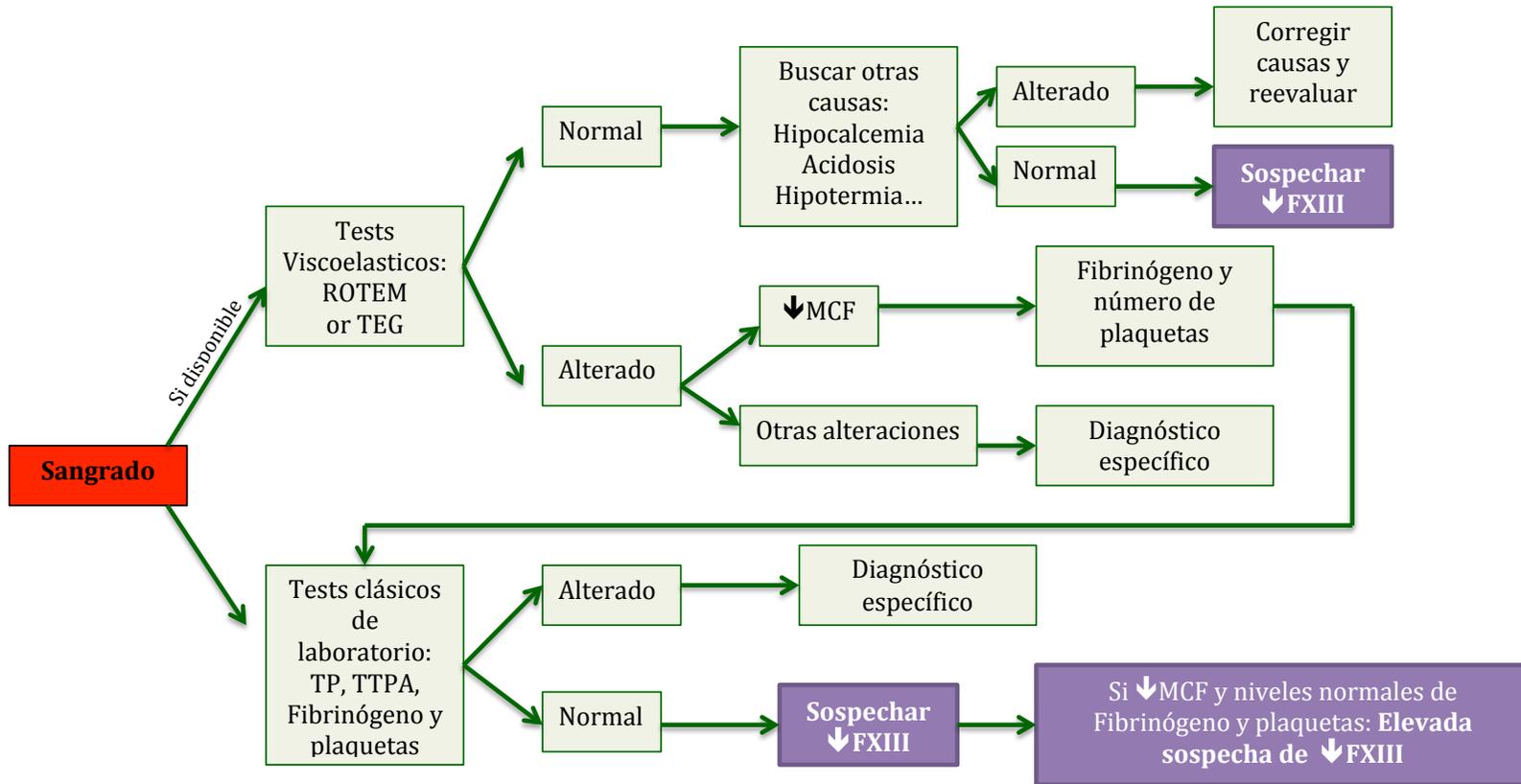
Tests de Coagulación	PT	aPTT	TT	ROTEM/TEG	Fibrinógeno	Plaquetas	Bleeding Test	FXIII Funcional	FXIII Antigénico
Déficit FXIII	N	N	N	↓MCF/N	N	N	+ / N	↓	↓

N: Normal

En los casos en que la valoración previa no haya sido posible y nos encontremos con un paciente que sangra más de lo habitual, podemos seguir el diagrama que se plantea en la Figura 9.

En estos casos será recomendable cuantificar los niveles de FXIII para realizar un diagnóstico definitivo.

Figura 9. Diagrama de sospecha de déficit de factor XIII en caso de sangrado



**SIEMPRE:** Si es posible comprobar la historia de sangrado y buscar causas de un déficit adquirido de FXIII. Realizar un diagnóstico específico de niveles de FXIII en caso de que se sospeche un déficit.

#### 4.2.2 Diagnóstico Definitivo

- Anteriormente: medidas indirectas

Lóránd y Dickenman diseñaron en 1955 el primer método semicuantitativo para la determinación de la actividad del FXIII, basado en la adición de cantidades crecientes de plasma normal a una mezcla de reacción incluyendo fibrinógeno purificado, trombina purificada y calcio<sup>64</sup>.

En 1969 se describe un método de ensayo para el FXIII basado en la incorporación al coágulo de fibrina marcada radiactivamente con Yodo 125<sup>18</sup>. Ese mismo año, se diseña un sistema acoplado de reacción que permite medir por fluorescencia la actividad del FXIII mediante la incorporación de monodansilcadaverina a la caseína<sup>66</sup>.

Una modificación del método semicuantitativo de 1955 de Lóránd y Dickenman publicada en 1974, permitió obtener porcentajes de actividad del FXIII<sup>67</sup>. Incluso el cambio en el movimiento rotacional browniano que experimentaba a nivel molecular la caseína al incorporar la monodansilcadaverina debido a la alteración de su masa molecular, fue aprovechado para cuantificar actividad del FXIII<sup>68</sup>.

En el 2000, se publicó la base del método que permite de modo fácil y fiable para un laboratorio estándar medir de manera fiable la actividad del FXIII basándose en la actividad transglutaminasa del factor que propiciando el cambio de NADPH a NADP<sup>+</sup> varía de absorbancia a 340nm; esta variación de absorbancia será, por tanto, proporcional a la actividad del FXIII presente en la muestra original<sup>69</sup>. Esta técnica fue después modificada levemente cambiando el NADPH por NADH y subrayando la importancia de realizar un banco de plasma que corrija el consumo de NADH o NADPH factor XIII independiente<sup>70</sup>. Es fundamental señalar que hay pocos analizadores automatizados de hemostasia que dispongan de filtros ópticos a 340nm, con lo cual este método resulta poco asequible en general.

En algunos estudios<sup>71-73</sup> también se han utilizado los monómeros de fibrina como medida indirecta de los niveles de FXIII y su riesgo hemorrágico asociado, basándose en que a priori, un déficit de FXIII provocaría un aumento de los monómeros de fibrina puesto que estos estarían insuficientemente reticulados<sup>74,75</sup>.

- Actualmente: Factor XIII Antigénico

En cualquier caso, en la actualidad, los métodos más habitualmente empleados en los laboratorios asistenciales para medir cuantitativamente factor XIII son los métodos antigénicos, que emplean anticuerpos mono o policlonales con especificidad hacia la subunidad A del Factor XIII, lugar en el que reside la actividad enzimática del factor. Estos métodos permiten una determinación rápida y cuantitativa del factor, y además muestran en general buena correlación con los tests funcionales que miden actividad<sup>76</sup>.

### 4.3. Tratamiento: ¿Cómo y cuándo deberíamos tratar un déficit de FXIII?

#### 4.3.1. Fuentes de FXIII

Actualmente son 4 las posibles fuentes disponibles de FXIII: FFP, Crioprecipitados, el concentrado de FXIII Cluvot®<sup>77</sup> o Corifact®<sup>78</sup> (CSL Behring) y el concentrado de Subunidad A de FXIII recombinante NovoThirteen®<sup>79</sup> o Tretten®<sup>80</sup> (Novo Nordisk) cada uno con sus ventajas e inconvenientes y diferentes indicaciones<sup>81,82</sup>.

Las plaquetas y los macrófagos también contienen FXIII en su interior, por lo que a nivel teórico la transfusión de plaquetas podría suponer un beneficio, pero lo cierto es que las funciones del FXIII intraplaquetar en la coagulación difieren de las del FXIII plasmático<sup>56,83-85</sup>.

#### **Fresh Frozen Plasma**

Pese a que antiguamente el FFP y los crioprecipitados eran las fuentes de reposición de Factor XIII, estas han dejado de estar indicadas tras la aparición de los concentrados de FXIII por su riesgo de reacciones alérgicas y de transmisión de enfermedades además de ser menos específicos en cuanto al producto repuesto. El FFP actualmente solo estaría indicado para la reposición de FXIII en aquellos casos en que los concentrados de FXIII no estuvieran disponibles<sup>81,82</sup>.

#### **Crioprecipitados**

A día de hoy los crioprecipitados no deberían ser usados como método de reposición de FXIII excepto en los casos en que esté en riesgo la vida del paciente y no se disponga de otras fuentes de FXIII<sup>81,82</sup>. Esto es debido al potencial riesgo de transmisión de virus u otros patógenos y reacciones alérgicas.

#### **Concentrado de FXIII Corifact®, Fibrogammin P®, Cluvot® y Cluviat®**

Estos 4 concentrados de factores, todos ellos de la farmacéutica CSL Behring®, son los que encontraremos comercializados en función del país en que nos encontremos. Corifact® fue aprobado por la FDA en Febrero de 2011 para el déficit congénito de FXIII y en 2013 para casos de sangrado perioperatorio y está indicado tanto para pacientes con déficit congénito como para aquellos que tengan bajos niveles de FXIII. Los concentrados de FXIII se obtienen de miles de donantes de sangre y son productos que se someten a una inactivación de virus y patógenos que potencialmente pudieran estar presentes en la sangre. Este es uno de sus principales beneficios con respecto al FFP y los Crioprecipitados, pero sigue tratándose de un producto de origen humano por lo que no se puede garantizar al 100% la no transmisión de enfermedades. Otro de los beneficios de

este producto es que solo administraremos el factor requerido y no el resto de factores y otros productos presentes tanto en el FFP como en los Crioprecipitados<sup>56</sup>.

En los pacientes tratados con este producto existe el riesgo de desarrollar anticuerpos contra el FXIII haciendo que el producto sea inefectivo<sup>82</sup>.

### **Concentrado de Subunidad A de FXIII recombinante Tretten® o Novo Thirteen®**

En Diciembre de 2013 se aprobó por la FDA este producto de Novonordisk® con la indicación de reposición de FXIII en pacientes con déficit congénito de la Subunidad A del FXIII<sup>80</sup>. A día de hoy se trata del único FXIII recombinante disponible para estos pacientes. Su principal beneficio es que al no tratarse de un producto de origen humano no presenta el riesgo de transmisión de enfermedades descrito en la ficha técnica del FXIII no recombinante<sup>78</sup>.

Tabla 10. Fuentes potenciales de FXIII

<b>Producto</b>	<b>Componentes</b>	<b>Indicación</b>
Plasma Fresco Congelado	Plasma humano con todos sus componentes	Necesidad de reemplazo de FXIII y no disponibilidad de concentrados
Plaquetas	Plaquetas humanas	Contienen FXIII en el interior pero no hay indicios de transfusión de plaquetas en el déficit de FXIII
Crioprecipitados	Obtenido del sedimento por centrifugación de plasma humano Contiene principalmente factor VIII, factor von Willebrand, fibrinógeno, FXIII y fibronectina	Necesidad vital de administrar FXIII y la falta de disponibilidad de cualquier otra fuente de FXIII
Corifact®, Fibrogammin P®, Cluvot® & Cluviat®	FXIII de origen humano Albúmina humana	Deficiencia congénita de FXIII Sangrado intraoperatorio Niveles bajos de FXIII
Novo Thirteen® & Tretten®	Subunidad A de FXIII de origen recombinante	Deficiencia congénita de la subunidad A de FXIII

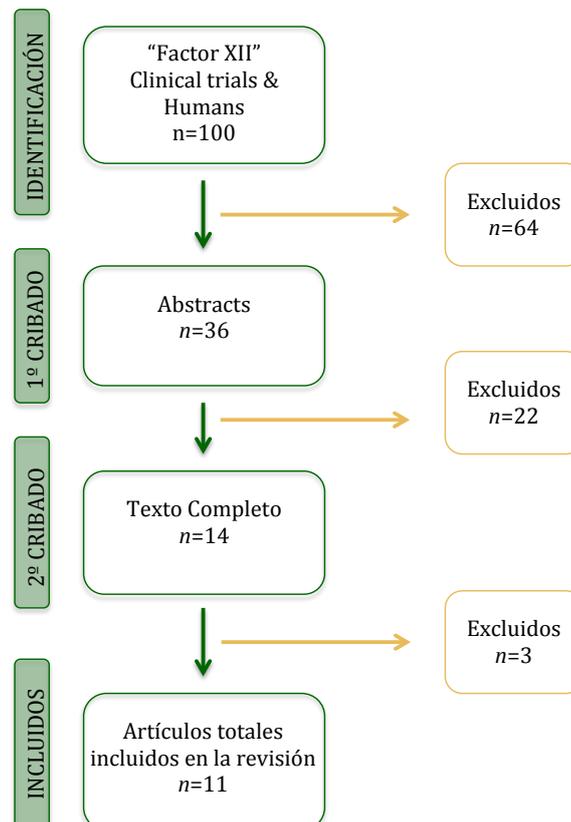
#### 4.3.2. Evidencia actual sobre la seguridad y el tratamiento de los déficits de FXIII con concentrados de FXIII

Una vez esclarecido cuándo debemos sospechar un déficit de FXIII, cómo diagnosticarlo y cuáles son las posibles opciones de tratamiento de que disponemos, nos queda finalmente la duda de cuándo en una situación de sangrado debemos tratar este déficit y de qué manera. De acuerdo con lo indicado por la *National Organization for Rare Diseases*<sup>81</sup> y la *National Hemophilia Foundation*<sup>82</sup> el tratamiento de elección para el sangrado intraoperatorio con niveles bajos de FXIII sería el concentrado de FXIII, pero ¿qué evidencia científica sobre seguridad y eficacia en el uso de este fármaco tenemos?

Con la intención de responder a esa pregunta realizamos una búsqueda en *PubMed* el 23 de julio de 2020 con la palabra clave “Factor XIII” limitando nuestra búsqueda a “*clinical trials & humans*”. No se introdujeron limitaciones temporales ni de idioma. Se obtuvieron 100 resultados de los cuales 64 fueron excluidos por el título por no encajar con nuestro objetivo de búsqueda. Los 34 restantes se evaluaron por el *abstract* y 22 más fueron excluidos. Los 14 que quedaron se evaluaron mediante la lectura completa del texto y 11 fueron finalmente seleccionados para su revisión en este artículo (Figura 10). La mayor parte de los artículos se excluyeron por ser ensayos clínicos que no trataban situaciones de sangrado o referirse a reposiciones de factores en alteraciones congénitas diagnosticadas.

De los 11 artículos que finalmente fueron seleccionados para esta revisión y que se evaluaron según la metodología GRADE, 3 fueron sobre farmacología y seguridad, 3 sobre cirugía cardíaca, 2 sobre neurocirugía, 2 oncológicos y 1 de colitis ulcerosa (Tabla 11)

Figura 10. Revisión Factor XIII



## **Farmacocinética y seguridad**

De los 3 estudios seleccionados para la seguridad de la administración de concentrados de FXIII, el primero de ellos se publicó en 2004 por Reynolds et al<sup>86</sup>. En él se pretendía evaluar la seguridad, farmacocinética e inmunogenicidad del FXIII recombinante (rFXIII) en un ensayo clínico en que se administraba a pacientes sanos placebo o una única dosis de 2, 5, 10, 25 o 50UI de rFXIII. El periodo de seguimiento de estos pacientes fue de 28 días. Se recogieron eventos adversos, alteraciones de parámetros de laboratorio y un score de trombosis venosa. No hubo diferencias significativas entre el grupo tratamiento y el grupo control y los niveles actividad del FXIII aumentaron en un 1.77% por cada UI de rFXIII por Kg<sup>86</sup>.

Visich y sus colaboradores<sup>87</sup> publicaron posteriormente un estudio en el que administraban una dosis diaria durante 5 días de placebo, 10UI o 25UI de rFXIII a voluntarios sanos. En este estudio tampoco se reportaron muertes ni efectos adversos graves, y los efectos adversos moderados o leves que se reportaron se consideraron no relacionados o poco relacionados con el fármaco. No hubo clínica de coagulopatía, trombosis o respuesta inmunitaria, por lo que el estudio concluyó que la administración repetida durante 5 días de rFXIII era segura y bien tolerada<sup>87</sup>.

En 2009 Levy et al<sup>88</sup>. publicaron un estudio en el que pretendían evaluar la seguridad de la administración de diferentes dosis de rFXIII vs placebo en pacientes tras bypass cardiopulmonar, basándose en que algunos estudios previos habían mostrado una relación entre niveles bajos de FXIII tras bypass cardiopulmonar y el sangrado postoperatorio<sup>89</sup>. Se administraron 11.9, 25, 35 y 50UI/Kg de rFXIII. Se reportaron 18 eventos adversos serios, pero todos ellos son bien conocidos en cirugía cardiaca. No hubo eventos tromboembólicos a excepción de un infarto de miocardio en un paciente que recibió la dosis de 35UI/Kg. No hubo diferencias significativas en cuanto a eventos adversos entre los tratados y no tratados<sup>88</sup>.

## **Cirugía Cardíaca**

Varios son los estudios que han mostrado una disminución de los niveles de FXIII tras someter a los pacientes que se intervienen de cirugía cardiaca con circulación extracorpórea (ECC)<sup>89-91</sup>, lo cual ha propiciado la generación de ensayos clínicos sobre la reposición de FXIII. Ya en 1998, Gødje et al<sup>92</sup>. realizaron un estudio piloto en el que administraron tras medir los niveles de FXIII pre y post ECC 2500UI de concentrado de FXIII a 11 pacientes mientras que otros 11 recibieron placebo. El objetivo de este estudio era medir los niveles de FXIII y ver las diferencias en sangrado y en transfusión entre ambos grupos. En concordancia con los artículos previamente mencionados<sup>89-91</sup>, en este estudio<sup>92</sup> hubo una caída significativa de los niveles de FXIII tras la ECC que remontó de manera significativa tras la administración de las 2500UI de concentrado de FXIII. Además, el volumen drenado en el primer y segundo día postoperatorio fue significativamente menor en el grupo tratamiento y fue menor también la necesidad de transfusión aunque esta diferencia no fue significativa<sup>92</sup>.

Años después, el mismo autor publicaba un segundo estudio<sup>93</sup> en que administraba placebo, 1250UI o 2500UI de concentrado de FXIII tras la ECC y valoraba el sangrado y los requerimientos transfusionales entre grupos. Pese a que el sangrado fue mayor en el grupo control que en el grupo de 1250UI, y en este mayor que en el de 2500UI de concentrado de FXIII, estas diferencias no fueron significativas. Lo que sí que mostró una diferencia significativa fue el aumento de los niveles de FXIII en función de las dosis repuestas. En un análisis posterior de los resultados, los autores observaron que no hubo diferencias significativas con respecto a la transfusión en el global de los pacientes, sin embargo, sí que se observó una diferencia significativa en cuando a sangrado y transfusión entre los pacientes que tras la reposición de FXIII alcanzaron cifras superiores al 70% y los que no. Los propios autores remarcaron que no todos los pacientes tuvieron niveles de FXIII por debajo del 70% post ECC y que por tanto en estos pacientes tal vez no hubiera sido necesario administrar el fármaco. Probablemente lo importante no es la dosis administrada sino los niveles conseguidos<sup>93</sup>.

Entre 2009 y 2011, Karkouti y sus colaboradores<sup>94</sup> desarrollaron un estudio realizado en 409 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con bypass cardiopulmonar. Los pacientes fueron distribuidos en el grupo placebo o los grupos tratamiento con dosis de 17.5UI/Kg y 35UI/Kg de rFXIII, y el objetivo principal era evitar la transfusión de productos sanguíneos en los 7 días postoperatorios. En este estudio, la administración de rFXIII no evitó la transfusión, no redujo los requerimientos transfusionales, la transfusión masiva ni la incidencia de reintervención. Tampoco hubo diferencias en efectos adversos<sup>94</sup>.

## **Neurocirugía**

Encontramos dos artículos sobre sangrado intracraneal<sup>95,96</sup>, el primero de ellos data de 1990 y en él inicialmente los autores realizaron un estudio observacional en niños que sufrían hemorragia intracraneal neonatal<sup>95</sup>. A estos niños se les realizaron niveles de diferentes factores de coagulación y hallaron una disminución de FXIII. Basándose en este resultado, realizaron la segunda parte del estudio en que a los neonatos que cumplían criterios de riesgo de sufrir hemorragia intracraneal neonatal les administraban concentrado de FXIII. Los autores concluyen que para los casos de alto riesgo de hemorragia intracraneal neonatal, la diferencia entre sufrirla y no sufrirla fue significativa, pudiendo prevenirla con la administración de concentrado de FXIII. Sin embargo no obtuvieron el mismo resultado en los que tenían un riesgo menor. No se hallaron efectos adversos atribuibles al concentrado de FXIII<sup>95</sup>.

En el segundo artículo que encontramos, basándose en que tras una hemorragia subaracnoidea por aneurisma los pacientes pueden volver a sangrar y que esto se atribuye a la fibrinólisis, aumentando los niveles de FXIII y por tanto la fuerza de coágulo podría prevenirse un resangrado. Pese a que la tesis inicial es interesante, en este estudio no hay grupo control, por lo que es imposible saber si el tratamiento es efectivo para prevenir el resangrado, lo que sí son capaces de concluir es que el tratamiento es seguro puesto que no se observaron efectos adversos atribuibles al concentrado de FXIII. Este artículo salió clasificado como de muy baja calidad al realizar la valoración GRADE y cabe destacar que se trata de un estudio apoyado por una beca de la casa comercial Behring.

## **Oncología**

Como comentábamos previamente, la leucemia es una de las enfermedades que se asocia con un descenso de los niveles de FXIII<sup>49</sup>. De hecho, ya en 1982, se publicó un estudio en que se administraba concentrado de FXIII a pacientes afectos de leucemia con la intención de disminuir las tasas de sangrado y transfusión<sup>97</sup>. En este estudio no se observaron diferencias significativas entre el grupo control y el tratamiento en cuanto a sangrado transfusión, tasa de remisión o efectos adversos, pero cabe comentar que incluso en el grupo control, la tasa de sangrado era baja puesto que un 73% de los pacientes no presentaron sangrado de ningún tipo y solo un 3,6% presentaron un sangrado severo. Probablemente, este estudio tenía potencia estadística insuficiente para detectar diferencias estadísticamente significativas y probablemente también sería discutible la administración del fármaco con un índice de sangrado tan bajo<sup>97</sup>.

La cirugía oncológica gastrointestinal conlleva un riesgo importante de sangrado coagulopático<sup>98,99</sup>. Korte y su equipo<sup>71</sup> utilizando los monómeros de fibrina como marcador indirecto de bajos niveles de FXIII<sup>74,75</sup> realizaron un estudio en que administraban placebo o complejo de FXIII a pacientes que se iban a someter a cirugía electiva oncológica gastrointestinal y que tenían niveles de monómeros de fibrina >3µg/l. El objetivo de este estudio era ver si el MCF de las medidas viscoelásticas disminuía menos al administrar el concentrado de FXIII. Además valoraron sangrado, consumo de fibrinógeno y transfusiones. Los resultados mostraron una diferencia significativa entre grupos en la disminución del MCF habiendo más en el grupo placebo. Además el grupo FXIII mostró una diferencia significativa en la reducción de pérdida de sangre y de fibrinógeno<sup>71</sup>.

## **Otras patologías**

La colitis ulcerosa también es una de las enfermedades que presenta niveles bajos de FXIII, motivo por el cual Bregenzer y sus colaboradores<sup>100</sup> plantearon un estudio en que administraron placebo o concentrado de FXIII a pacientes con colitis ulcerosa refractaria al tratamiento con esteroides, con la intención de disminuir el tiempo hasta finalizar el sangrado visible. En este estudio los autores no encontraron diferencias significativas, pero destaca como posible sesgo una importante cantidad de pérdidas de seguimiento por cambios de tratamiento<sup>100</sup>.

No hallamos ningún estudio sobre el FXIII realizado en el paciente quemado.

Tabla 11. Artículos incluidos en la Revisión sobre el FXIII

Author	Classification	Study type	FXIII	Groups and intervention	N	Objective	Results	Adverse Events	Bias
Reynolds <sup>86</sup> 2005	Pharmacokinetics and safety	Prospective cohort study. Randomized, double blinded placebo-controlled study	Recombinant FXIII (rFXIII)	Single dose of rFXIII, ranging from 2 U/kg to 50 U/kg or placebo.	50 healthy adult volunteers.	To evaluate the safety, pharmacokinetics, and immunogenicity of rFXIII in healthy volunteers.	rFXIII was well tolerated, with no serious adverse events or dose-related toxicities.	No deaths or serious adverse events occurred.	
Visich <sup>87</sup> 2005	Pharmacokinetics and safety	Prospective cohort study. Randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-dose study	Recombinant FXIII (rFXIII)	In each cohort, 8 subjects received 5 daily intravenous doses of rFXIII (10 or 25 U/kg), and 4 subjects received placebo.	24 healthy volunteers.	To evaluate the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of rFXIII.	rFXIII did not produce any anti-yeast or anti-FXIII antibodies. No coagulopathy or thrombosis was observed.	No deaths or serious adverse events occurred.	Small size.
Levy <sup>88</sup> 2009	Pharmacokinetics and safety Cardiac Extra-corporeal circulation (ECC) surgery	Prospective, cohort study. Randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, dose-escalation study	Recombinant FXIII (rFXIII-A <sub>2</sub> )	To receive a single dose of either rFXIII (11.9, 25, 35 or 50 IU/kg) or placebo in a 4:1 ratio post-CPB within 10 to 20 minutes after first protamine dose.	43 patients scheduled for elective myocardial revascularisation requiring ECC.	To evaluate preliminary safety and pharmacokinetics of rFXIII in coronary artery bypass.	Anti-FXIII antibodies were not observed, not differences in anti-yeast. rFXIII was well tolerated. In the range of 25-50IU/kg FXIII was effectively restored to preoperative levels.	18 serious adverse events were reported, all well recognised during cardiac surgery.	Transfusion thresholds were not standardised. Doses administered did not depend on FXIII levels.
Gödje <sup>92</sup> 1998	Cardiac ECC surgery	Prospective cohort, placebo controlled, pilot study	Factor XIII concentrate (FXIIIc) Fibrogammin®	To receive a single dose of 2500IU of FXIII or placebo postoperatively.	22 patients undergoing uncomplicated coronary artery bypass grafting.	To investigate FXIII levels before and after ECC and the administration of FXIIIc to reduce blood loss and transfusion.	FXIII significantly fell to abnormal values after surgery. In the FXIIIc group FXIII levels rose to normal and drain volumes were lower first and second day.	Not reported. No signs of bypass occlusion were found.	Not blinded. Small size. Doses administered did not depend on FXIII levels. Other coagulation alterations were present after ECC.

<b>Gödje</b> <sup>93</sup> 2006	Cardiac ECC surgery	Prospective cohort study. Randomized, double blinded, placebo-controlled, multi-dose study	Factor XIII concentrate (FXIIIc) Fibrogammin®	To receive a single dose of 1250 IU of FXIIIc or 2500IU of FXIIIc or placebo after protamine administration.	75 patients scheduled for elective coronary artery bypass surgery with left internal thoracic use.	To investigate FXIII levels before and after ECC and the administration of 2 different doses of FXIIIc to reduce blood loss and transfusion.	FXIII fell to abnormal values after surgery. The increase of FXIII showed a dose dependency until 24h after drug administration. Patients with FXIII <70% after FXIIIc administration showed more drain volumes and blood products transfusion.	Not reported. 2 graft occlusions in the placebo group were detected, none in the high group dose.	Doses administered did not depend on FXIII levels. Other coagulation alterations were present after ECC. The study was not designed to know if FXIIIc is useful in low FXIII cases after ECC.
<b>Karkouti</b> <sup>94</sup> 2013	Cardiac ECC surgery	Prospective cohort study. Randomized, double-blinded, placebo controlled, multicentre trial.	Recombinant FXIII (rFXIII)	To receive a single dose of 17.5 or 35IU/Kg of rFXIII after protamine administration.	409 cardiac surgical patients at moderate risk for transfusion.	To investigate whether the administration of rFXIII in cardiopulmonary bypass would reduce transfusions.	Administration of rFXIII increased FXIII levels in a dose-dependent manner. No effect on transfusion or reoperation was shown.	Groups had comparable adverse event rates.	Not adequately powered to prove drug safety and only 70% powered for efficacy. Significant variations in transfusion rates across the sites.
<b>Shirahata</b> <sup>95</sup> 1990	Neurosurgery	Prospective cohort study. Randomized, placebo controlled trial.	Factor XIII concentrate (FXIIIc) Fibrogammin®	A dose of 70-100IU of FXIIIc or placebo was administered within 6 hours after delivery.	58 premature infants with risk of intra ventricular haemorrhage (IVH).	To evaluate the efficacy of prophylactic FXIIIc administration on premature infants at risk of IVH to prevent it.	The incidence of severe IVH in the high-risk group was significantly lower.	Not adverse events considered caused by FXIIIc.	Exact doses administered are not well established. And did not depend on FXIII levels. Not blinded.
<b>Thie</b> <sup>96</sup> 1991	Neurosurgery	Prospective, open, uncontrolled, multicentre pilot study.	Factor XIII concentrate (FXIIIc)	1250UI of FXIIIc were given diary during the first 15days after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH).	111 patients diagnosed of SAH.	To evaluate the FXIIIc treatment after spontaneous SAH.	According to the authors FXIIIc is safe in patients with SAH.	Not adverse events were noted.	There is no control group in this study. Very low quality. Very high risk of bias.
<b>Rasche</b> <sup>97</sup> 2008	Oncologic	Prospective cohort study.	Derived from human placenta	Initial dose of 500 U and 100U daily	60 patients with acute leukaemia	To test whether FXIIIc influences de	FXIII deficiency was successfully	Not adverse events were	Low bleeding rate, probably

		Randomized, placebo controlled trial.	with inactivated Factor XIII	or placebo	and acquired FXIII deficiency ( $\leq 60\%$ ).	clinical course in patients with acute leukaemia and acquired FXIII deficiency.	corrected, but no significant differences were found in bleeding, transfusion or remissions.	noted.	underpowered
<b>Korte</b> <sup>71</sup> 2009	Oncologic	Prospective cohort study. Randomized, double-blind, placebo controlled trial.	Factor XIII concentrate (FXIIIc) Fibrogammin®	FXIIIc 30U/kg or placebo (albumin) were administered before dosurgery.	22 patients undergoing elective surgery for gastrointestinal cancer with preoperative fibrin monomer $>3\mu\text{g/l}$ .	To proof if FXIIIc would delay the decrease in Maximum Clot Firmness (MCF) in high-risk patients.	MCF was significantly lower in control group. FXIIIc reduced fibrinogen consumption and bold loss.	3 patients experienced adverse events that seemed unrelated to FXIIIc.	Small size. Doses administered did not depend on FXIII levels. Factor XIII levels were not measured.
<b>Bregner</b> <sup>100</sup> 1999	Gastrointestinal	Prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study.	Factor XIII concentrate (FXIIIc) Fibrogammin®	FXIIIc Day 0: 3750U, Day 1-91250U, or placebo during 10 days	28 patients with seteroid-refractory ulcerative colitis.	To evaluate FXIIIc treatment in seteroid-refractory patients with ulcerative colitis.	No significant differences were found in cessation of bleeding or remission.	No serious adverse events reported.	Small size, probably underpowered 16/28 patients had to be excluded, high risk of bias. Intention to treat analysis. Per-protocol violations due to change of steroid medication.

#### 4.4. Discusión

Los estudios de farmacocinética y seguridad evaluados<sup>86-88</sup> no mostraron un aumento de efectos adversos asociados a la utilización de concentrados de FXIII. Si bien es cierto que los 3 estudios<sup>86-88</sup> utilizaron rFXIII, que por ser recombinante y no de origen humano presenta a priori un menor riesgo inmunogénico y de transmisión de enfermedades, muchos de los otros estudios evaluados realizaron la reposición con concentrado de FXIII de origen humano (Tabla 11) y en ninguno de ellos se reportaron efectos adversos graves o atribuibles al uso del fármaco, por lo que su uso parece seguro siempre que esté indicado.

En cirugía cardíaca el consumo de FXIII por la ECC es algo bien documentado<sup>89-91</sup>, sin embargo hemos encontrado discrepancia con respecto a la reposición del mismo entre los resultados de los diferentes estudios<sup>92-94</sup>. En nuestra opinión, esto es debido a un mal diseño de los mismos, puesto que la reposición del FXIII no se realiza en función de los niveles ni con un target objetivo, algo que ha sucedido tanto en los estudios realizados en cirugía cardíaca como en el resto de estudios. Es importante tener en cuenta que pese a que algunas patologías se han asociado con un descenso de los niveles de FXIII, estos niveles no tienen por qué haber descendido hasta un punto en que pongan al paciente en riesgo de sangrado y/o necesiten reposición. Por tanto, parece importante reponer FXIII a partir de un punto de corte crítico y no por un tipo de patología asociada. Además, parece también sensato que a la hora de reponer el factor tengamos un nivel o porcentaje de factor en sangre objetivo para calcular la dosis adecuada para cada paciente. En una época en la que la medicina tiende a individualizarse al máximo, realizar los tratamientos de otra manera parece algo completamente anacrónico<sup>101,102</sup>.

De hecho, uno de los estudios de cirugía cardíaca<sup>93</sup> no mostró diferencias significativas al reponer a todos los pacientes de igual manera en cuanto a sangrado, pero sí lo hizo en aquellos pacientes que presentaban niveles de FXIII por encima o por debajo del 70% y por tanto este podría ser el punto de inflexión entre reponer o no reponer FXIII. Otro estudio reciente realizado en cirugía cardíaca<sup>103</sup> ha mostrado una asociación entre los niveles de FXIII postoperatorios y la necesidad de reintervención quirúrgica. En este estudio<sup>103</sup> la media de FXIII de los reintervenidos fue de 59% mientras que la de los no reintervenidos fue del 71%. Aunque lamentablemente no podemos definir un punto de corte exacto a partir del cual deberíamos reponer el déficit de FXIII, debido a una cantidad de evidencia completamente insuficiente, parece que este punto podría encontrarse en algún lugar entre el 50 y 70%<sup>49,93,103</sup>.

La revisión de estos artículos también nos ha mostrado la importancia del riesgo de sangrado en estos pacientes. En varios de los estudios realizados no han conseguido mostrar diferencias significativas y esto podría no solo ser debido a una *n* escasa de pacientes sino también al riesgo de sangrado de estos pacientes<sup>95,97</sup>. Puede que no sea necesario reponer FXIII a un paciente con un riesgo de sangrado severo inferior al 5%, y si lo fuera, desde luego habría que realizarlo como comentábamos anteriormente, solo en caso de un déficit constatado y con un target objetivo. En cualquier caso, donde sí encontramos diferencias significativas es al reponer los déficits de FXIII en poblaciones que realmente presentan un riesgo alto de sangrado<sup>95</sup>.

Los déficits adquiridos suelen ser situaciones temporales y reversibles que en la mayor parte de situaciones, no precisarán ninguna intervención ni podrán en riesgo al paciente y será suficiente con un seguimiento<sup>55</sup>.

Además, debemos darle al FXIII su justa importancia. Probablemente, durante muchos años ha sido ignorado, y un uso más extendido hubiera contribuido a controlar algunas situaciones de sangrado incontrolado. Pero no debemos perder de vista que la coagulación es un todo, en que la microcirculación, el endotelio, las células, los factores de coagulación y los cofactores, todos juegan su papel. De nada servirá reponer niveles de FXIII si no solucionamos una hipotermia, una acidosis, una hipocalcemia, hipofibrinogenemia, plaquetopenia o incluso una mala hemostasia quirúrgica y prevenimos una fibrinólisis masiva, puesto que el FXIII es un paso más, no la solución a todos los problemas.

#### 4.5. Conclusiones

Ante una alta sospecha de déficit de FXIII basada en historia clínica y pruebas de laboratorio clásicas y viscoelásticas en un paciente sangrante o con potencial riesgo de sangrado, deberemos realizar un diagnóstico definitivo cuantitativo que nos permita tomar decisiones terapéuticas.

La diferencia fundamental entre los déficits adquiridos y los congénitos radica en que en muchos casos, los adquiridos serán una situación transitoria que se recuperará con tiempo, por lo que solo los trataremos en caso de hallarnos ante un sangrado activo o un alto riesgo de sangrado.

Desgraciadamente, a día de hoy, es difícil decir claramente cuál sería el punto de corte para reponer FXIII u objetivo de la reposición, puesto que faltan estudios bien diseñados con este objetivo, pero parece que este punto podría encontrarse en algún lugar entre el 50 y el 70%.

Dado que la tendencia actual en medicina es la reposición por objetivos terapéuticos, parece tener sentido que repongamos solo lo que precisamos y por tanto en los casos de déficit de FXIII el tratamiento debería realizarse con concentrado de FXIII siempre que fuera posible.

De entre los dos tipos de concentrados de FXIII presentes actualmente en el mercado, tenemos que tener en cuenta que la opción recombinante, solo presenta indicación para el déficit de FXIIIa y que aunque es más cara, al no ser de origen humano, probablemente presenta menor riesgo inmunológico.

## **5. El papel del Factor XIII en la Coagulopatía del Paciente Gran Quemado: nuestra aportación. (En prensa)**

### **5.1. Introducción**

Pese a los esfuerzos realizados para intentar conocer en profundidad la coagulopatía del paciente quemado, y los múltiples factores estudiados, siguen persistiendo algunas incógnitas.

Parece que la activación de la coagulación se inicia con el trauma térmico y que tras ser afectada por el componente dilucional de la resucitación inicial del PGQ esta activación acaba conduciendo a estos pacientes a un estado de hipercoagulabilidad.

Sin embargo, pese a que cuando el PGQ se somete a la cirugía de desbridamiento de las quemaduras, probablemente debería encontrarse en una situación de hipercoagulabilidad. En nuestra experiencia clínica se produce un sangrado masivo que se acompaña en ocasiones de una sensación subjetiva por parte del equipo quirúrgico de coagulopatía, con un sangrado continuo y ausencia de una correcta coagulación clínica y competencia hemostática por parte del paciente.

Lo cierto es que el PGQ dada su extensa área de cicatrización, podría sufrir un déficit de FXIII, que como hemos descrito anteriormente, al no verse reflejado claramente en ninguno de los test de coagulación rutinarios (PT, aPTT, TT, niveles de fibrinógeno) o técnicas viscoelásticas (ROTEM y TEG) pasaría de manera desapercibida para el clínico de no realizar un test específico.

Pese a que el PGQ según todo lo descrito anteriormente presentaría todos los criterios para someterse a un estudio de niveles de FXIII, este factor no ha sido estudiado previamente en estos pacientes, por lo que en ausencia de evidencia clínica previa, el objetivo de este estudio piloto es analizar la cinética del FXIII en el PGQ, así como de otros factores y cofactores de la coagulación estudiados de manera que podamos conocer mejor las alteraciones de la coagulación que presenta el PGQ y su posible relación con el sangrado quirúrgico.

## **5.2. Hipótesis**

El paciente gran quemado sufre un déficit adquirido de Factor XIII

## **5.3. Objetivos**

El objetivo principal de este estudio es determinar si el paciente gran quemado presenta un déficit de Factor XIII en el momento del acto quirúrgico.

Objetivos secundarios:

- Describir la cinética del FXIII en los 30 primeros días tras el trauma térmico.
- Relacionar los niveles de FXIII con el consumo intraoperatorio de hemoderivados así como con la cicatrización.
- Relacionar el consumo de FXIII con la TBSA.
- Ver si hay relación entre el MCF del ROTEM y los niveles de FXIII.
- Describir la cinética de diferentes factores y cofactores implicados en la coagulación, anticoagulación y fibrinólisis, así como diferentes test de coagulación durante los 30 días tras el trauma térmico.
- Relacionar los parámetros estudiados con la morbimortalidad.

## 5.4. Material y Métodos

### Pacientes

Se incluyeron los pacientes quemados mayores de 18 años con una superficie corporal quemada mayor o igual al 20% que ingresaron en la unidad de quemados del HUVH desde junio de 2017 hasta Julio de 2020 con quemaduras subsidiarias de tratamiento quirúrgico y que aceptaran participar en el estudio.

Criterios de exclusión: Pacientes cuyo ingreso en la unidad fuera posterior a las 6 primeras horas tras el trauma térmico, politraumatismo asociado, quemaduras por electrocución, quemaduras químicas, tratamiento con anticoagulantes, coagulopatía previa.

### Diseño del estudio

Estudio piloto observacional prospectivo sobre el consumo del FXIII y las alteraciones de la coagulación en el PGQ. Aprobado por el comité de ética del hospital HUVH con número de registro PR(ATR) 341/216.

Variables demográficas: Edad, género, TBSA, inhalación de humos, ABSI, tratamiento con corticoides, antiinflamatorios, antiagregantes, inmunosupresores y quimioterápicos.

Variables analíticas: PTr, aPTTr, fibrinógeno, FXIII antigénico, FXII, FVIII, FvW antigénico, plasminógeno, alfa-2-antiplasmina, AT, PC, PS, plaquetas, lactato, exceso de base, bicarbonato, ROTEM.

Resto de variables recogidas: Fluidoterapia en las primeras 24h, albúmina, desbridamiento enzimático Nexobrid®, administración de hemocomponentes, hemostáticos, hemofiltro, heparina, sangrado perioperatorio, percepción de sangrado por el equipo quirúrgico <sup>(anexo 3)</sup>, cicatrización valorada por cirujano y paciente según la escala POSAS <sup>(anexo4)</sup> y Vancouver <sup>(anexo5)</sup> (día 30 +/- 3 días), tiempo de epitelización, ventilación mecánica, neumonía, insuficiencia renal, reacción adversa transfusional, días de estancia en cuidados intensivos, días de estancia hospitalaria y mortalidad a los 30 días.

### Recogida de datos

La recogida de datos se realizó de manera prospectiva y se obtuvieron 6 muestras analíticas correspondiendo a los siguientes momentos: al ingreso en las (primeras 6 horas tras el trauma térmico), a las 24 horas del trauma térmico, el momento previo a la cirugía, 24 horas tras la intervención quirúrgica, a los 7 días tras la intervención quirúrgica y a los 30 días del trauma térmico.

La primera muestra previa a las 6 horas pretende describir el estado basal de estos pacientes antes de que aparezca la ABIC que debería verse reflejada en la segunda muestra<sup>21,24,25</sup>. La mayoría de estudios previos muestran la evolución de los pacientes sin

tener en cuenta uno de los eventos más importantes en la coagulación del PGQ y su evolución, la cirugía de desbridamiento de las quemaduras y su sangrado masivo<sup>18,104</sup>; sin embargo nosotros consideramos de vital importancia conocer los valores de coagulación del PGQ en el perioperatorio y teniendo en cuenta los procesos de cicatrización posteriores y el posible consumo del FXIII por este motivo, elegimos también como punto de corte los 7 días tras la IQ, momento en que se evalúan los injertos y a los 30 días tras el trauma térmico.

Los límites de normalidad para los parámetros analíticos fueron los establecidos por el laboratorio del HUVH (Tabla 13). Los investigadores del estudio fueron ciegos a los resultados de estas muestras, por lo que ninguna decisión con respecto al tratamiento de los pacientes a estudio tuvo que ver con los resultados obtenidos de las muestras extraídas.

### **Análisis estadístico**

Para el análisis estadístico se utilizó el programa *Stata 15.0*. Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas medias (desviaciones típicas) y medianas (intervalo intercuartílico). Para establecer relaciones entre variables cualitativas se utilizó la prueba de *Chi-cuadrado* o *Fisher*. Para contrastar variables cuantitativas dado el número de casos, se usaron pruebas no paramétricas. Para las relaciones entre variables cuantitativas, se realizaron diagramas de dispersión en el que se ajustaron una recta y las correlaciones de *Pearson* y *Spearman*.

## 5.5. Resultados

### Descriptivo de pacientes

Durante el periodo de estudio se incluyeron un total de 21 pacientes, 5 mujeres y 16 hombres. La mediana de edad fue 42 años, el ABSI de 8 y el TBSA un 32%. 8 pacientes presentaron inhalación de humos, 1 tomaba tratamiento antiinflamatorio y 2 tratamiento antiagregante (Tabla 12).

### Reanimación con fluidos

A los pacientes se les administró una mediana de 1000 ml de soluciones cristaloides antes de su llegada a nuestra unidad y 3,68ml/Kg/%TBSA en las primeras 24h. El cristaloides más utilizado fue el *Ringer Lactato* (86.58%). Los pacientes recibieron una mediana de 200 ml de Albúmina al 20% como único coloide (Tabla 12).

Tabla 12. Descriptivo de pacientes y fluidoterapia

Variable		Resumen Estadístico
Edad <sup>1</sup>		21 <b>49.00</b> (19.53) <b>42.00</b> (38.00; 56.00) 19.00/ 89.00
Género <sup>2</sup>	Mujer	5 (23.8%)
	Hombre	16 (76.2%)
Corticoides <sup>2</sup>		0 (0%)
Antiinflamatorios <sup>2</sup>		1 (4.8%)
Antiagregantes <sup>2</sup>		2 (9.5%)
Inmunosupresores <sup>2</sup>		0 (0%)
Quimioterapia <sup>2</sup>		0 (0%)
ABSI <sup>1</sup>		21 <b>7.95</b> (1.91) <b>8.00</b> (7.00; 9.00) 5.00/ 12.00
TBSA <sup>1</sup>		21 <b>34.62</b> (11.70) <b>32.00</b> (25.00; 43.00) 20.00/ 57.00
Inhalación <sup>2</sup>		8 (38.1%)

Fluidoterapia prehospitalaria <sup>1</sup>	21 1226.19 (980.77) 1000.00 (500.00; 1500.00) 0.00/ 4000.00
Cristaloides <sup>1</sup>	21 <b>12189.00</b> (6293.51) <b>10900.00</b> (6702.00; 16710.00) 3950.00/25700.00
NaCl 0.9% <sup>1</sup>	21 <b>1048.10</b> (783.18) <b>950.00</b> (450.00; 1500.00) 0.00/ 3200.00
% NaCl sobre cristaloides <sup>1</sup>	21 <b>11.58</b> (14.48) <b>8.54</b> (4.08; 12.03) 0.00/ 69.57
Ringer Lactato <sup>1</sup>	21 <b>10325.00</b> (6133.51) <b>9900.00</b> (5850.00; 13500.00) 1400.00/22250.00
%Ringer Lactato sobre cristaloides <sup>1</sup>	21 <b>81.29</b> (18.83) <b>86.58</b> (82.32; 90.60) 26.59/ 100.00
Coloides <sup>1</sup>	21 <b>219.05</b> (164.68) <b>200.00</b> (100.00; 300.00) 0.00/ 600.00
Albúmina 20% <sup>1</sup>	21 <b>219.05</b> (164.68) <b>200.00</b> (100.00; 300.00) 0.00/ 600.00
% Albúmina sobre coloides <sup>1</sup>	20 <b>100.00</b> (0.00) <b>100.00</b> (100.00; 100.00) 100.00/ 100.00
Fluidos totales 24h/TBSA*kg <sup>1</sup>	21 <b>4.21</b> (1.98) <b>3.68</b> (2.71; 5.30) 2.02/ 10.78

Datos presentados como:

1: N

**Media Aritmética** (DE)

**Mediana** (P25; P75)

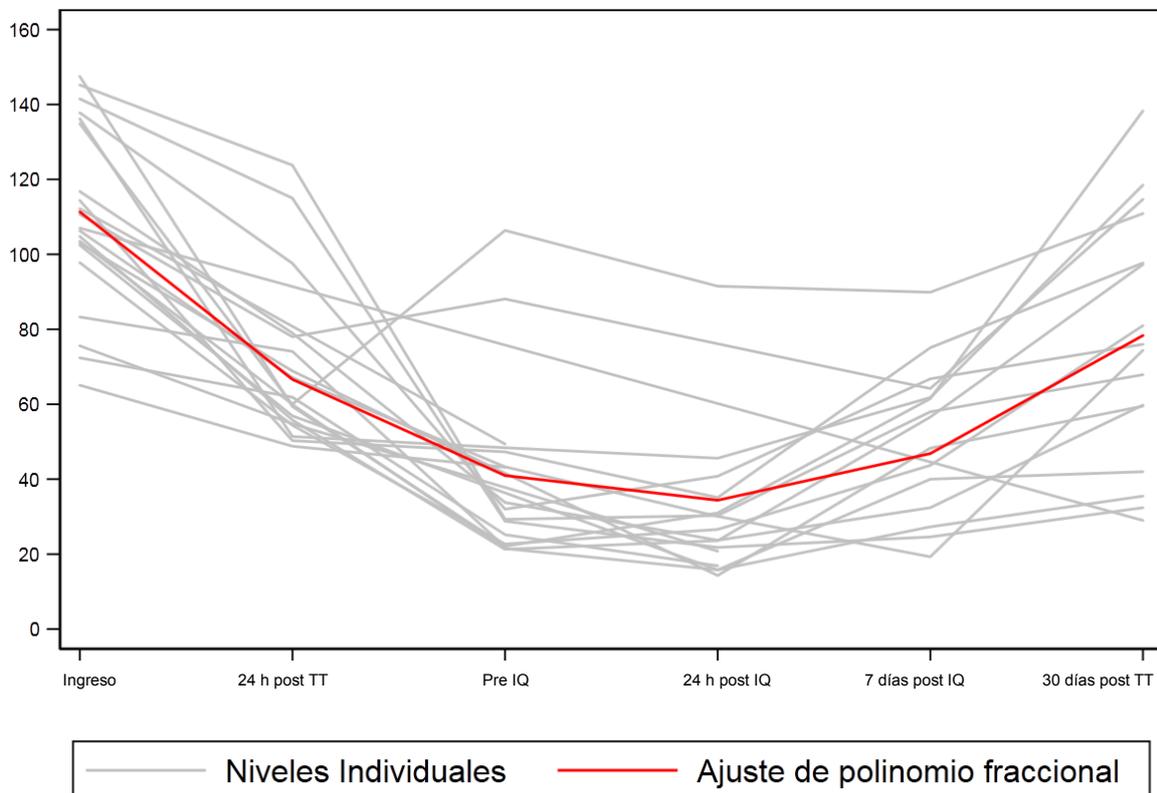
Min MAX

2: n (porcentaje columna)

### Cinética del FXIII

El 88.2% de los pacientes presentaron niveles de FXIII antigénico por debajo de los valores normales establecidos por el laboratorio de referencia en el momento de la intervención quirúrgica, siendo en todos ellos el nivel de FXIII por debajo del 50%. La mediana de FXIII prequirúrgico fue del 32% (Tabla 13). La caída del FXIII desde el ingreso hasta el momento de la intervención quirúrgica fue de 75.10 puntos porcentuales siendo esta significativa, aunque la cinética del FXIII muestra su punto más bajo a las 24h de la primera intervención quirúrgica donde encontramos un 93.75% de pacientes por debajo de los valores normales y por debajo del 50% con una caída de 87.70 puntos desde el ingreso (Tabla 14). Como puede verse en la figura de la cinética del Factor XIII (Figura 11), después de este punto, los niveles se empiezan a recuperar, aunque la disminución de los niveles de FXIII con respecto al basal fue significativa en todas las mediciones. No se halló relación entre la TBSA y los niveles de FXIII.

Figura 11. Trayectorias del FXIII



Con respecto al sangrado intraoperatorio, no encontramos relación entre la encuesta de percepción de sangrado realizada a los profesionales y los niveles de FXIII prequirúrgicos, sin embargo, sí que parece haber relación entre estos niveles y la cantidad de RBC

(Spearman Correlation  $-0.601$ ,  $p= 0.0139$ ) y FFP (Spearman Correlation  $-0.507$ ,  $p= 0.045$ ) administrada durante el intraoperatorio.

No se encontró relación entre los niveles de FXIII prequirúrgicos y los resultados de las encuestas de cicatrización POSAS y VANCOUVER .

### **Cinética de PT y aPTT: vías extrínseca e intrínseca**

Con respecto al resto de parámetros analíticos estudiados, tanto el PTr como el aPTTr presentaron su pico máximo a las 24h tras el trauma térmico, con un aumento del PTr de 0.26 puntos y del aPTTr de 0.34 puntos siendo ambos incrementos significativos (Tabla 14).

### **Cinética del fibrinógeno**

El fibrinógeno no experimentó cambios significativos en las primeras 24 horas (Tabla 14). Todas las determinaciones a partir de la prequirúrgica fueron significativamente más altas que la de ingreso, pero solo hallamos niveles supra normales a las 7 días de la intervención quirúrgica (Tabla 13).

### **Cinética de las plaquetas**

En el caso de las plaquetas, al igual que en la mayoría de parámetros estudiados, experimentaron un descenso a las 24 horas ( $p 0.058$ ) (Tabla 14) con un ascenso significativo entre los días 7-30 en los que apareció una trombocitosis con cifras superiores a las  $400 \times 10^9/l$  (Tabla 13).

### **Cinética de los Factores vW, VIII y XII: vía intrínseca**

Los Factores FVIII y FvW aunque presentaron un descenso significativo a las 24h de trauma térmico (Tabla 14), permanecieron en niveles supra normales durante todo el periodo de estudio (Tabla 13). No hubo diferencias significativas en los niveles de FVIII entre los que fallecieron y los que no.

El FXII a excepción del descenso significativo a las 24h del trauma térmico con una mediana de 46,30% permaneció en rangos de normalidad durante todo el mes (Tablas 13 y 14).

### Cinética de las vías compensatorias (AT, PC, PS y plasminógeno)

La AT y el Plasminógeno tras el descenso inicial sufrido a las 24h del trauma térmico se estabilizan alrededor de la fecha de la cirugía (mediana de 7 días) y presentan un ascenso significativo con respecto al basal en los días 7-30. La Proteína C se comporta de manera similar, pero tarda un poco más en estabilizarse y experimenta un ascenso significativo ya en el día 30 también sin superar los rangos de normalidad, mientras que la Proteína S tras el descenso inicial recupera entre los 7 y los 30 días en los que ya no se aprecian diferencias significativas con respecto a las cifras basales. Ninguno de estos cuatro parámetros superó las cifras de normalidad (Tablas 13 y 14).

### Cinética de la vía inhibitoria de la plasmina (alfa-2-antiplasmina)

La alfa-2-antiplasmina, encargada de inhibir a la plasmina, experimentó tras el descenso inicial y un ascenso significativo con respecto al basal desde el momento de la intervención quirúrgica que perduró hasta los 30 días tras el trauma térmico, aunque sin llegar a cifras supra normales (Tablas 13 y 14).

Tabla 13. Evolución de los distintos factores

Variable (Rango de referencia)	Ingreso	24 h post TT	Pre IQ	24h post IQ	7 días post IQ	30 días post TT
<b>PTr</b> (0.7-1.3 ratio)	<b>1.04</b> (0.19) <b>0.99</b> (0.95; 1.06) 0.83/1.79	<b>1.30</b> (0.24) <b>1.27</b> (1.11; 1.40) 0.93/1.83	<b>1.12</b> (0.10) <b>1.12</b> (1.07; 1.18) 0.94/1.32	<b>1.16</b> (0.10) <b>1.15</b> (1.12; 1.19) 0.95/1.34	<b>1.16</b> (0.12) <b>1.17</b> (1.10; 1.21) 0.94/1.43	<b>1.08</b> (0.11) <b>1.08</b> (1.04; 1.16) 0.86/1.31
<b>aPTTr</b> (0.8-1.3 ratio)	<b>0.95</b> (0.18) <b>0.92</b> (0.85; 1.01) 0.70/1.44	<b>1.29</b> (0.35) <b>1.29</b> (1.04; 1.42) 0.83/2.19	<b>0.94</b> (0.19) <b>0.90</b> (0.85; 0.99) 0.72/1.54	<b>1.01</b> (0.24) <b>0.97</b> (0.88; 1.05) 0.74/1.84	<b>0.99</b> (0.11) <b>0.98</b> (0.92; 1.06) 0.85/1.20	<b>0.97</b> (0.10) <b>0.94</b> (0.90; 1.04) 0.84/1.17
<b>Factor von Willebrand</b> (176.3-45.6%)	<b>317.36</b> (118.93) <b>273.80</b> (243.60; 400.80) 139.2/588.0	<b>242.18</b> (71.37) <b>235.20</b> (183.60; 283.60) 145.1/410.8	<b>238.33</b> (122.24) <b>241.30</b> (176.80; 285.60) 0.0/510.2	<b>264.76</b> (101.90) <b>246.70</b> (196.45; 329.20) 91.0/507.8	<b>261.85</b> (106.88) <b>255.10</b> (181.00; 349.20) 92.3/455.3	<b>249.71</b> (94.10) <b>250.20</b> (160.25; 303.50) 85.1/431.4
<b>Factor VIII</b> (50-150%)	<b>256.78</b> (103.50) <b>237.20</b> (176.60; 311.20) 97.3/450.4	<b>174.02</b> (56.74) <b>155.00</b> (137.30; 207.10) 108.8/323.7	<b>270.61</b> (116.60) <b>247.50</b> (176.80; 323.70) 146.7/593.0	<b>235.49</b> (60.11) <b>225.35</b> (179.95; 298.30) 150.0/332.0	<b>248.69</b> (107.66) <b>220.10</b> (197.10; 329.80) 69.5/523.6	<b>234.41</b> (85.95) <b>204.65</b> (173.70; 263.85) 147.6/466.1
<b>Factor XII</b> (50-150%)	<b>101.51</b> (40.50)	<b>51.71</b> (20.71)	<b>69.07</b> (32.59)	<b>63.58</b> (24.93)	<b>87.12</b> (37.46)	<b>101.64</b> (29.95)

	<b>96.80</b> (79.80; 128.10) 7.0/166.9	<b>46.30</b> (36.90; 71.50) 21.2/91.3	<b>58.40</b> (45.00; 90.20) 29.1/134.5	<b>63.80</b> (41.90; 74.90) 29.9/129.0	<b>75.90</b> (72.70; 121.30) 21.8/145.0	<b>100.00</b> (75.70; 128.85) 53.9/148.0
<b>Factor XIII</b> (75.2-154.8%)	<b>110.40</b> (23.93) <b>107.00</b> (102.50; 134.90) 65.1/147.5	<b>69.32</b> (21.42) <b>60.00</b> (54.80; 78.00) 48.8/123.8	<b>40.28</b> (23.92) <b>32.00</b> (22.70; 47.30) 21.3/106.4	<b>30.23</b> (18.68) <b>25.15</b> (18.85; 33.05) 14.3/91.5	<b>51.30</b> (20.03) <b>56.60</b> (32.40; 64.20) 19.3/89.9	<b>77.18</b> (33.51) <b>75.20</b> (50.75; 104.30) 29.0/138.3
<b>AT</b> (74.9-128.4%)	<b>77.14</b> (17.54) <b>74.00</b> (65.00; 86.00) 45.0/116.0	<b>44.37</b> (15.18) <b>43.00</b> (33.00; 57.00) 23.0/74.0	<b>77.35</b> (26.95) <b>77.00</b> (60.00; 96.00) 22.00/ 127.00	<b>81.50</b> (27.76) <b>75.00</b> (66.00; 102.00) 33.0/135.0	<b>100.60</b> (21.57) <b>105.00</b> (84.00; 113.00) 56.0/133.0	<b>104.00</b> (17.65) <b>107.50</b> (96.50; 114.00) 58.0/127.0
<b>Proteína C</b> (70-140%)	<b>84.52</b> (21.05) <b>83.00</b> (67.00; 99.00) 55.0/134.0	<b>53.42</b> (13.74) <b>53.00</b> (44.00; 64.00) 26.0/76.0	<b>73.71</b> (28.58) <b>79.00</b> (48.00; 96.00) 19.0/110.0	<b>75.25</b> (23.05) <b>72.00</b> (56.00; 95.00) 42.0/114.0	<b>94.73</b> (30.50) <b>94.00</b> (69.00; 123.00) 51.0/138.0	<b>111.44</b> (28.81) <b>110.00</b> (99.00; 133.50) 50.0/154.0
<b>Proteína S</b> (74.1-146.1%)	<b>90.16</b> (20.65) <b>88.80</b> (73.75; 110.35) 49.0/123.5	<b>53.73</b> (21.39) <b>57.60</b> (32.30; 74.80) 12.5/85.7	<b>75.75</b> (25.57) <b>73.60</b> (52.50; 96.60) 34.5/112.7	<b>58.90</b> (17.90) <b>56.30</b> (45.90; 63.80) 32.1/100.3	<b>89.12</b> (20.54) <b>87.65</b> (70.50; 109.20) 60.8/129.3	<b>79.51</b> (23.85) <b>79.05</b> (70.50; 89.85) 32.5/126.7
<b>Plasminógeno</b> (80.2-132.5%)	<b>75.10</b> (15.71) <b>73.00</b> (66.00; 88.50) 33.0/ 98.0	<b>39.42</b> (11.11) <b>35.00</b> (32.00; 50.00) 20.0/ 61.0	<b>78.94</b> (26.96) <b>77.00</b> (63.00; 103.50) 24.0/116.0	<b>66.94</b> (21.00) <b>64.50</b> (56.50; 81.50) 25.0/113.0	<b>94.93</b> (20.70) <b>92.50</b> (79.00; 115.00) 54.0/123.0	<b>104.25</b> (22.54) <b>105.50</b> (93.50; 117.00) 55.0/138.0
<b>Plaquetas</b> (140- 400x10 <sup>9</sup> /L)	<b>268.30</b> (62.05) <b>264.50</b> (215.00; 304.00) 179.0/390.0	<b>184.35</b> (49.28) <b>185.00</b> (160.00; 222.00) 74.0/241.0	<b>237.27</b> (156.96) <b>196.00</b> (106.00; 389.00) 82.0/529.0	<b>242.00</b> (146.88) <b>236.00</b> (86.00; 341.00) 70.00/530.0	<b>456.36</b> (296.03) <b>491.00</b> (109.00; 690.00) 51.0/903.0	<b>439.36</b> (166.02) <b>448.00</b> (298.00; 532.00) 212.0/820.0
<b>Alfa-2- antiplasmin</b> (98-122%)	<b>84.80</b> (16.45) <b>87.00</b> (75.00; 97.50) 38.0/107.0	<b>65.21</b> (14.93) <b>67.00</b> (55.00; 73.00) 29.0/89.0	<b>103.13</b> (25.59) <b>111.00</b> (91.50; 122.50) 47.0/135.0	<b>105.00</b> (19.02) <b>108.00</b> (97.50; 120.00) 52.0/125.0	<b>120.21</b> (18.58) <b>127.00</b> (107.00; 131.00) 87.0/148.0	<b>116.94</b> (19.29) <b>120.00</b> (102.00; 134.00) 82.0/146.0
<b>Fibrinógeno</b> (2,38-4.98g/L)	<b>3.06</b> (0.63) <b>2.91</b> (2.61; 3.42) 2.11/4.38	<b>3.06</b> (0.94) <b>3.27</b> (2.64; 3.65) 0.00/4.52	<b>4.93</b> (1.41) <b>4.63</b> (3.72; 6.05) 3.43/8.48	<b>4.50</b> (0.86) <b>4.60</b> (3.79; 5.14) 3.37/6.15	<b>5.11</b> (0.84) <b>5.35</b> (4.82; 5.77) 3.17/6.02	<b>4.29</b> (0.69) <b>4.33</b> (3.71; 4.83) 3.10/5.31
<b>pH</b> (7.35-7.45)	<b>7.24</b> (0.09) <b>7.27</b> (7.20; 7.32)	<b>7.29</b> (0.06) <b>7.29</b> (7.25; 7.34)	<b>7.35</b> (0.10) <b>7.37</b> (7.29; 7.41)	<b>7.39</b> (0.07) <b>7.41</b> (7.36; 7.44)	<b>7.39</b> (0.05) <b>7.40</b> (7.38;	<b>7.39</b> (0.06) <b>7.39</b> (7.37; 7.44)

	7.03/7.35	7.21/7.43	7.07/7.52	7.23/7.48	7.43) 7.23/7.45	7.26/ 7.47
<b>EB</b> (-2 – 2mmol/L)	<b>-5.46</b> (4.80) <b>-3.50</b> (-7.4; -2.1) -15.3/-0.4	<b>-3.79</b> (3.09) <b>-4.60</b> (-6.0; -1.8) -9.80/2.20	<b>2.03</b> (4.42) <b>3.50</b> (-1.90; 6.10) -5.10/9.80	<b>2.87</b> (2.98) <b>3.30</b> (2.30; 4.90) -2.80/7.90	<b>2.18</b> (3.83) <b>2.80</b> (1.00; 5.10) -5.20/6.80	<b>1.89</b> (3.42) <b>1.75</b> (0.35; 4.80) -7.80/6.90
<b>Bicarbonato</b> (26- 32mmol/L)	<b>22.06</b> (8.10) <b>21.30</b> (18.90; 23.10) 13.0/51.0	<b>30.21</b> (41.63) <b>20.80</b> (19.40; 22.80) 16.7/211.6	<b>26.24</b> (3.53) <b>27.40</b> (23.40; 29.20) 19.4/32.1	<b>26.32</b> (2.71) <b>26.90</b> (24.00; 28.60) 21.5/30.8	<b>26.39</b> (3.10) <b>26.35</b> (25.50; 28.60) 20.6/31.2	<b>25.80</b> (2.66) <b>26.00</b> (24.60; 27.90) 18.7/30.0
<b>Lactato</b> (0.8- 2.2mmol/L)	<b>3.46</b> (1.51) <b>3.15</b> (2.40; 4.70) 1.40/6.30	<b>3.74</b> (1.27) <b>3.40</b> (2.90; 4.50) 1.60/6.60	<b>2.58</b> (1.68) <b>2.10</b> (1.70; 3.00) 0.80/7.90	<b>1.97</b> (0.75) <b>1.80</b> (1.40; 2.60) 1.20/3.80	<b>2.11</b> (0.72) <b>2.20</b> (1.70; 2.70) 0.90/3.10	<b>1.71</b> (0.57) <b>1.75</b> (1.25; 2.10) 0.60/2.70

Datos presentados como:

**Media aritmética** (DE)

**Mediana** (P25; P75)

Min/MAX

Código de color: Procoagulante, Hipocoagulante, Acidosis, Alcalosis

Tabla 14. Diferencia de niveles en las primeras 24 horas

Variable	Diferencia aritmética	(Intervalo de confianza 95%)	p-valor
Factor XIII	-41.4662	(-54.1251; -28.8074)	0.0000
PTr	0.2606	(0.1893; 0.3318)	0.0000
aPTTr	0.3415	(0.2250; 0.4579)	0.0000
Factor von Willebrand	-76.5829	(-121.0385; -32.1274)	0.0007
Factor VIII	-79.0011	(-116.8069; -41.1952)	0.0000
Factor XII	-49.8600	(-61.7825; -37.9375)	0.0000
AT	-33.8999	(-42.4634; -25.3363)	0.0000
Proteína C	-32.2165	(-42.9511; -21.4819)	0.0000
Proteína S	-35.2430	(-44.6424; -25.8436)	0.0000
Plasminógeno	-35.0183	(-43.8160; -26.2205)	0.0000
Plaquetas	-83.8092	(-170.4946; 2.8763)	0.0581
Alpha-2-antiplasmin	-19.3498	(-27.1175; -11.5821)	0.0000
Fibrinógeno	0.0116	(-0.4637; 0.4869)	0.9618

## Resultados de ROTEM

Los resultados del ROTEM son normales al ingreso y durante las primeras 24 horas, sin embargo, empieza a observarse un patrón de hipercoagulabilidad en el periodo prequirúrgico (mediana de 7 días) con un aumento de la amplitud y la firmeza del coágulo en EXTEM y FIBTEM. A partir de los 7 días tras la cirugía y al mes, también vemos estos parámetros aumentados en el INTEM. No se observa hiperfibrinólisis en ningún momento (Tabla 15). No se halló relación estadística entre el MCF y los niveles de FXIII.

Tabla 15: Resultados de ROTEM

Parámetro		Ingreso	24h TT	Pre IQ	24h post IQ	7 días post IQ	30 días post TT	RANGO DE REFERENCIA
FIBTEM	MA <sub>10</sub>	13,73 ± 5,0	11,91 ± 4,1	<b>29,00 ± 11,3</b>	<b>26,00 ± 6,5</b>	<b>30,00 ± 6,1</b>	<b>27,67 ± 3,9</b>	7-23mm
	MCF	20,00 ± 17,1	13,82 ± 4,6	<b>31,09 ± 11,3</b>	<b>28,44 ± 6,2</b>	<b>31,33 ± 6,2</b>	<b>29,22 ± 4,0</b>	9-25 mm
EXTEM	MA <sub>10</sub>	50,36 ± 9,1	46,18 ± 4,6	<b>66,45 ± 7,6</b>	64,89 ± 6,1	<b>72,78 ± 3,4</b>	<b>72,11 ± 3,1</b>	43-65mm
	CT	76,27 ± 20,7	89,55 ± 28,1	68,64 ± 6,9	67,89 ± 5,3	74,22 ± 9,1	70,00 ± 8,9	35-80 s
	MCF	64,00 ± 5,8	59,55 ± 4,4	<b>73,18 ± 6,5</b>	<b>72,22 ± 5,3</b>	<b>78,44 ± 2,2</b>	<b>72,22 ± 15,7</b>	50-72 mm
	ML	2,18 ± 4,3	1,91 ± 3,0	3,55 ± 3,6	2,78 ± 3,5	1,67 ± 1,9	3,00 ± 3,7	0-15%
INTEM	MA <sub>10</sub>	51,09 ± 7,9	47,64 ± 5,9	64,27 ± 7,6	62,11 ± 6,5	<b>70,78 ± 2,8</b>	<b>69,78 ± 3,9</b>	44-66mm
	CT	138,00 ± 33,4	152,64 ± 28,2	114,73 ± 26,0	159,44 ± 27,6	153,89 ± 14,8	155,44 ± 13,8	100-240 s
	MCF	62,55 ± 6,0	58,82 ± 5,3	71,64 ± 6,1	69,67 ± 5,2	<b>76,22 ± 2,6</b>	<b>74,89 ± 3,5</b>	50-72 mm
	ML	2,55 ± 4,4	2,00 ± 3,0	3,64 ± 4,3	2,78 ± 3,3	2,33 ± 2,5	3,89 ± 4,9	0-15%

Datos presentados como: Media aritmética ± DE

## Resultados de Morbimortalidad

La mediana de días de ingreso en el área de críticos fue de 13 días y de ingreso hospitalario 42 días. La incidencia de neumonía fue del 23.8%. Con respecto a la insuficiencia renal según la escala de RIFFLE, en el 76.2% de los pacientes no hubo disminución del Filtrado glomerular o esta fue ≤ 25%, un 9.5% se consideraron en el nivel de *Risk*, otro 9.5% en *Injury* y un 4.8% (un paciente) en *Failure*<sup>105</sup>. Dos pacientes presentaron una reacción adversa transfusional, uno de ellos con un cuadro febril y el otro con un TRALI (Tabla 16).

Se observó acidosis en el pH, bicarbonato y Exceso de Base y aumento de los lactatos tanto en el momento de la admisión como a las 24 horas, pero esta situación ya se había resuelto en el momento de la cirugía (Tabla 13).

Con respecto a la sepsis, 4 de los 21 pacientes cumplieron criterios de la *Surviving Sepsis Campaign*<sup>106</sup>, además hallamos una diferencia desde el inicio en los niveles de factor XII entre los pacientes que padecieron sepsis y los que no, tanto gráficamente como con el ajuste de modelo mixto, siendo menores en los pacientes que padecieron sepsis aunque sin diferencias en cuanto a la trayectoria que fue paralela. Los niveles de FXII al ingreso fueron significativamente más bajos ( $p=0.0159$ ).

La mortalidad a los 30 días fue del 19%, mientras que durante el ingreso fue del 23.8% (5 pacientes). En dos pacientes la causa de la muerte fue cardiogénica (uno por infarto, la otra por insuficiencia cardiaca) y los otros tres fallecieron por fallo multiorgánico. Los pacientes que fallecieron lo hicieron en una mediana de 10 días (Tabla 16).

Tabla 16. Morbimortalidad

Variable		Resumen estadístico
Mortalidad a los 30 días <sup>2</sup>		4 (19%)
Días hasta fallecimiento <sup>1</sup>		5 <b>18.00</b> (20.84) <b>10.00</b> (7.00; 17.00) 2.00/ 54.00
Causa de la muerte <sup>2</sup>	Fallo multiorgánico	3 (60%)
	Cardiogénico	2 (40%)
Días en ventilación mecánica <sup>1</sup>		<b>8.29</b> (12.15) <b>0.00</b> (0.00; 16.00) 0.00/ 39.00
Neumonía <sup>2</sup>		5 (23.8%)
Daño renal <sup>2</sup> (RIFLE)	SIN DESCENSO O FG ≤ 25%	16 (76.2%)
	RISK: Descenso FG > 25%	2 (9.5%)
	INJURY: Descenso FG >50%	2 (9.5%)
	FAILURE: Descenso FG >75%	1 (4.8%)
Reacción adversa transfusional <sup>2</sup>		2 (9.5%)
Tipo de Reacción <sup>2</sup>	Fiebre	1 (4.8%)
	TRALI	1 (4.8%)
Días en UCI <sup>1</sup>		<b>20.86</b> (25.33) <b>13.00</b> (0.00; 34.00) 0.00/ 91.00
Días de hospitalización <sup>1</sup>		<b>42.48</b> (26.38) <b>42.00</b> (21.00; 56.00) 3.00/ 119.00

Sepsis <sup>2</sup>	4 (19%)
---------------------	---------

Datos presentados como:

1: N

**Media Aritmética** (DE)

**Mediana** (P25; P75)

Min MAX

2: n (porcentaje columna)

Con respecto a la mortalidad, cabe destacar que los pacientes que fallecieron presentaron niveles significativamente más bajos de factor XII en la determinación prequirúrgica ( $p=0.0177$ ) y también una caída de PC en esta determinación ( $p=0.0202$ ). No hubo diferencias significativas en los niveles de Factor VIII entre fallecidos y supervivientes, ni tampoco en AT y PS, aunque al observar las trayectorias sí que parece haber una tendencia a que todos ellos estén más bajos en los pacientes que fallecen.

## 5.6. Discusión

La coagulopatía inicial del PGQ ha sido estudiada durante años recibiendo distintos nombres aunque hasta el momento sigue sin estar claramente definida<sup>18</sup>. Lo que parece estar más claro es que se caracteriza por presentarse en la mayoría de los casos, no en el momento inicial como sucede en el traumático<sup>31</sup>, sino al cabo de 24 horas del trauma térmico cuando pueden aparecer los alargamientos de los tiempos de protrombina y tromboplastina<sup>21,24,26,27</sup> sin alteración de los tests viscoelásticos<sup>24,28,41,42</sup>.

En nuestro estudio retrospectivo pudimos constatar la existencia de esta alteración de las pruebas de coagulación básicas (PT y aPTT) en un 66.7% de los pacientes y comprobamos que esta alteración aparecía de manera más frecuente en los pacientes con mayor gravedad, siendo más frecuente en aquellos pacientes con un ABSI  $\geq 8$  y un TBSA  $\geq 32\%$ .

Algunos autores han postulado e intentado relacionar el alargamiento de los tiempos de protrombina y tromboplastina con la reanimación agresiva con fluidos que sufre el PGQ durante las primeras 24 horas<sup>21</sup>. Nosotros no fuimos capaces de constatar este hecho en nuestro estudio retrospectivo, sin embargo en el estudio prospectivo sí que hallamos un aumento del PTr y aPTTr y un descenso significativo de FVIII, FvW, FXII, FXIII, AT, PC, PS, plasminógeno y alfa-2-antiplasmina y casi significativo de las plaquetas ( $p 0.058$ ) entre el ingreso y las 24 horas tras el trauma térmico. Estos resultados apuntan a una dilución de los factores por la fluidoterapia de reanimación del PGQ en una muestra de pacientes en que la reanimación con fluidos se realizó dentro de los límites de la normalidad<sup>3</sup>.

Coincidimos con otros autores en no hallar alteración en el ROTEM en los estadios iniciales<sup>24,28,41,42</sup> y esto podría deberse a que como vimos en los resultados de nuestro estudio, tanto los factores pro como los anti coagulantes se encuentran descendidos manteniéndose tal vez en un equilibrio que no altere la estabilidad del coágulo.

En nuestro estudio retrospectivo la mayoría de los pacientes con alteraciones de la coagulación la resolvieron en menos de una semana, y solo un 13% precisaron la transfusión de plasma fresco congelado, por lo que la mayoría no necesitaron tratamiento. Parecería por tanto oportuno recomendar no realizar una corrección activa de estos parámetros con productos protrombóticos salvo que hubiera un sangrado activo o riesgo de sangrado.

Aun así, los pacientes que presentaron alteración de la coagulación en nuestro estudio retrospectivo consumieron más hemocomponentes y tuvieron una tasa más alta de mortalidad a 28 y 90 días, lo cual coincide con los estudios de Sherren<sup>20</sup> y Geng<sup>17</sup>; y los que no resolvieron la coagulopatía, fallecieron, por lo que la coagulopatía que no resuelve a los 4-5 días podría considerarse un factor de mal pronóstico.

Nos gustaría remarcar que pese a que la entidad conocida como ABIC describe una alteración de los tiempos de protrombina y tromboplastina en las primeras 24 horas que nosotros relacionamos con una dilución de los factores por la reanimación, en realidad la alteración más temprana que se ve en la coagulación del PGQ es una elevación de los FVIII y FvW que pudimos ver tanto en nuestro estudio como en los previos<sup>27,30,36</sup>.

El fibrinógeno que en estudios previos había presentado una ascenso a partir de las 48 horas<sup>24,33</sup> no se elevó por encima de lo normal en nuestro estudio, pero lo que sí que es cierto es que fue el único que no experimentó un descenso en las primeras 24 horas. A la luz de estos datos y teniendo en cuenta que estudios previos han documentado de manera indirecta una gran producción de fibrina<sup>36</sup> y activación de la fibrinólisis<sup>22,27,30,36,39</sup> y que el fibrinógeno es un reactante de fase aguda, nos inclinamos a pensar en que posiblemente su elevación en las fases iniciales se vea enmascarada por el componente dilucional, pero sí que esté presente desde las 24 horas.

El estado hipercoagulable se refleja en las técnicas viscoelásticas de estudios previos a partir de las 48-72h<sup>28,33</sup> y pese a que nosotros no realizamos determinación en ese momento, sí que pudimos apreciar un aumento del MCF en el FIBTEM en la determinación prequirúrgica; aunque a diferencia de otros estudios<sup>24</sup> esto no se correspondió con niveles supranormales de fibrinógeno con el método de Claus.

Sigue sorprendiendo que pese al supuesto estado hipercoagulable en que se encuentra el PGQ según las técnicas viscoelásticas en el momento de someterse al desbridamiento quirúrgico, este acto suponga un sangrado masivo que genera a los clínicos sensación de coagulopatía clínica, para lo que, de acuerdo con los resultados de nuestro estudio el FXIII podría ser uno de los causantes.

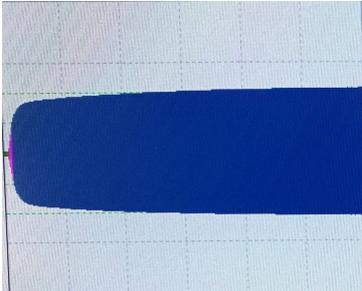
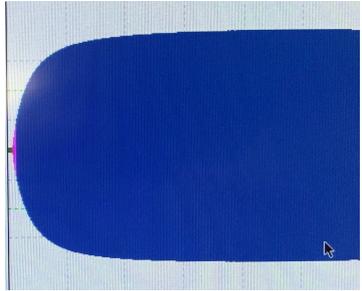
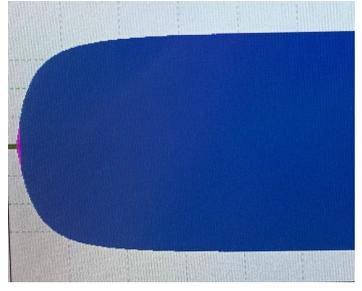
El FXIII fue el único de los factores que tras presentar una caída inicial a las 24 horas no inició su recuperación y continuó cayendo hasta las 24 horas postoperatorias, lo cual esté probablemente relacionado con su consumo por la cicatrización de la extensa superficie quemada<sup>24</sup>. Nuestro estudio es el primero en documentar un déficit adquirido de FXIII en el PGQ que se encuentra en cifras infranormales en el momento del acto quirúrgico en la mayor parte de los pacientes, lo cual, a priori, predispone al paciente a un sangrado por coagulopatía al ser menos eficaz formando un polímero de fibrina estable.

Lo cierto es que los PGQ son pacientes con alto riesgo de déficit adquirido de FXIII si seguimos el algoritmo que realizamos en nuestra revisión sobre el FXIII, pero hemos de tener en cuenta varias cosas.

Los déficits adquiridos son situaciones temporales que tal y como vimos contrastado en nuestro estudio, se recuperan con el tiempo sin precisar de ningún tiempo de intervención<sup>55</sup> por lo que solo deberíamos plantearnos tratarlos en caso de sangrado activo o alto riesgo de sangrado, dado que es en estas poblaciones en las que sí se han hallado diferencias significativas es al reponer los déficits de FXIII<sup>95</sup>. Si bien es cierto que pese a que en nuestro estudio se deja entrever una relación entre los requerimientos transfusionales intraoperatorios y los niveles prequirúrgicos, esta no es significativa probablemente por falta de N, esto apoya la teoría de que unos niveles correctos de FXIII mejorarían la hemostasia y el sangrado de nuestros pacientes.

Pese a que se ha postulado la posibilidad de predecir el déficit de FXIII con las pruebas viscoelásticas<sup>53</sup>, según los resultados de nuestro estudio ninguna de las pruebas realizadas, incluido el ROTEM, predijo de manera fiable el déficit de FXIII a excepción de la cuantificación del FXIII antigénico (Figura 12).

Figura 12. ROTEM prequirúrgico en paciente con un 28.8% de FXIII

FIBTEM	EXTEM	INTEM
		
CT: 53 A10: 37 MCF: 43	CT: 62 A10: 70 MCF: 78	CT: 114 A10: 68 MCF: 76

El punto de corte crítico para la reposición del FXIII y el objetivo de reposición siguen sin estar definidos a día de hoy. La evidencia es completamente insuficiente aunque podría encontrarse en algún lugar entre el 50 y 70%<sup>49,93,103</sup>.

Sin embargo, pese a que a día de hoy no existen estudios que hayan descrito claramente cuándo, cómo ni con qué deberíamos reponer los déficits de FXIII o cuál debería ser el punto de corte a partir del que reponer FXIII y objetivo de esta reposición, lo que sí que deberíamos plantearnos a la vista de los resultados de nuestro estudio, es medir sistemáticamente los niveles de FXIII prequirúrgicos en el PGQ para que las decisiones hemostáticas que tomemos durante la cirugía, se basen en una información más completa sobre la coagulación de nuestros pacientes. Debemos tener en cuenta que pese a tener una patología asociada con descenso del FXIII, los niveles del mismo podrían ser suficientes para una correcta hemostasia.

Teniendo en cuenta la tendencia actual a la medicina individualizada y la terapia guiada por objetivos, parecería sensato reponer solo aquellos factores que nos faltan<sup>101,102</sup>, por lo que un déficit de FXIII a priori debería reponerse con un concentrado de FXIII; pero aunque los estudios publicados hasta la fecha no han mostrado un aumento de eventos trombóticos<sup>86-88</sup>, no existen estudios realizados en pacientes quemados, por lo que a día de hoy no podemos recomendar su uso. Sin embargo, en caso de tener que realizar una reposición de factores por sangrado o coagulopatía, recomendamos que a la hora de elegir entre FFP y complejo protrombínico, se tenga en cuenta que el FFP contiene FXIII en su composición.

Una vez transcurrido el periodo perioperatorio seguimos observado una tendencia hipercoagulable en ROTEM sin aumento de la fibrinólisis en ningún momento y un aumento de las plaquetas coincidiendo con los resultados de estudios previos<sup>24,29,33,35</sup>.

Con respecto a la morbimortalidad, parece que los niveles de AT, PC y PS son menores en los pacientes que fallecen tanto en nuestro estudio como en los previos<sup>22,36</sup>, aunque en el nuestro los resultados no fueron significativos, tiene sentido que la activación de la vía compensatoria en una paciente hipercoagulable mejore su supervivencia.

También somos los primeros en realizar un estudio sobre el FXII en el PGQ que pese a formar parte de la vía intrínseca y activar el sistema proinflamatorio in vitro, su déficit no provoca coagulopatía y el papel in vivo sigue sin estar claramente definido<sup>24</sup>. De hecho, nuestros resultados lo encajan más en el apartado de morbimortalidad puesto que los niveles bajos de FXII desde el inicio se relacionaron con la sepsis y los prequirúrgicos con la mortalidad, pudiendo ser el déficit de FXII un marcador de mal pronóstico; aunque esto requerirá estudios específicos.

### **Consideraciones finales**

Nuestro estudio es el primero en constatar un déficit de Factor XIII adquirido en el paciente gran quemado que podría afectar al sangrado intraoperatorio de estos pacientes, lo cual podría justificar el sangrado masivo que supone la cirugía de desbridamiento de las quemaduras pese al patrón de hipercoagulabilidad que se observa en el resto de pruebas.

Sin embargo, es imprescindible entender la coagulación como un todo. Debemos ser conscientes de que un solo factor no puede ser la respuesta a todos nuestros males, y que no conseguiremos detener un sangrado administrando solo Factor XIII sin corregir antes una hipocalcemia, un déficit de vitamina K, una acidosis, una hiperfibrinólisis o un vaso que sangra.

Hemos de ser conscientes de que todas las pruebas de coagulación de que disponemos actualmente son solo representaciones o modelos in vitro de la coagulación, que in vivo esta es mucho más compleja y en ella el endotelio y las células forman un papel fundamental.

### **Fortalezas**

Consideramos que esta tesis aporta la visión más global sobre las alteraciones de la coagulación del PGQ realizada hasta el momento, arrojando luz sobre algunos puntos que han sido objeto de debate durante años como la existencia de la ABIC y sus implicaciones y las causas del sangrado masivo intraoperatorio.

Hemos realizado el primer estudio sobre la cinética del FXIII y pese a tratarse de un estudio piloto conseguimos contrastar nuestra hipótesis demostrando que el PGQ presenta un déficit de FXIII adquirido.

El hecho de que nuestros resultados concuerden con los previamente publicados por otros autores apoyan la veracidad de los mismos pese a la N limitada de nuestro estudio.

Por otro lado, nuestro estudio también es el primero en estudiar los niveles de FXII en el PGQ y asociarlo con la morbimortalidad y la sepsis, abriendo las puertas a investigaciones futuras.

## **Limitaciones**

Las dos revisiones realizadas no fueron sistemáticas debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos, la falta de datos, la falta de estudios aleatorizados y con las intención de ser lo más inclusivas posible.

Pese a disponer del privilegio de una de las unidades más grandes de Europa, el PGQ es una entidad minoritaria, por lo que el reclutamiento de pacientes es complejo como así hemos podido comprobar en los diferentes trabajos reportados.

El estudio sobre las alteraciones del PT y aPTT es un estudio retrospectivo, con las limitaciones implícitas que ello conlleva.

El estudio central de nuestra tesis es un estudio piloto, unicéntrico y con un N limitada. En muchos casos la cicatrización no había finalizado al mes, por lo que para estudios futuros valdría la pena realizar la evaluación de las cicatrices al año.

Pese a haber tratado de evaluar la coagulación con diferentes test sobre la formación y lisis del coágulo, ninguno de ellos tiene en cuenta como interactúa el endotelio y pese a que podemos ir haciéndonos una idea del estado de la coagulación del paciente, su comportamiento in vivo sigue siendo motivo de estudio.

## **Direcciones Futuras**

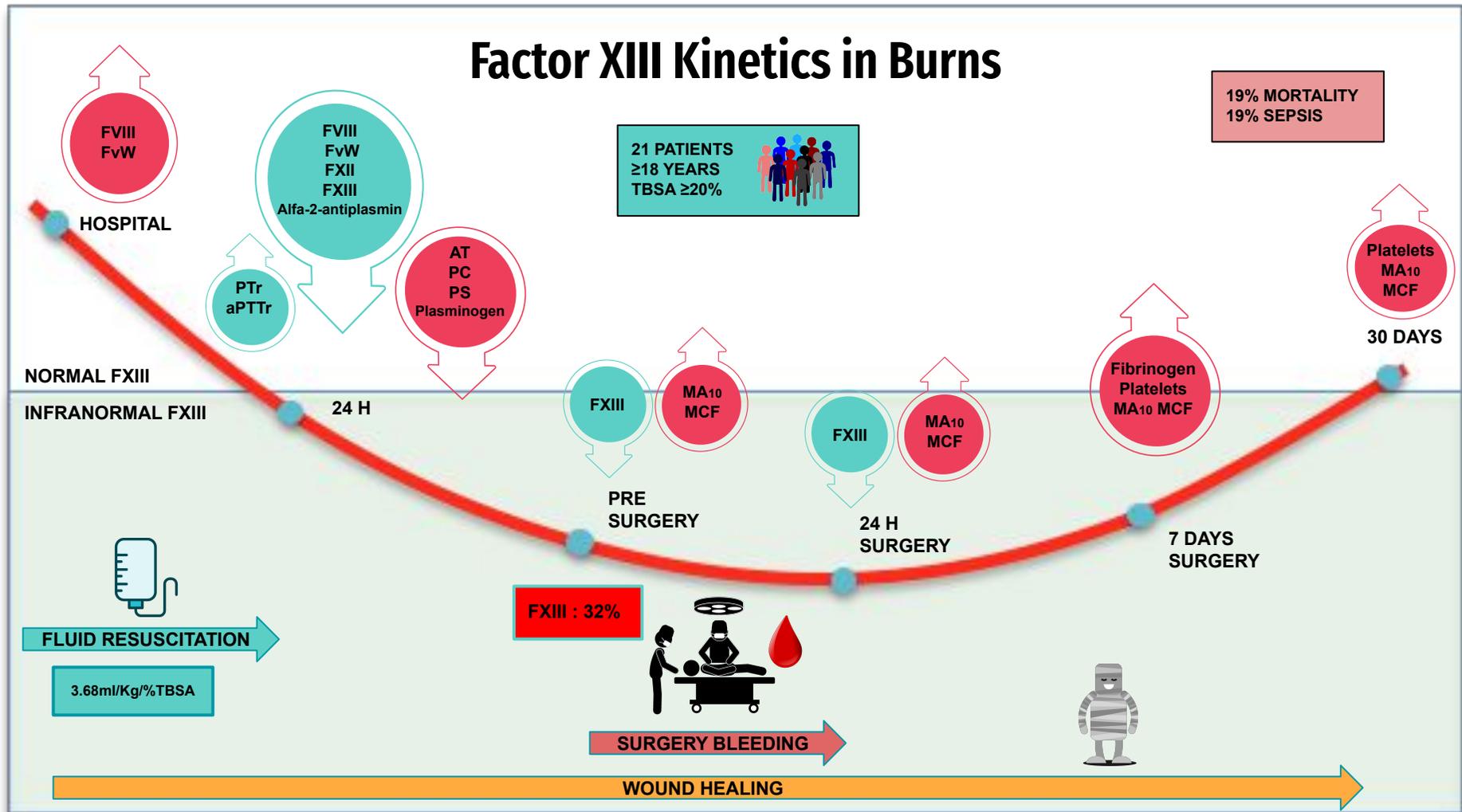
Se precisan ensayos clínicos que determinen el punto crítico para la reposición de FXII así como el punto objetivo de esta reposición tanto en el PGQ como en el resto de pacientes.

Con la intención de acabar de comprender mejor la coagulación del PGQ consideramos que es de vital importancia investigar las posibles alteraciones del endotelio que pueda sufrir este tipo de paciente.

Parece que el estado hipercoagulable no compensado que sufre el PGQ disminuye su supervivencia, por lo que consideramos que las correctas dosis de tromboprolifaxis podrían ser otra línea interesante de investigación.

Consideramos que el FXII y su posible implicación en la sepsis abren también un nuevo abanico de investigación en el PGQ.

Figura 13. El Factor XIII en la coagulopatía del paciente gran quemado.



## 5.7. Conclusiones

De acuerdo con todo lo expuesto anteriormente concluimos que:

- El paciente gran quemado sufre un déficit adquirido de Factor XIII.
- El paciente gran quemado presenta un déficit de Factor XIII en el momento del acto quirúrgico.
- El Factor XIII experimenta un descenso hasta las 24 horas postoperatorias con una posterior recuperación que llega a rangos de normalidad a los 30 días del trauma térmico.
- En nuestro estudio parece haber una tendencia a que los pacientes con menor nivel de Factor XIII consuman más hemoderivados intraoperatorios, sin embargo esta relación no fue estadísticamente significativa.
- No hallamos relación entre los niveles de Factor XIII y la cicatrización
- No hallamos relación entre el descenso de Factor XIII y la superficie corporal quemada.
- La mayor parte de los factores experimentaron un descenso desde el ingreso en la unidad hasta las 24 horas tras el trauma térmico e iniciaron la recuperación posteriormente, lo cual podría tener relación con la fluidoterapia intensiva de la reanimación de estos pacientes.
- Se observó un descenso desde el inicio en los niveles de Factor XII en aquellos pacientes que padecieron sepsis, y niveles más bajos en la determinación prequirúrgica tanto de Proteína C como de Factor XII en los pacientes que fallecieron.

## 6. Bibliografía

1. Baxter CR. Fluid volume and electrolyte changes of the early postburn period. *Clin Plast Surg* 1974;1:693–703.
2. Guilabert P, Usúa G, Martín N, Abarca L, Barret JP, Colomina MJ. Fluid resuscitation management in patients with burns: update. *Br J Anaesth* 2016;117:284–96.
3. Pham TN, Cancio LC, Gibran NS. American Burn Association practice guidelines burn shock resuscitation. *J Burn Care Res* 29:257–66.
4. Barrow RE, Jeschke MG, Herndon DN. Early fluid resuscitation improves outcomes in severely burned children. *Resuscitation* 2000;45:91–6.
5. Rose JK, Herndon DN. Advances in the treatment of burn patients. *Burns* 1997;23 Suppl 1:S19-26.
6. Artz C, Moncrief J. The treatment of burns. In: Artz C, Moncrief J, eds. *The treatment of burns*. Philadelphia: WB Saunders, 1969:1–22.
7. Cuthbertson DP, Angeles Valero Zanuy MA, León Sanz ML. Post-shock metabolic response. 1942. *Nutr Hosp* 16:176–82; discussion 175-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11708288>. Accessed October 30, 2015.
8. Martyn JA, Aikawa N, Wilson RS, Szyfelbein SK, Burke JF. Extrapulmonary factors influencing the ratio of arterial oxygen tension to inspired oxygen concentration in burn patients. *Crit Care Med* 1979;7:492–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/487845>. Accessed October 30, 2015.
9. Wilmore DW, Goodwin CW, Aulick LH, Powanda MC, Mason AD, Pruitt BA. Effect of injury and infection on visceral metabolism and circulation. *Ann Surg* 1980;192:491–504. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1346994&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed October 30, 2015.
10. Aulick LH, McManus AT, Mason AD, Pruitt BA. Effects of infection on oxygen consumption and core temperature in experimental thermal injury. *Ann Surg* 1986;204:48–52. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3089183/>. Accessed March 6, 2021.
11. Rehberg S, Maybauer MO, Enkhbaatar P, Maybauer DM, Yamamoto Y, Traber DL. Pathophysiology, management and treatment of smoke inhalation injury. *Expert Rev Respir Med* 2009;3:283–97. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2722076&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed October 30, 2015.
12. MacKie DP, Spoelder EJ, Paauw RJ, Knappe P, Boer C. Mechanical ventilation and fluid retention in burn patients. *J Trauma - Inj Infect Crit Care* 2009;67:1233–8.
13. Forster NA, Zingg M, Haile SR, Künzi W, Giovanoli P, Guggenheim M. 30 years later - Does the ABSI need revision? *Burns* 2011;37:958–63. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030541791100091X>. Accessed November 24, 2020.

14. Barret JP, Dziewulski PG. Complications of the hypercoagulable status in burn injury. *Burns* 2006;32:1005–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879922>. Accessed August 29, 2016.
15. Barret JP, Gomez PA. Disseminated intravascular coagulation: a rare entity in burn injury. *Burns* 2005;31:354–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774294>. Accessed August 29, 2016.
16. Marsden NJ, Van M, Dean S, Azzopardi EA, Hemington-Gorse S, Evans PA, Whitaker IS. Measuring coagulation in burns: an evidence-based systematic review. *Scars, Burn Heal* 2017;3:205951311772820. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29799542/>. Accessed January 2, 2021.
17. Geng K, Liu Y, Yang Y, Ding X, Tian X, Liu H, Yan H. Incidence and Prognostic Value of Acute Coagulopathy After Extensive Severe Burns. *J Burn Care Res* 2020;41:544–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32036383/>. Accessed January 2, 2021.
18. Glas GJ, Levi M, Schultz MJ. Coagulopathy and its management in patients with severe burns. *J Thromb Haemost* 2016;14:865–74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26854881>. Accessed August 29, 2016.
19. Sherren PB, Hussey J, Martin R, Kundishora T, Parker M, Emerson B. Lethal triad in severe burns. *Burns* 2014;40:1492–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24996247>. Accessed August 29, 2016.
20. Sherren PB, Hussey J, Martin R, Kundishora T, Parker M, Emerson B. Acute burn induced coagulopathy. *Burns* 2013;39:1157–61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23498713>. Accessed August 29, 2016.
21. Mitra B, Wasiak J, Cameron PA, O'Reilly G, Dobson H, Cleland H. Early coagulopathy of major burns. *Injury* 2013;44:40–3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22677221>. Accessed August 29, 2016.
22. Lavrentieva A, Kontakiotis T, Bitzani M, Papaioannou-Gaki G, Parlapani A, Thomareis O, Tsotsolis N, Giala M-A. Early coagulation disorders after severe burn injury: impact on mortality. *Intensive Care Med* 2008;34:700–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18193192>. Accessed August 29, 2016.
23. Levin GY, Egorihina MN. The role of fibrinogen in aggregation of platelets in burn injury. *Burns* 2010;36:806–10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20236770>. Accessed August 29, 2016.
24. Schaden E, Hoerburger D, Hacker S, Kraincuk P, Baron DM, Kozek-Langenecker S. Fibrinogen function after severe burn injury. *Burns* 2012;38:77–82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22113102>. Accessed November 11, 2015.
25. King DR, Namias N, Andrews DM. Coagulation abnormalities following thermal injury. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21:666–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20689402>. Accessed August 29, 2016.
26. Lu RP, Ni A, Lin F-C, Ortiz-Pujols SM, Adams SD, Monroe DM, Whinna HC, Cairns BA, Key NS. Major burn injury is not associated with acute traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74:1474–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23694874>. Accessed August 29, 2016.

27. Tejiram S, Brummel-Ziedins KE, Orfeo T, Mete M, Desale S, Hamilton BN, Moffatt LT, Mann KG, Tracy RP, Shupp JW. In-depth analysis of clotting dynamics in burn patients. *J Surg Res* 2016;202:341–51. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27229109/>. Accessed January 2, 2021.
28. Wiegele M, Schaden E, Koch S, Bauer D, Krall C, Adelman D. Thrombin generation in patients with severe thermal injury. *Burns* 2019;45:54–62. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30327230/>. Accessed January 2, 2021.
29. Martini WZ, Holcomb JB, Yu YM, Wolf SE, Cancio LC, Pusateri AE, Dubick MA. Hypercoagulation and hypermetabolism of fibrinogen in severely burned adults. In: *Journal of Burn Care and Research*. Vol 41. Oxford University Press, 2020:23–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504640/>. Accessed January 3, 2021.
30. Haren RM Van, Thorson CM, Valle EJ, Busko AM, Guarch GA, Andrews DM, Pizano LR, Schulman CI, Namias N, Proctor KG. Hypercoagulability after burn injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75:37–43; discussion 43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23778436>. Accessed August 29, 2016.
31. Lu RP, Ni A, Lin FC, Ortiz-Pujols SM, Adams SD, Monroe DM, Whinna HC, Cairns BA, Key NS. Major burn injury is not associated with acute traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74:1474–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23694874/>. Accessed November 22, 2020.
32. Wade CE, Baer LA, Cardenas JC, Folkerson LE, Nutall-Aurora K, Cotton BA, Matijevic N, Holcomb JB, Cross JM, Huzar T. Upon admission coagulation and platelet function in patients with thermal and electrical injuries. *Burns* 2016;42:1704–11.
33. Marck RE, Bijl I van der, Korsten H, Lorinser J, Korte D de, Middelkoop E. Activation, function and content of platelets in burn patients. *Platelets* 2019;30:396–402. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29553873/>. Accessed January 3, 2021.
34. Huzar TF, Martinez E, Love J, George TC, Shah J, Baer L, Cross JM, Wade CE, Cotton BA. Admission Rapid Thrombelastography (rTEG®) Values Predict Resuscitation Volumes and Patient Outcomes after Thermal Injury. *J Burn Care Res* 2018;39:345–52. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28570309/>. Accessed January 3, 2021.
35. Schaden E, Kimberger O, Kraincuk P, Baron DM, Metnitz PG, Kozek-Langenecker S. Perioperative treatment algorithm for bleeding burn patients reduces allogeneic blood product requirements. *Br J Anaesth* 2012;109:376–81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22719014>. Accessed August 29, 2016.
36. Bravo MC, Tejiram S, McLawhorn MM, Moffatt LT, Orfeo T, Jett-Tilton M, Pusateri AE, Shupp JW, Brummel-Ziedins KE. Utilizing plasma composition data to help determine procoagulant dynamics in patients with thermal injury: A computational assessment. In: *Military Medicine*. Vol 184. Oxford University Press, 2019:392–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30901410/>. Accessed January 9, 2021.
37. Lang TC, Zhao R, Kim A, Wijewardena A, Vandervord J, McGrath R, Fitzpatrick S, Fulcher G, Jackson CJ. Plasma protein C levels are directly associated with better

- outcomes in patients with severe burns. *Burns* 2019;45:1659–72. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31221425/>. Accessed January 9, 2021.
38. Aoki K, Aikawa N, Sekine K, Yamazaki M, Mimura T, Urano T, Takada A. Elevation of plasma free PAI-1 levels as an integrated endothelial response to severe burns. *Burns* 2001;27:569–75. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11525850>. Accessed August 29, 2016.
  39. Lipový B, Kaloudová Y, Matýšková M, Penka M, Rihová H, Brychta P. Hemocoagulation disorders in extensively burned patients: pilot study for scoring of the DIC. *Acta Chir Plast* 2008;50(4):115–8.
  40. Davenport R, Manson J, De’Ath H, Platton S, Coates A, Allard S, Hart D, Pearse R, Pasi KJ, MacCallum P, Stanworth S, Brohi K. Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Crit Care Med* 2011;39:2652–8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21765358/>. Accessed September 3, 2020.
  41. Park MS, Martini WZ, Dubick MA, Salinas J, Butenas S, Kheirabadi BS, Pusateri AE, Vos JA, Guymon CH, Wolf SE, Mann KG, Holcomb JB. Thromboelastography as a better indicator of hypercoagulable state after injury than prothrombin time or activated partial thromboplastin time. *J Trauma - Inj Infect Crit Care* 2009;67:266–75. Available at: </pmc/articles/PMC3415284/?report=abstract>. Accessed November 19, 2020.
  42. Haren RM Van, Thorson CM, Valle EJ, Busko AM, Guarch GA, Andrews DM, Pizano LR, Schulman CI, Namias N, Proctor KG. Hypercoagulability after burn injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75:37–43. Available at: <http://journals.lww.com/01586154-201307000-00006>. Accessed November 19, 2020.
  43. Hippensteel JA, Uchimido R, Tyler PD, Burke RC, Han X, Zhang F, McMurtry SA, Colbert JF, Lindsell CJ, Angus DC, Kellum JA, Yealy DM, Linhardt RJ, Shapiro NI, Schmidt EP. Intravenous fluid resuscitation is associated with septic endothelial glycocalyx degradation. *Crit Care* 2019;23. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31337421/>. Accessed November 24, 2020.
  44. Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. The glycocalyx: A novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit Care* 2019;23. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30654825/>. Accessed November 24, 2020.
  45. Benes J, Cerny V. Fluid therapy and endothelial glycocalyx layer: On the track of the water-phobic Bigfoot. *Minerva Anestesiol* 2018;84:1007–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29624031/>. Accessed November 24, 2020.
  46. Iba T, Levy JH. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. *J Thromb Haemost* 2019;17:283–94. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30582882/>. Accessed November 24, 2020.
  47. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascón GA, Hernandez G, Murray P, Backer D De. The endothelium in sepsis. *Shock* 2016;45:259–70. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26871664/>. Accessed November 24, 2020.
  48. Barkan G, Gaspar A. No Title. *Biochem Z* 1923;139:291.

49. Asmis L. Coagulation Factor Concentrates. In: Marcucci CE, Schoettker P, eds. Perioperative hemostasis. Coagulation for Anesthesiologists. 1st ed. Berlin: Springer, 2015:177–204.
50. Lorand L. Factor XIII: structure, activation, and interactions with fibrinogen and fibrin. *Ann N Y Acad Sci* 2001;936:291–311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11460485>. Accessed January 9, 2019.
51. Richardson VR, Cordell P, Standeven KF, Carter AM. Substrates of Factor XIII-A: roles in thrombosis and wound healing. *Clin Sci* 2013;124:123–37. Available at: <http://clinsci.org/lookup/doi/10.1042/CS20120233>. Accessed January 9, 2019.
52. Noll T, Wozniak G, McCarron K, Hajimohammad A, Metzner HJ, Inserte J, Kummer W, Hehrlein FW, Piper HM. Effect of factor XIII on endothelial barrier function. *J Exp Med* 1999;189:1373–82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10224277>. Accessed January 9, 2019.
53. Nielsen VG, Gurley WQ, Burch TM. The impact of factor XIII on coagulation kinetics and clot strength determined by thrombelastography. *Anesth Analg* 2004;99:120–3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15281516>. Accessed June 17, 2015.
54. Theusinger O, Baulig W, Asmis L, Seifert B, Spahn D. In vitro factor XIII supplementation increases clot firmness in Rotation Thromboelastometry (ROTEM®). *Thromb Haemost* 2010;104:385–91. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20431856>. Accessed August 27, 2018.
55. Ichinose A. Hemorrhagic acquired factor XIII (13) deficiency and acquired hemorrhaphilia 13 revisited. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:382–8. Available at: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0031-1276587>. Accessed January 9, 2019.
56. Lassila R. Clinical Use of Factor XIII Concentrates. *Semin Thromb Hemost* 2016;42:440–4. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27071044/>. Accessed October 19, 2020.
57. Song JW, Choi JR, Song KS, Rhee J-H. Plasma factor XIII activity in patients with disseminated intravascular coagulation. *Yonsei Med J* 2006;47:196–200. Available at: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3349/ymj.2006.47.2.196>. Accessed January 9, 2019.
58. Zeerleder S, Schroeder V, Lämmle B, Wuillemin WA, Hack CE, Kohler HP. Factor XIII in severe sepsis and septic shock. *Thromb Res* 2007;119:311–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16574200>. Accessed January 9, 2019.
59. Siegert G. [Importance of Quick, partial thromboplastin time, and Co]. *Internist (Berl)* 2014;55:506, 508, 510–3. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s00108-013-3420-7>. Accessed January 9, 2019.
60. Crochemore T, Aragão Savioli F. Thromboelastometry Identified Alteration of Clot Stabilization and Factor XIII Supplementation Need in a Patient with Decompensated Liver Disease Undergoing Liver Biopsy. *Case Rep Gastrointest Med* 2018;2018:6360543. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/crigm/2018/6360543/>. Accessed January 9, 2019.

61. Bedreli S, Sowa J-P, Malek S, Blomeyer S, Katsounas A, Gerken G, Saner FH, Canbay A. Rotational thromboelastometry can detect factor XIII deficiency and bleeding diathesis in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2017;37:562–8. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/liv.13254>. Accessed January 9, 2019.
62. Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures: British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2008;140:496–504. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18275427/>. Accessed October 19, 2020.
63. Watson HG, Greaves M. Can we predict bleeding? *Semin Thromb Hemost* 2008;34:97–103. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18393146/>. Accessed October 19, 2020.
64. Lorand L, Dickenman R. Assay Method for the “Fibrin-Stabilizing Factor.” *Proc Soc Exp Biol Med* 89(1), p45) (4 1955;89:45–8.
65. Coopland A, Alkjaersig N, Fletcher AP. Reduction in plasma factor 13 (fibrin stabilizing factor) concentration during pregnancy . *J Lab Clin Med* 1969;73:144–53. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5762158/>. Accessed July 29, 2020.
66. Lorand L, Urayama T, Kiewiet JW De, Nossel HL. Diagnostic and genetic studies on fibrin-stabilizing factor with a new assay based on amine incorporation. *J Clin Invest* 1969;48:1054–64. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4977030/>. Accessed July 29, 2020.
67. Inoshita K, Shanberge JN. No Title. *Am J Clin Pathol* 1974;61:85.
68. Yamada K, Meguro T. A new assay method for factor XIII using a fluorescence polarization analyzer, based on change in the rotary Brownian motion. *Thromb Res* 1977;11:557–66. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/563114/>. Accessed July 29, 2020.
69. Kárpáti L, Penke B, Katona E, Balogh I, Vámosi G, Muszbek L. A modified, optimized kinetic photometric assay for the determination of blood coagulation factor XIII activity in plasma - PubMed. *Clin Chem* 2000;46:1946–55. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11106327/>. Accessed July 29, 2020.
70. Ajzner E, Muszbek L. Kinetic spectrophotometric factor XIII activity assays: the subtraction of plasma blank is not omissible [corrected] - PubMed. *J Thromb Haemost* 2004;2:2075–7. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15550059/>. Accessed July 29, 2020.
71. Korte WC, Szadkowski C, Gähler A, Gabi K, Kownacki E, Eder M, Degiacomi P, Zoller N, Devay J, Lange J, Schnider T. Factor XIII substitution in surgical cancer patients at high risk for intraoperative bleeding. *Anesthesiology* 2009;110:239–45. Available at: <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/Article.aspx?doi=10.1097/ALN.0b013e318194b21e>. Accessed January 11, 2019.
72. Wettstein P, Haeberli A, Stutz M, Rohner M, Corbetta C, Gabi K, Schnider T, Korte W. Decreased factor XIII availability for thrombin and early loss of clot firmness in patients with unexplained intraoperative bleeding. *Anesth Analg* 2004;99:1564–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15502066/>. Accessed October 23,

- 2020.
73. Korte W, Gabi K, Rohner M, Gähler A, Szadkowski C, Schnider TW, Lange J, Riesen W. Preoperative fibrin monomer measurement allows risk stratification for high intraoperative blood loss in elective surgery. *Thromb Haemost* 2005;94:211–5. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16113806/>. Accessed October 23, 2020.
  74. Spahn DR, Asmis LM. Excessive perioperative bleeding: Are fibrin monomers and factor xiii the missing link? *Anesthesiology* 2009;110:212–3. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19194145/>. Accessed October 23, 2020.
  75. Korte W. [Fibrin monomer and factor XIII: a new concept for unexplained intraoperative coagulopathy]. *Hamostaseologie* 2006;26:S30-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16953290>. Accessed June 17, 2015.
  76. Caron C, Meley R, Cam Duchez V Le, Aillaud MF, Lavenu-Bombled C, Dutrillaux F, Flaujac C, Ryman A, Ternisien C, Lasne D, Galinat H, Pouplard C. Agreement between factor XIII activity and antigen assays in measurement of factor XIII: A French multicenter study of 147 human plasma samples. *Int J Lab Hematol* 2017;39:279–85. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28318109/>. Accessed July 29, 2020.
  77. FICHA TECNICA CLUVOT 250 UI, POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE O PERFUSION. Available at: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78779/FT\\_78779.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78779/FT_78779.html). Accessed July 30, 2020.
  78. Corifact® Factor XIII Concentrate (Human). Available at: <http://cslbehring.vo.llnwd.net/o33/u/central/PI/US/Corifact/EN/Corifact-Prescribing-Information.pdf>. Accessed July 30, 2020.
  79. Prospecto: información para el usuario NovoThirteen 2.500 UI polvo y disolvente para solución inyectable catridecag (factor XIII de coagulación recombinante). Available at: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es). Accessed July 30, 2020.
  80. Tretten® Coagulation Factor XIII A-Subunit (Recombinant). Available at: [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch). Accessed July 30, 2020.
  81. NORD NORD. Factor XIII deficiency. [Rarediseases.org](http://rarediseases.org). Available at: [rarediseases.org/rare-diseases/factor-xiii-deficiency/](http://rarediseases.org/rare-diseases/factor-xiii-deficiency/).
  82. NHF NHF. Factor XIII. [Hemophilia.org](http://hemophilia.org). Available at: <https://www.hemophilia.org/Bleeding-Disorders/Types-of-Bleeding-Disorders/Other-Factor-Deficiencies/Factor-XIII>.
  83. Mitchell JL, Mutch NJ. Let’s cross-link: diverse functions of the promiscuous cellular transglutaminase factor XIII-A. *J Thromb Haemost* 2019;17:19–30. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30489000/>. Accessed October 23, 2020.
  84. Mitchell JL, Mutch NJ. Novel aspects of platelet factor XIII function. *Thromb Res* 2016;141:S17–21. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27207415/>. Accessed October 23, 2020.
  85. Bagoly Z, Katona É, Muszbek L. Factor XIII and inflammatory cells. *Thromb Res*

2012;129. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22425216/>. Accessed October 23, 2020.

86. Reynolds TC, Butine MD, Visich JE, Gunewardena KA, MacMahon M, Pederson S, Bishop PD, Morton KM. Safety, pharmacokinetics, and immunogenicity of single-dose rFXIII administration to healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2005;3:922–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15869585>. Accessed June 17, 2015.
87. Visich JE, Zuckerman LA, Butine MD, Gunewardena KA, Wild R, Morton KM, Reynolds TC. Safety and pharmacokinetics of recombinant factor XIII in healthy volunteers: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-dose study. *Thromb Haemost* 2005;94:802–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16270634>. Accessed June 17, 2015.
88. Levy JH, Gill R, Nussmeier NA, Olsen PS, Andersen HF, Booth FVM, Jespersen CM. Repletion of factor XIII following cardiopulmonary bypass using a recombinant A-subunit homodimer. A preliminary report. *Thromb Haemost* 2009;102:765–71. Available at: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1160/TH08-12-0826>. Accessed January 10, 2019.
89. Chandler WL, Patel MA, Gravelle L, Soltow LO, Lewis K, Bishop PD, Spiess BD. Factor XIII A and clot strength after cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12:101–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11302471>. Accessed January 10, 2019.
90. Ternström L, Radulovic V, Karlsson M, Baghaei F, Hyllner M, Bylock A, Hansson KM, Jeppsson A. Plasma activity of individual coagulation factors, hemodilution and blood loss after cardiac surgery: A prospective observational study. *Thromb Res* 2010;126:e128–33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20580414>. Accessed January 10, 2019.
91. Shainoff JR, Estafanous FG, Yared JP, DiBello PM, Kottke-Marchant K, Loop FD. Low factor XIII A levels are associated with increased blood loss after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:437–45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7915767>. Accessed January 10, 2019.
92. Gödje O, Haushofer M, Lamm P, Reichart B. The Effect of Factor XIII on Bleeding in Coronary Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998;46:263–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9885116>. Accessed January 10, 2019.
93. Gödje O, Gallmeier U, Schelian M, Grünewald M, Mair H. Coagulation Factor XIII Reduces Postoperative Bleeding After Coronary Surgery with Extracorporeal Circulation. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006;54:26–33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16485185>. Accessed January 10, 2019.
94. Karkouti K, Heymann C Von, Jespersen CM, Korte W, Levy JH, Ranucci M, Sellke FW, Song HK. 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;146:927–39.
95. Shirahata A, Nakamura T, Shimono M, Kaneko M, Tanaka S. Blood coagulation findings and the efficacy of factor XIII concentrate in premature infants with intracranial hemorrhages. *Thromb Res* 1990;57:755–63. Available at:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2339368>. Accessed January 11, 2019.
96. Thie A, Henze T. Factor XIII concentrate for prevention of recurrent subarachnoid hemorrhage: results of a multicenter pilot study. The FISAH Study Group. *Neurochirurgia (Stuttg)* 1991;34:107–10. Available at: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2008-1052066>. Accessed January 11, 2019.
  97. Rasche H, Haghrou F, Gaus W, Dietrich M, Hoelzer D, Pflieger H, Kurrle E, Pindur G, Seifried E, Heimpel H. Blutgerinnungsfaktor-XIII-Substitution bei akuter Leukämie: Ergebnisse einer randomisierten und kontrollierten Studie \*. *DMW - Dtsch Medizinische Wochenschrift* 2008;107:1882–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6754328>. Accessed January 11, 2019.
  98. Turrini O, Moutardier V, Guiramand J, Lelong B, Bories E, Sannini A, Magnin V, Viret F, Blache J-L, Giovannini M, Delperro J-R. Hemorrhage after Duodenopancreatectomy: Impact of Neoadjuvant Radiochemotherapy and Experience with Sentinel Bleeding. *World J Surg* 2005;29:212–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15654661>. Accessed January 11, 2019.
  99. Nagino M, Kamiya J, Arai T, Nishio H, Ebata T, Nimura Y. One hundred consecutive hepatobiliary resections for biliary hilar malignancy: preoperative blood donation, blood loss, transfusion, and outcome. *Surgery* 2005;137:148–55. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S003960600400368X>. Accessed January 11, 2019.
  100. Bregenzer N, Caesar I, Andus T, Hämling J, Malchow H, Schreiber S, Schölmerich J. Lack of clinical efficacy of additional factor XIII treatment in patients with steroid refractory colitis. The Factor XIII Study Group. *Z Gastroenterol* 1999;37:999–1004. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10549094>. Accessed January 11, 2019.
  101. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Maegele M, Nardi G, Riddez L, Samama CM, Vincent JL, Rossaint R. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care* 2019;23:98. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30917843/>. Accessed October 20, 2020.
  102. Maegele M. Modern coagulation management in bleeding trauma patients: Point-of-care guided administration of coagulation factor concentrates and hemostatic agents. *Medizinische Klin - Intensivmed und Notfallmedizin* 2019;114:400–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28849255/>. Accessed October 20, 2020.
  103. Adam EH, Meier J, Klee B, Zacharowski K, Meybohm P, Weber CF, Pape A. Factor XIII activity in patients requiring surgical re-exploration for bleeding after elective cardiac surgery – A prospective case control study. *J Crit Care* 2020;56:18–25. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31805464/>. Accessed October 23, 2020.
  104. Welling H, Ostrowski SR, Stensballe J, Vestergaard MR, Partoft S, White J, Johansson PI. Management of bleeding in major burn surgery. *Burns* 2019;45:755–62. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30292526/>. Accessed February 3, 2021.

105. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. In: Critical care (London, England).Vol 8. Crit Care, 2004. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15312219/>. Accessed December 31, 2020.
106. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochweg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinghan GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, Backer DP De, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med 2017;43:304–77. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28101605/>. Accessed March 6, 2021.

## 7. Anexos

### ANEXO 1: Licencia de uso figura 6

#### JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Feb 06, 2021

---

This Agreement between Patricia Guilbert Sanz -- Patricia Guilbert ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	5003031112763
License date	Feb 06, 2021
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	FEBS Letters
Licensed Content Title	Two non-proline cis peptide bonds may be important for factor XIII function
Licensed Content Author	Rolf Hilgenfeld, Hubert J Metzner, Manfred S Weiss
Licensed Content Date	Mar 5, 1998
Licensed Content Volume	423
Licensed Content Issue	3
Licensed Content Pages	6
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic

## ANEXO 2: Licencia de uso figura 7

### THE AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Feb 09, 2021

---

---

This Agreement between Patricia Guilabert Sanz -- Patricia Guilabert ("You") and The American Physiological Society ("The American Physiological Society") consists of your license details and the terms and conditions provided by The American Physiological Society and Copyright Clearance Center.

License Number	5004650237624
License date	Feb 09, 2021
Licensed Content Publisher	The American Physiological Society
Licensed Content Publication	Physiological Reviews
Licensed Content Title	Factor XIII: A Coagulation Factor With Multiple Plasmatic and Cellular Functions
Licensed Content Author	László Muszbek, Zsuzsanna Bereczky, Zsuzsa Bagoly, et al
Licensed Content Date	Jul 1, 2011
Licensed Content Volume	91
Licensed Content Issue	3
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	author
Readers being charged a fee for this work	No
Format	print and electronic

### ANEXO 3: Encuesta al equipo quirúrgico sobre la impresión del sangrado intraoperatorio

#### CIRUJANO 1

¿Cómo consideras que es el sangrado de este paciente?

1	2	3	4	5
Mucho menor de lo normal	Menor de lo normal	Lo normal	Mayor de lo normal	Mucho mayor de lo normal

¿Cuánto consideras que has tenido que cambiar las gasas por sangrado?

1	2	3	4	5
Mucho menos de lo normal	Menos de lo normal	Lo normal	Más de lo normal	Mucho más de lo normal

#### CIRUJANO 2

¿Cómo consideras que es el sangrado de este paciente?

1	2	3	4	5
Mucho menor de lo normal	Menor de lo normal	Lo normal	Mayor de lo normal	Mucho mayor de lo normal

¿Cuánto consideras que has tenido que cambiar las gasas por sangrado?

1	2	3	4	5
Mucho menos de lo normal	Menos de lo normal	Lo normal	Más de lo normal	Mucho más de lo normal

#### ANESTESIÓLOGO 1

¿Cómo consideras que es el sangrado de este paciente?

1	2	3	4	5
Mucho menor de lo normal	Menor de lo normal	Lo normal	Mayor de lo normal	Mucho mayor de lo normal

¿Cuánto consideras que has tenido que transfundir al paciente?

1	2	3	4	5
Mucho menos de lo normal	Menos de lo normal	Lo normal	Más de lo normal	Mucho más de lo normal

#### ANESTESIÓLOGO 2

¿Cómo consideras que es el sangrado de este paciente?

1	2	3	4	5
Mucho menor de lo normal	Menor de lo normal	Lo normal	Mayor de lo normal	Mucho mayor de lo normal

¿Cuánto consideras que has tenido que transfundir al paciente?

1	2	3	4	5
Mucho menos de lo normal	Menos de lo normal	Lo normal	Más de lo normal	Mucho más de lo normal

ANEXO 4: Encuesta de valoración POSAS para paciente y cirujano

Valoracion del Observador		
Piel Normal	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Peor cicatriz imaginable
Vascularización		
Pigmentación		Hipo Mix Hiper
Grosor Liberación Elasticidad		
Valoracion del Paciente		
Sin síntomas	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Peores síntomas
Dolor Prurito		
Como la piel normal	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Muy diferente a la piel normal
Color Firmeza Grosor Irregularidad		

## ANEXO 5: Escala Vancouver valorada por el cirujano

Variables	Características de la cicatriz	Puntuación
Vascularización	Normal	0
	Rosa	1
	Roja	2
	Violeta	3
Pigmentación	Normal	0
	Hipopigmentada	1
	Hiperpigmentada	2
Elasticidad	Normal	0
	Flexible	1
	Poco flexible	2
	Firme	3
	Tipo cuerda	4
	Contracturada	5
Grosor/altura	Plana	0
	< 2 mm	1
	2-5 mm	2
	>5 mm	3
Puntuación total		13

*Fin*