



Recibido: 08-09-2005
Aceptado: 27-01-2026

Factor XIII en anestesiología y medicina perioperatoria: fisiología, deficiencias y manejo clínico

Factor XIII in anesthesiology and perioperative medicine: physiology, deficiencies, and clinical management

Palabras clave:

factor XIII, hemostasia, sangrado perioperatorio, monitorización viscoelástica, anestesiología

Keywords:

factor XIII, hemostasis, perioperative bleeding, viscoelastic testing, anesthesiology.

Dr. Daniel Pérez-Ajami,* Dr. Esteban Estupiñán-Valido,‡
Dr. Andrés Alegre-Cortés,§ Enf. Ruth Yamile Pereira-Urquiza,¶
Dra. Elisa Viscasillas-Navarro||

Citar como: Pérez-Ajami D, Estupiñán-Valido E, Alegre-Cortés A, Pereira-Urquiza RY, Viscasillas-Navarro E. Factor XIII en anestesiología y medicina perioperatoria: fisiología, deficiencias y manejo clínico. Rev Mex Anesthesiol. 2026; 49 (3): 162-167. <https://dx.doi.org/10.35366/123592>

RESUMEN. El factor XIII (FXIII) es una transglutaminasa clave en la fase final de la coagulación, responsable de entrecruzar la fibrina y conferir al coágulo estabilidad mecánica y resistencia a la fibrinólisis. Su deficiencia, tanto congénita como adquirida, se asocia a hemorragias persistentes, mala cicatrización y aumento del sangrado quirúrgico, a menudo en ausencia de alteraciones en los estudios de coagulación convencionales. Esta revisión expone de forma rigurosa la fisiopatología del FXIII, sus implicaciones clínicas en anestesiología y medicina perioperatoria, y los retos diagnósticos asociados. Se analizan escenarios de alta complejidad como el trauma, las grandes quemaduras, la cirugía cardiovascular, obstétrica y oncológica, donde la disminución del FXIII impacta negativamente en la hemostasia. Asimismo, se examina la utilidad de las técnicas viscoelásticas, la reposición dirigida con concentrados plasmáticos o FXIII recombinante, y las recomendaciones de guías internacionales. A partir de la evidencia disponible, se propone un enfoque anestésico individualizado para la detección precoz y el tratamiento del déficit de FXIII, destacando su papel como determinante crítico y, frecuentemente infravalorado, en la seguridad hemostática perioperatoria.

ABSTRACT. Factor XIII (FXIII) is a key transglutaminase in the final phase of coagulation, responsible for cross-linking fibrin and conferring mechanical stability and resistance to fibrinolysis to the clot. Its deficiency, whether congenital or acquired, is associated with persistent bleeding, poor wound healing, and increased surgical bleeding, often in the absence of abnormalities in conventional coagulation studies. This review rigorously presents the pathophysiology of FXIII deficiency, its clinical implications in anesthesiology and perioperative medicine, and the associated diagnostic challenges. Highly complex scenarios such as trauma, major burns, and cardiovascular, obstetric, and oncological surgery are analyzed, where FXIII deficiency negatively impacts hemostasis. The review also examines the usefulness of viscoelastic techniques, targeted replacement with plasma concentrates or recombinant FXIII, and the recommendations of international guidelines. Based on the available evidence, an individualized anesthetic approach is proposed for the early detection and treatment of FXIII deficiency, highlighting its role as a critical and frequently underestimated determinant in perioperative hemostatic safety.

* Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario Royo Villanova, Zaragoza, España. ORCID:

0000-0003-0136-0246

‡ Medicina Preventiva, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. ORCID:

0000-0002-2843-5044

§ Anestesiología y Reanimación Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España.

¶ Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España.

|| Hospital Universitario Doctor José Molina Orosa, Lanzarote, España. ORCID: 0009-0005-7406-3885

Correspondencia:

Dr. Daniel Pérez-Ajami

E-mail:

daniajami1995@gmail.com



Abreviaturas:

AINE = antiinflamatorios no esteroideos

CPB = Cardiopulmonary Bypass (bypass cardiopulmonar)

MCF = Maximum Clot Firmness (máxima firmeza del coágulo)

TP = tiempo de protrombina

TTPa = tiempo de protrombina parcial activada

RCT = Randomized Controlled Trial

(ensayo clínico aleatorizado)

rFXIII = FXIII recombinante

INTRODUCCIÓN

El FXIII es una enzima transglutaminasa plasmática que circula como un heterotetrámero A₂B₂ (dos subunidades catalíticas A y dos no catalíticas B)⁽¹⁾. Tras la activación por trombina (factor IIa) y Ca²⁺, las subu-

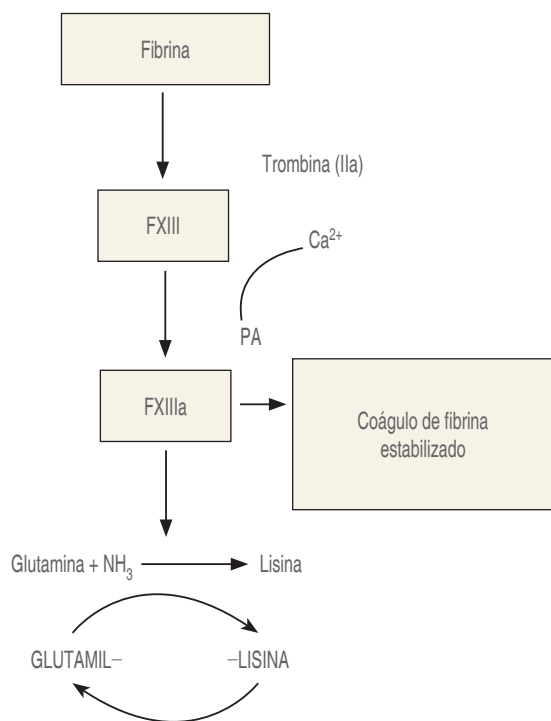


Figura 1: Diagrama esquemático del papel del FXIII en la coagulación: trombina (IIa) elimina el péptido de activación (PA) del FXIII y, junto a Ca^{2+} , induce la disociación de las subunidades B. La subunidad A_2 activada (FXIIIa) cataliza enlaces glutamilo-lisina entre moléculas de fibrina, estabilizando el coágulo.

nidades B se disocian e indican la conformación activa del dímero A_2 (FXIIIa)⁽¹⁾. Luego, la subunidad FXIIIa fortalece el coágulo, catalizando enlaces covalentes glutamilo-lisina entre polímeros de fibrina, estabilizando el tapón hemostático⁽¹⁾.

El FXIII estabiliza el coágulo frente a la fibrinólisis; su deficiencia produce coágulos frágiles y hemorragias tardías⁽¹⁾. La subunidad A es sintetizada en megacariocitos, monocitos y fibroblastos, mientras que la subunidad B es producida por el hígado⁽¹⁾.

El FXIII plasmático tiene una vida media prolongada, aproximadamente entre nueve y 14 días, lo que permite estrategias profilácticas de reposición (por ejemplo, dosis mensuales) en deficiencias congénitas⁽²⁾.

Además de su rol hemostático, el FXIII participa en la reparación tisular y la angiogénesis: estudios experimentales muestran cicatrización retardada en deficiencia de FXIII⁽¹⁾.

Dada su importancia, es esencial que el anestesiólogo conozca su fisiología y relevancia clínica en el contexto perioperatorio (Figura 1).

DÉFICIT CONGÉNITO Y ADQUIRIDO DE FXIII: IMPLICACIONES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICAS Y PRONÓSTICAS

La deficiencia congénita de FXIII es una coagulopatía autosómica recesiva muy rara, con una incidencia aproximada de 1-3 por millón⁽²⁾. Se presenta típicamente con hemorragias graves desde el neonato (sangrado umbilical prolongado) y sangrados espontáneos profundos (intracraneales, musculares), acompañados de cicatrización pobre⁽²⁾. También aumenta el riesgo de abortos espontáneos, al encontrarse FXIII en matriz placentaria⁽²⁾.

Dado que los valores en las pruebas de coagulación convencionales como el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de protrombina parcial activada (TTPa) se encuentran en el rango de la normalidad, el diagnóstico exige ensayos específicos: mediciones funcionales de FXIII (ensayo de liberación de amoníaco o métodos fotoquímicos)⁽²⁾. En contexto congénito, la profilaxis estándar es administrar 20-40 UI/kg cada 4-6 semanas, manteniendo actividad > 50%⁽²⁾.

Por otro lado, la deficiencia adquirida de FXIII puede ocurrir por mecanismos diversos. Entre ellos figuran el consumo masivo (politrauma, quemaduras extensas, coagulopatía de consumo en sepsis o síndrome de coagulación intravascular diseminada) y la inhibición inmune (anticuerpos antifactor XIII)⁽³⁾. Por ejemplo, se ha documentado que los grandes quemados presentan una caída significativa de FXIII preoperatorio (mediana del 32%), que se profundiza tras el trasplante cutáneo⁽⁴⁾. Esta deficiencia adquirida no se detecta en pruebas rutinarias y provoca sangrados persistentes inexplicables en estos pacientes, aun con pruebas viscoelásticas normales⁽⁴⁾.

Las guías de la *European Society of Anaesthesiology* para el manejo del sangrado perioperatorio grave recomiendan considerar el déficit de factor XIII ante la persistencia de sangrado con pruebas de coagulación convencionales normales⁽⁵⁾. El pronóstico del déficit congénito es grave, sin tratamiento (riesgo elevado de hemorragia intracraneal fatal), por lo que la identificación y reemplazo antes de cirugías electivas es vital⁽²⁾. En formas adquiridas, el hallazgo de un nivel bajo de FXIII orienta el manejo hemostático⁽³⁾.

ROL DEL FXIII EN EL CONTEXTO QUIRÚRGICO Y ANESTÉSICO

Durante la cirugía mayor, el FXIII adquiere especial importancia. Procedimientos con *bypass* (cirugía cardíaca), hemodilución masiva, uso prolongado de bomba de circulación extracorpórea o infusión de cristaloideos agresiva pueden agotar los depósitos de FXIII^(6,7).

Por ejemplo, estudios en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea evidenciaron caída de la actividad de FXIII tras salir de la circulación extracorpórea (CPB - *Cardiopulmonary*

Bypass), correlacionada con sangrado postoperatorio⁽⁶⁾. Sin embargo, el ensayo controlado de Karkouti y asociados mostró que reponer FXIII recombinante tras CPB no redujo transfusiones en pacientes de riesgo moderado⁽⁶⁾, aunque sí se observó una mejoría en parámetros de coagulación, sin incremento de eventos trombóticos.

En cirugía ortopédica mayor (por ejemplo, corrección de escoliosis), el FXIII plasmático también disminuye, lo que puede contribuir a hemorragias prolongadas, independientemente de la coagulación primaria⁽³⁾.

En trauma grave y quemados, la deficiencia de FXIII es frecuente y complica la hemostasia perioperatoria^(4,7), por lo que los pacientes que presentan déficit moderado-severo de este factor suelen requerir mayor número de transfusiones y permanecer más tiempo ingresados⁽⁷⁾.

En el ámbito obstétrico, varios estudios observacionales encuentran que parturientas con hemorragia postparto poseen niveles inferiores de FXIII al inicio del trabajo de parto⁽⁸⁾.

En cirugía electiva de alto riesgo, el anestesiólogo debe considerar el estado del FXIII: un paciente con antecedente de sangrado excesivo o con signos de coagulopatía de consumo crónico (por ejemplo, enfermedades hepáticas) puede beneficiarse de la evaluación preoperatoria de FXIII.

MONITORIZACIÓN Y DOSAJE PERIOPERATORIO DE FXIII: MÉTODOS Y UTILIDAD CLÍNICA

La monitorización del factor XIII en tiempo real es limitada, ya que no existen pruebas rápidas comerciales de rutina y su determinación requiere ensayos funcionales específicos de actividad de FXIII en el laboratorio central. No obstante, las técnicas viscoelásticas pueden aportar información indirecta relevante cuando se interpretan de forma integral. En tromboelastometría rotacional (ROTEM®), el canal FIBTEM, que evalúa de forma aislada la contribución de la fibrina al coágulo mediante la inhibición plaquetaria, permite identificar patrones sugestivos de inestabilidad de la red fibrínica.

En el contexto de déficit de FXIII, un hallazgo viscoelástico característico es la reducción del *Maximum Clot Firmness* (MCF) en FIBTEM, con una formación inicial del coágulo relativamente conservada, seguida de una incapacidad para alcanzar una firmeza final adecuada⁽⁹⁾. Visualmente, el trazado de FIBTEM en estos casos puede mostrar una pendiente de formación aceptable, pero una amplitud del coágulo que se queda claramente por debajo de la esperada para los niveles plasmáticos de fibrinógeno, reflejando coágulos mecánicamente frágiles.

Desde un punto de vista fisiopatológico, la deficiencia de FXIII impide un entrecruzamiento covalente eficaz de las fibras de fibrina, lo que compromete la estabilidad mecánica y la resistencia a la lisis del coágulo, aunque las fases tempranas de formación puedan no estar alteradas. Por este motivo, un

FIBTEM persistentemente bajo o desproporcionadamente reducido en relación con niveles plasmáticos adecuados de fibrinógeno, especialmente en presencia de sangrado clínicamente relevante y pruebas de coagulación convencionales normales, debe hacer sospechar un déficit de FXIII y justificar la determinación específica de su actividad funcional⁽⁹⁾. La integración de estos hallazgos viscoelásticos con la presentación clínica puede orientar la sospecha diagnóstica y la consideración de una reposición dirigida en escenarios de sangrado refractario.

Los valores de referencia absolutos son 70-130%⁽¹⁾. No hay consenso del nivel mínimo aceptable perioperatorio, pero en la práctica muchos expertos sugieren mantener actividad $\geq 50-60\%$ ⁽⁹⁾. En deficiencia congénita, se considera crítico $< 30\%$ ⁽¹⁾.

La corrección de FXIII baja se realiza con concentrado plasmático enriquecido o con FXIII recombinante⁽²⁾. Dosis de 10-20 UI/kg elevan la actividad aproximadamente 10-20%, por lo que, para elevar niveles bajos, se administran típicamente 25-40 UI/kg. La monitorización de niveles postrasfusión confirma su eficacia.

Debe recordarse que los concentrados de crioprecipitado aportan FXIII (junto con fibrinógeno), mientras que los concentrados comerciales de fibrinógeno puro no lo contienen.

La monitorización específica de FXIII y su reposición dirigida deben formar parte de un enfoque racional y escalonado. En este sentido, resulta útil un algoritmo clínico que guíe la actuación anestésica: primero, identificar fenotipos de riesgo; posteriormente, corregir factores de primer orden y, si persiste el sangrado con valores de TP/TTPa normales y baja firmeza de FIBTEM, pese a un nivel adecuado de fibrinógeno, proceder a solicitar actividad de FXIII y considerar la administración empírica de 20-30 UI/kg. La respuesta debe confirmarse bioquímicamente y la dosificación debe ajustarse de acuerdo con la evolución clínica y los niveles plasmáticos (*Figura 2*).

EVIDENCIA CLÍNICA SOBRE ADMINISTRACIÓN DE FXIII RECOMBINANTE

La experiencia clínica con FXIII recombinante (rhFXIII A₂) está bien documentada en la deficiencia congénita⁽¹⁾. En deficiencia congénita severa, la profilaxis con rFXIII-A₂ ha demostrado ser una estrategia eficaz y segura en pacientes con deficiencia congénita grave de FXIII-A como demostró Carcao y colaboradores. La administración de 35 UI/kg cada 28 días permitió mantener una protección hemostática adecuada a largo plazo, asociándose con una incidencia muy baja de episodios hemorrágicos y una ausencia prácticamente completa de hemorragias espontáneas graves durante el seguimiento. Asimismo, se observó una cobertura hemostática suficiente para la realización de procedimientos quirúrgicos menores sin necesidad de dosis suplementarias en la mayoría de los casos.

El tratamiento presentó un perfil de seguridad favorable, sin desarrollo de anticuerpos neutralizantes ni acontecimientos adversos graves relacionados con la terapia⁽¹⁰⁾. En cirugía electiva, hay reportes anecdóticos y estudios pequeños. En la cirugía de grandes quemados, un estudio observacional encontró que la corrección de un déficit preoperatorio de FXIII (todos los pacientes tenían niveles bajos) redujo significativamente la necesidad de concentrados de hemáties sin eventos trombóticos⁽¹¹⁾.

En contraste, en cirugía cardíaca con riesgo moderado, un ensayo clínico aleatorizado (RCT, por sus siglas en inglés)⁽⁶⁾ no mostró beneficio en evitar transfusiones con dosis únicas de rhFXIII tras CPB. No obstante, otros casos clínicos sugieren que, en sangrados refractarios (por ejemplo, trauma severo o coagulopatía aguda), la administración de FXIII podría mejorar la estabilidad del coágulo⁽⁷⁾. Sin embargo, las guías internacionales aún no recomiendan su uso rutinario fuera del contexto de deficiencia demostrada: se ha considerado *off label* en hemorragia refractaria.

En la **Tabla 1** se pueden observar varios de los estudios principales respecto al factor XIII.

CONSIDERACIONES ANESTÉSICAS ESPECIALES

El anestesiólogo debe anticipar y manejar el déficit de FXIII en distintos escenarios. En cirugías electivas programadas

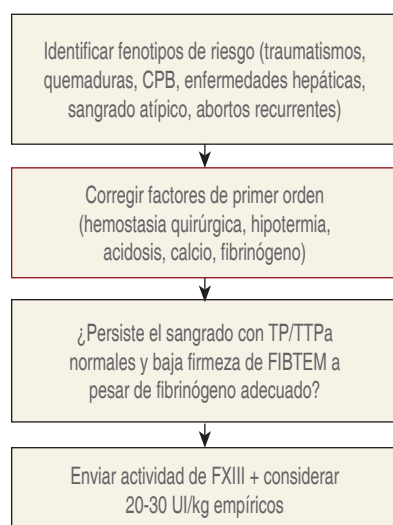


Figura 2: Algoritmo pragmático para el manejo perioperatorio de la deficiencia de FXIII.

El esquema propone identificar fenotipos de riesgo, corregir factores de primer orden y, ante sangrado persistente con TP/TTPa normales y baja firmeza de FIBTEM pese a fibrinógeno adecuado, solicitar actividad de FXIII y considerar administración empírica de 20-30 UI/kg, confirmando posteriormente la respuesta bioquímica.

CPB = *Cardiopulmonary Bypass* (bypass cardiopulmonar). TP = tiempo de protrombina. TTPa = tiempo de protrombina parcial activada.

de alto riesgo, se recomienda evaluar la historia clínica (antecedentes de sangrado atípico, abortos recurrentes) y, si es necesario, medir niveles basales de FXIII en preanestesia⁽¹⁶⁾. Si se diagnostica déficit congénito, se debe asegurar la reposición a dosis profilácticas antes de la cirugía⁽²⁾. Para técnicas neuroaxiales (epidural/raquídea), es prudente confirmar actividad por encima de 50-60%⁽¹⁷⁾.

En situaciones urgentes con hemorragia activa, el enfoque es sintomático: ante sangrado excesivo sin otra causa evidente, puede indicarse infusión empírica de FXIII (20-30 UI/kg), mientras se obtienen resultados de laboratorio⁽⁹⁾. Dada su larga semivida, una sola dosis puede mantener niveles adecuados varias semanas⁽¹⁰⁾.

No se han descrito interacciones farmacológicas directas entre el factor XIII y anestésicos o anticoagulantes; sin embargo, fármacos que interfieren con la función plaquetaria o el metabolismo hepático, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o la heparina de bajo peso molecular, podrían exacerbar el riesgo hemorrágico en pacientes con deficiencia de FXIII, especialmente en el contexto perioperatorio⁽¹⁴⁾.

Siguiendo las recomendaciones europeas más recientes, el FXIII puede incorporarse a los algoritmos de manejo de la coagulopatía perioperatoria cuando existe sangrado persistente asociado a una disminución de la estabilidad del coágulo. Las guías europeas sobre hemorragia perioperatoria y trauma mayor sugieren considerar la administración de concentrado de FXIII en pacientes con hemorragia mantenida y actividad de FXIII significativamente reducida, especialmente tras la corrección de otros defectos hemostáticos potencialmente reversibles. No obstante, la evidencia disponible continúa siendo limitada y no respalda su utilización rutinaria en ausencia de sospecha clínica o confirmación analítica de deficiencia. En la práctica, la reposición de FXIII, mediante concentrado plasmático o recombinante, debe individualizarse y reservarse para situaciones de sangrado desproporcionado o coagulopatía compleja en las que persista una alteración de la estabilidad del coágulo pese al tratamiento hemostático convencional^(1,18). Las principales implicaciones clínicas del FXIII para el anestesiólogo perioperatorio se resumen en la **Tabla 2**.

PERSPECTIVAS FUTURAS E INVESTIGACIÓN EN CURSO

El interés creciente por el factor XIII en el contexto perioperatorio ha impulsado una expansión significativa de la investigación translacional y clínica.

Actualmente se desarrollan ensayos clínicos centrados en el uso de FXIII recombinante (rFXIII) en pacientes con trauma mayor y coagulopatía asociada, así como en procedimientos

Tabla 1: Resumen crítico de estudios clínicos relevantes sobre FXIII en anestesiología y cirugía.

Autor (año)	Población/contexto	Intervención (FXIII)	Resultados clave
Karkouti et al. (2013) ⁽⁶⁾	409 pacientes adultos en cirugía cardíaca con CEC (RCT multicéntrico, doble ciego)	rFXIII (17.5 o 35 IU/kg) post-CEC vs placebo	Restauró niveles plasmáticos, pero no redujo transfusión ni reintervención quirúrgica
Godje et al. (2006) ⁽¹²⁾	35 pacientes en cirugía cardíaca (RCT fase II)	rFXIII-A ₂ (11.9-50 IU/kg) vs. placebo post-CEC	Restauró niveles plasmáticos en dosis ≥ 25 IU/kg; bien tolerado, sin eventos trombóticos ⁽²⁾
Korte et al. (2009) ⁽¹³⁾	22 pacientes en cirugía gastrointestinal oncológica (RCT doble ciego)	FXIII 30 IU/kg intraoperatorio vs. placebo	Redujo el sangrado intraoperatorio y mantuvo firmeza del coágulo en ROTEM ⁽³⁾
Kleber et al. (2022) ⁽¹⁴⁾	880 pacientes con trauma grave (análisis multicéntrico prospectivo + <i>in vitro</i>)	Medición de FXIII; ensayo de suplementación <i>ex vivo</i>	Déficit (<70 %) frecuente; se asoció a peor pronóstico; suplementación mejoró viscoelasticidad ⁽⁴⁾
Wilhelmi et al. (2023) ⁽¹⁵⁾	84 pacientes con trauma grave y coagulopatía (retrospectivo, monocéntrico)	FXIII concentrado tras cirugía o ingreso	La administración de FXIII se asoció a reducción significativa del consumo transfusional de hematies ; sin eventos trombóticos ⁽⁵⁾

CEC = circulación extracorpórea. RCT = *Randomized Controlled Trial* (ensayo clínico aleatorizado). rFXIII = factor XIII recombinante.**Tabla 2:** Implicaciones clínicas del factor XIII (FXIII) en anestesia perioperatoria.

Situación clínica	Acción recomendada	Consideraciones específicas
Sospecha de déficit	Evaluar FXIII ante sangrado inexplicable con TP y TTPa normales	Hematomas profundos, sangrado de herida, sinusorragias tardías
Evaluación diagnóstica	Medir actividad de FXIII (ensayo funcional específico) ROTEM/TEG: FIBTEM bajo sugiere déficit	No disponible en todos los centros; ROTEM no sustituye medición directa
Déficit congénito confirmado	Administrar 20-40 UI/kg de concentrado de FXIII para alcanzar > 50-60%	Repetir dosis según semivida (9-10 días)

ROTEM = tromboelastometría rotacional. TEG = tromboelastografía. TP = tiempo de protrombina. TTPa = tiempo de protrombina parcial activada.

de cirugía cardíaca compleja, donde su administración podría reducir el sangrado y mejorar la estabilidad del coágulo⁽¹⁹⁾.

Paralelamente, se investigan nuevas formulaciones de FXIII recombinante y concentrados plasmáticos optimizados, y se han logrado avances experimentales en terapia génica para el tratamiento del déficit congénito grave, aunque su aplicación clínica aún no está disponible⁽¹⁴⁾. Además, se están desarrollando herramientas de diagnóstico en el punto de atención (*point-of-care*) para cuantificar la actividad funcional de FXIII en tiempo real.

Por otro lado, la investigación básica ha identificado un posible papel inmunomodulador y regenerativo del FXIII en procesos de cicatrización tisular⁽²⁾, así como la influencia del polimorfismo Val34Leu en la subunidad A del FXIII sobre la cinética de activación del coágulo y su arquitectura tridimensional, con implicaciones potenciales en la respuesta hemostática quirúrgica⁽²⁰⁾.

CONCLUSIONES

El factor XIII desempeña un papel crucial en la estabilización del coágulo de fibrina y, por tanto, en la hemostasia

perioperatoria. Su deficiencia, ya sea congénita o adquirida, puede pasar desapercibida si se confía exclusivamente en pruebas de coagulación convencionales. Ante hemorragias persistentes o atípicas, el anestesiólogo debe mantener un alto índice de sospecha.

La monitorización específica de FXIII, mediante pruebas funcionales o viscoelastográficas, permite detectar déficits subclínicos en pacientes de riesgo. La reposición dirigida con concentrados plasmáticos o factor recombinante ha demostrado mejorar la estabilidad del coágulo y reducir el consumo de hemoderivados en determinados contextos, como la cirugía de grandes quemados.

Las guías europeas actuales para el manejo del sangrado perioperatorio grave recomiendan considerar su administración cuando la actividad de FXIII es baja y el sangrado es refractario, aunque no respaldan su uso rutinario sin evidencia objetiva de déficit.

En la práctica clínica, el anestesiólogo debe incorporar estos principios mediante una evaluación individualizada del riesgo, la monitorización selectiva de niveles y la reposición oportuna (cuando esté indicada). Este enfoque permite optimizar la hemostasia y minimizar la morbilidad

talidad hemorrágica en procedimientos quirúrgicos de alta complejidad.

REFERENCIAS

- Muszbek L, Katona É. Diagnosis and management of congenital and acquired FXIII deficiencies. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42:429-439.
- Amano S, Oka K, Sato Y, Sano C, Ohta R. Measuring factor XIII inhibitors in patients with factor XIII deficiency: a case report and systematic review of current practices in Japan. *J Clin Med*. 2022;11:1699. doi: 10.3390/jcm11061699.
- Tone KJ, James TE, Fergusson DA, Timmouth A, Tay J, Avey MT, et al. Acquired factor XIII inhibitor in hospitalized and perioperative patients: a systematic review of case reports and case series. *Transfus Med Rev*. 2016;30:123-131. doi: 10.1016/j.tmr.2016.04.001.
- Guilabert P, Abarca L, Usúa G, Martin N, Alonso M, Barret JP, et al. Factor XIII in major burns coagulation. *Burns*. 2024;50:1769-1778. doi: 10.1016/j.burns.2024.05.002.
- Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: first update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34:332-395.
- Karkouti K, von Heymann C, Jespersen CM, Korte W, Levy JH, Ranucci M, et al. Efficacy and safety of recombinant factor XIII on reducing blood transfusions in cardiac surgery: a randomized, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146:927-939. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.04.044.
- Katzensteiner M, Ponschab M, Schochl H, Oberladstätter D, Zipperle J, Osuchowski M, et al. Factor XIII measurement and substitution in trauma patients after admission to an Intensive Care Unit. *J Clin Med*. 2022;11:4174. doi: 10.3390/jcm11144174.
- Karlsson O, Jeppsson A, Hellgren M. Factor XIII activity at onset of labour and association with postpartum haemorrhage: an exploratory post-hoc study. *Int J Obstet Anesth*. 2021;47:103174. doi: 10.1016/j.ijoa.2021.103174.
- Bedreli S, Sowa JP, Malek S, et al. Rotational thromboelastometry can detect factor XIII deficiency and bleeding diathesis in patients with cirrhosis. *Liver Int*. 2017;37:562-568. doi: 10.1111/liv.13254.
- Carcao M, Altisent C, Castaman G, Fukutake K, Kerlin BA, Kessler C, et al. Recombinant FXIII (rFXIII-A2) prophylaxis prevents bleeding and allows for surgery in patients with congenital FXIII A-subunit deficiency. *Thromb Haemost*. 2018;118:451-460. doi: 10.1055/s-0038-1624581.
- Carneiro JMGVM, Alves J, Conde P, Xambre F, Almeida E, Marques C, et al. Algoritmo de tratamento guiado pelo fator XIII reduz a transfusão sanguínea na cirurgia de queimados [Factor XIII-guided treatment algorithm reduces blood transfusion in burn surgery]. *Braz J Anesthesiol*. 2018;68:238-243. doi: 10.1016/j.bjan.2017.11.004.
- Godje 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. doi: 10.1055/s-2005-872853.
- Korte WC, Szadkowski C, Gahler A, et al. Factor XIII substitution in surgical cancer patients at high risk for intraoperative bleeding. *Anesthesiology*. 2009;110:239-245. doi: 10.1097/ALN.0b013e318194b21e.
- Kleber C, Sablotzki A, Casu S, Olivieri M, Thoms KM, Horter J, et al. The impact of acquired coagulation factor XIII deficiency in traumatic bleeding and wound healing. *Crit Care*. 2022;26:69. doi: 10.1186/s13054-022-03940-2.
- Wilhelmi M, Albrecht A, Macke C, Wilhelmi M, Omar M, Winkelmann M, et al. The potential impact of coagulation factor XIII in trauma-induced coagulopathy - a retrospective case series analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2023;49:1517-1523. doi: 10.1007/s00068-023-02221-z.
- Carling MS, Zarhoud J, Jeppsson A, Eriksson BI, Brisby H. Preoperative plasma fibrinogen concentration, factor XIII activity, perioperative bleeding, and transfusions in elective orthopaedic surgery: a prospective observational study. *Thromb Res*. 2016;139:142-147. doi: 10.1016/j.thromres.2016.01.001.
- Peterson W, Tse B, Martin R, Fralick M, Sholzberg M. Evaluating hemostatic thresholds for neuraxial anesthesia in adults with hemorrhagic disorders and tendencies: a scoping review. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5:e12491. doi: 10.1002/rth2.12491.
- Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: first update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34:332-395. doi: 10.1097/EJA.0000000000000630.
- Levy JH, Welsby IJ, Goodnough LT. Fibrinogen and hemostasis: a primary hemostatic target for the management of acquired bleeding. *Anesth Analg*. 2014;118:20-32. doi: 10.1213/ANE.0000000000000100.
- Kárpáti L, Bagoly Z, Muszbek L. The factor XIII Val34Leu polymorphism and the risk of thrombotic and bleeding complications. *Curr Pharm Des*. 2012;18:5207-5218. doi: 10.2174/138161212803530677.