PUESTA AL DIA
Rev Méd Urug 2023; 39(2): e401
doi: 10.29193/RMU.39.2.6

Puesta al día sobre transfusión masiva

Massive transfusion update
Atualização sobre transfusão maciça

M. Berro[1]

Resumen

La transfusión masiva plantea desafíos clínicos, organizacionales y logísticos para el personal de la salud en general y los servicios de Medicina Transfusional en particular. No existe una definición universalmente aceptada de transfusión masiva, las definiciones más comúnmente utilizadas se basan en el número de unidades de sangre administradas dentro de un cierto período de tiempo. La mayoría de los eventos de transfusión masiva ocurren en el contexto de hemorragias graves en pacientes quirúrgicos, politraumatizados, con hemorragia gastrointestinal u obstétrica. La reanimación de control de daños y los protocolos de transfusión masiva son las estrategias más utilizadas actualmente para el tratamiento inicial, seguidas de un tratamiento personalizado, dirigido por objetivos, mediante la monitorización de la coagulación en tiempo real mediante estudios viscoelásticos. Existen una serie de controversias alrededor del tratamiento óptimo, incluyendo el uso de sangre total, la relación de hemocomponentes a utilizar, el uso de concentrados de factores de la coagulación, y la indicación óptima del ácido tranexámico. El estudio de los productos ideales para el tratamiento de los pacientes con sangrado masivo se ha convertido en un área de gran interés de la investigación científica. El contexto clínico en el que ocurrió el evento hemorrágico, el número de hemocomponentes transfundidos, la edad del paciente y las comorbilidades son los predictores más importantes de la sobrevida a corto y largo plazo. Esta revisión narrativa explora el estado actual del conocimiento sobre la transfusión masiva, así como los avances que podemos esperar en el futuro cercano.

Palabras claves: Hemorragia; Transfusión sanguínea; Transfusión masiva; Protocolo de transfusión masiva; Resucitación; Hemostasis; Sangre total; Hemoderivados; Protocolos clínicos; Reanimación de control de daños.

Key words: Hemorrhage; Blood transfusion; Massive transfusion; Massive transfusion protocol; Resuscitation; Hemostasis; Whole blood; Blood-derivative; Clinical protocols; Damage control resuscitation.

1. Profesor Adjunto Cátedra de Hemoterapia y Medicina Transfusional Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Udelar
Correspondencia: Maximiliano Berro. Correo electrónico: maxberro@gmail.com
El autor declara haber recibido apoyo para acudir a cursos y congresos (inscripciones, estadía y viaje) de Octapharma y Roche International Ltd.
Recibido: 9/2/23
Aprobado: 12/4/23

Creative Commons - Attribution 4.0 International - CC BY 4.0

Introducción

Si bien los pacientes que reciben una transfusión masiva (TM) representan solo una pequeña parte de todos los pacientes transfundidos, utilizan aproximadamente el 10% de los hemocomponentes que se consumen habitualmente en un Hospital.[1] La mayoría de los eventos de TM ocurren en el contexto de hemorragias severas en pacientes quirúrgicos, politraumatizados graves, hemorragias gastrointestinales y obstétricas. La TM plantea importantes desafíos clínicos, organizacionales y logísticos, tanto para los médicos tratantes, como para el Laboratorio Clínico y los servicios de Medicina Transfusional. En este artículo, realizamos una revisión narrativa y proporcionamos una descripción general del conocimiento actual sobre la TM, para ayudar a informar a los servicios de Medicina Transfusional, y al personal de salud responsable de la atención de estos pacientes.

Metodología

Se trata de una revisión narrativa. Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed/MEDLINE y Scielo de los artículos publicados en el período 2012-2022 en idioma español e inglés sobre transfusión masiva. Del total de trabajos encontrados se seleccionaron meta-análisis, guías y revisiones, así como artículos relevantes derivados de ellas para su análisis.

Definición de transfusión masiva

Aunque se trata de un cuadro clínico reconocido desde hace mucho tiempo, no existe una definición estándar ni aceptada universalmente de TM. La mayoría de las definiciones se basan en el número de unidades de glóbulos rojos o sangre desplasmatizada administradas dentro de un cierto período de tiempo o por la necesidad de activación de un protocolo de TM. La más clásica incluye 10 o más unidades de sangre desplasmatizada transfundidas en 24 horas, pero también se utiliza la de 6 o más unidades en 6 horas, o 5 o más unidades en 4 horas.[2] La definición de 10 unidades en 24 horas se basa en que se corresponde con en el reemplazo de una volemia sanguínea en un paciente de 70 kg. Por lo tanto, esta definición no es generalizable a todas las poblaciones de pacientes, como es el caso de las pacientes obstétricas, pacientes obesos y especialmente en pacientes pediátricos.[3] Además, presenta otras limitaciones, siendo la más importante el sesgo de supervivencia. Los pacientes deben sobrevivir 24 horas para cumplir con esta definición y, por lo tanto, no se incluyen a los pacientes con hemorragias masivas que mueren en las primeras horas antes de alcanzar el umbral de 10 unidades. Además, esta definición no captura la intensidad de la reanimación ni es útil para captar la urgencia de la necesidad clínica de apoyo transfusional.

Es por eso por lo que se han desarrollado definiciones "dinámicas" de TM. Como por ejemplo la administración de 3 unidades de glóbulos rojos en 1 hora o 4 hemocomponentes sanguíneos cualesquiera en 30 minutos, que son más útiles para iniciar rápidamente protocolos institucionales de TM en un esfuerzo por mejorar los resultados en los pacientes.[4] Otro ejemplo de este tipo de definición dinámica es la desarrollada por los investigadores del estudio PROMMTT (*Prospective Observational Multicenter Major Trauma Transfusion*). La cual abarca todos los líquidos de reanimación administrados a un paciente dentro de los 30 minutos posteriores a su llegada, con 1 litro de cristaloide, 0,5 litros de coloide, sangre desplasmatizada, plasma o una dosis terapéutica plaquetaria, cada uno contado como una unidad. Los pacientes que recibieron 4 o más unidades de líquido de reanimación presentaron un aumento de 3 veces en la mortalidad a las 6 horas y un aumento del 76 % en la mortalidad a las 24 horas.[5]

Con la creciente utilización de la sangre total (ST) almacenada a 4°C en la transfusión masiva, recientemente se propuso una puntuación de TM en el caso del uso de ST. Sumando cada unidad de sangre desplasmatizada más tres veces cada unidad de ST, con un umbral de puntuación de 7 que define a una TM.[6]

Aunque la TM se define generalmente por el número de unidades recibidas, otra alternativa es, en el caso de pacientes con hemorragia masiva en curso, definirla por la magnitud del sangrado. Se ha propuesto definir a la hemorragia masiva como la pérdida de más de una volemia de sangre (70 ml/kg o >5 L en un adulto de 70 kg) en 24 horas, o la pérdida del 50% de la volemia en menos de 3 horas o por la presencia de un sangrado a un ritmo mayor de 150 ml/min.[7] El uso de estas definiciones pone el foco en el paciente y la gravedad del sangrado en lugar de la respuesta transfusional. Su perspectiva también puede ser útil para describir la situación en la que se produjo una hemorragia importante, pero no se realizó una transfusión acorde a la magnitud del sangrado, por cualquier razón, escenarios que de otra forma no serían tenidos en cuenta. Pero tienen la desventaja de la dificultad que conlleva calcular en forma exacta el volumen del sangrado.

Estas definiciones, basadas en el número de unidades transfundidas o la pérdida de sangre, son específicas de pacientes adultos, las definiciones de TM en poblaciones pediátricas deben tener en cuenta la volemia de los pacientes en forma individual. Algunas de las definiciones propuestas de TM en pacientes pediátricos son la transfusión de >50% de la volemia en 3 horas, la transfusión de >100% de la volemia en 24 horas o la necesidad de un soporte transfusional para reemplazar la pérdida en curso de más del 10% de la volemia por minuto.[8]

Otro método alternativo para identificar a los pacientes con hemorragias severas es si se produjo la activación de un protocolo de transfusión masiva, independientemente del número de componentes sanguíneos transfundidos. Sin embargo, este enfoque también está limitado por una variación significativa en la práctica entre los diferentes centros y médicos con respecto al uso de estos protocolos y criterios para su activación, y registros fidedignos de cómo fueron activados.

La definición de transfusión masiva aplicada es importante, ya que puede tener implicancia en el tratamiento y el pronóstico. La transfusión se usa como una medida sustituta del sangrado mayor por una simple razón, la transfusión se puede medir y registrar de manera fácil y confiable, a diferencia del volumen de pérdida sanguínea que es extremadamente difícil de calcular con precisión. La ausencia de una única definición de TM es problemática, ya que hace que los estudios sobre TM sean difíciles de comparar, dificulte estimar la incidencia de TM entre diferentes países y poblaciones de pacientes, así como comparar los resultados.

Epidemiología de la transfusión masiva

De todas las transfusiones de sangre que se realizan habitualmente, la TM sólo representa una pequeña proporción de las unidades transfundidas. El porcentaje de pacientes que reciben una TM varía entre las diferentes series entre el 3 y 8% de los que reciben una transfusión, utilizando alrededor del 10% de todas las unidades transfundidas.[8] Los pacientes que reciben una TM son con mayor frecuencia hombres de mediana edad sometidos a cirugía, particularmente la cirugía cardiotorácica y gastrointestinal. A pesar de ser el foco de la mayor parte de la investigación, los pacientes politraumatizados graves reciben menos del 20 % de todas las transfusiones masivas.[2] La hemorragia severa posparto que requiere una TM afortunadamente es poco frecuente en los países con sistemas de salud desarrollados, existen reportes de que es de 23 casos por 100.000 admisiones a la maternidad y las pacientes obstétricas comprenden menos del 6% de todos los eventos de TM.[9]

Uno de los desafíos para estimar con certeza la incidencia de TM es la amplia población de pacientes que pueden recibirla, así como los problemas descritos anteriormente por la falta de una definición estándar. Sin embargo, hay muchos beneficios potenciales de conocer la incidencia de la TM para médicos, servicios de salud y servicios de Medicina Transfusional. Puede ser utilizado como indicador de calidad, para la planificación de recursos y para monitorear tendencias que pueden indicar cambios en los factores de riesgo de la hemorragia grave.

En un estudio que utilizó la base de datos SCANDAT2[2], las indicaciones más comunes para TM fueron: la cirugía cardiaca/vascular (38%), otras cirugías (22,8%), trauma (15,6%), cirugía oncológica (10,8%) y otras patologías médicas (9,5%). La hemorragia obstétrica solo consistió en el 2,6% de los casos. En la revisión retrospectiva de 542 receptores de transfusiones masivas de 3 hospitales en Australia, el contexto clínico más común de sangrado fue la cirugía cardíaca (21%), el trauma (21%), otras cirugías (18%), la hemorragia gastrointestinal (9%), la cirugía vascular (7%) y la cirugía hepática (7%).[10]

En un estudio retrospectivo del uso de la sangre en 11 hospitales en seis países, Dzik describió las características de 1360 receptores de una "transfusión ultramasiva", definida como 20 unidades o más en el transcurso de 2 días calendario consecutivos.[11] La categoría más grande de pacientes que recibieron una transfusión ultramasiva fue en el contexto del trasplante de órgano sólido, de los cuales el 84% fueron sometidos a un trasplante hepático. Las siguientes categorías más comunes fueron: cirugía cardiaca/vascular (22 %). y otras cirugías (17%). El trauma representó solo el 16% y la obstetricia el 1,7%.

Las características de los pacientes en los que se activó un protocolo de transfusión masiva (pero no necesariamente requirieron de una transfusión masiva) fue examinado en un estudio internacional de 4176 adultos y 155 pacientes pediátricos de 57 hospitales.[12] Las causas más comunes de activación del protocolo para adultos fueron el trauma (42%), el sangrado quirúrgico (22%), la hemorragia gastrointestinal (16%) y la hemorragia obstétrica (8%). En los pacientes pediátricos fueron el trauma (35%), la hemorragia relacionada con la oxigenación por membrana extracorpórea (19 %) y el sangrado quirúrgico (22 %).

Finalmente, un estudio australiano de una base de datos sobre autopsias investigó las características de personas que fallecieron por hemorragia mayor. En este estudio, las muertes notificadas al médico forense incluyeron aquellas que fueron inesperadas, relacionados con lesiones o debido a un procedimiento médico donde la muerte no era probable.[13] Hubo 427 muertes atribuidas a hemorragia mayor, siendo la más común la causa traumática (38 %), seguida de hemorragia gastrointestinal (28 %), cirugía (14 %) y aneurismas vasculares (12%). En el 78% de los casos, el inicio del sangrado fue fuera del ámbito hospitalario y el 53% de los pacientes no llegaron al hospital. Este estudio sugiere que las muertes causadas por hemorragias masivas que ocurren completamente fuera del ámbito hospitalario pueden ser subdiagnosticadas con los métodos de investigación y de registro de datos que se utilizan actualmente.

Alteraciones de la hemostasia en la transfusión masiva

Los defectos hemostáticos ocurren en forma precoz y severa en el curso del sangrado masivo. Se requiere precisión y rapidez en el diagnóstico de la alteración

de la hemostasia para lograr el control definitivo de la hemorragia y salvar la vida del paciente.

La hemostasia normal requiere de la formación de coágulos de fibrina a partir de fibrinógeno, con la trombina como catalizador. La comprensión actual de la hemostasia se basa en un modelo celular, que transcurre en tres etapas superpuestas: (1) iniciación, que se produce en presencia del factor tisular; (2) amplificación, en la que las plaquetas y los cofactores se activan para preparar el escenario para la generación a gran escala de trombina y (3) propagación, en la que se generan grandes cantidades de trombina en la superficie plaquetaria.[14] Las tres fases están reguladas por las propiedades de las superficies celulares, receptores y proteínas de la coagulación. Una vez que se forman los coágulos de fibrina, se activa el sistema fibrinolítico a través del activador tisular del plasminógeno, el inhibidor del activador del plasminógeno y la plasmina. La hemostasia normal se basa en un complejo y fino equilibrio de formación de coágulos, factores anticoagulantes y fibrinólisis.

Los defectos hemostáticos que ocurren en los pacientes que requieren una TM pueden estar relacionados con múltiples factores, incluidos posibles trastornos preexistentes de la coagulación y/o plaquetas, defectos hemostáticos relacionados con la extensión del trauma tisular y el shock, trastornos adquiridos por consumo de los factores de la coagulación, coagulopatía y/o trombocitopenia por el sangrado y/o hemodilución debida a la reposición durante la reanimación, disfunción orgánica preexistente o adquirida (particularmente hepática y renal), y la hiperfibrinólisis.

Durante la transfusión masiva la coagulopatía, sumada a la hipotermia, la acidosis, y la hipocalcemia interfieren con la hemostasia normal. En el modelo celular de la coagulación, la hipotermia prolonga principalmente la fase de iniciación, mientras que la acidosis prolonga la fase de propagación de la generación de trombina. Además, la hipotermia inhibe la síntesis de fibrinógeno y la acidosis acelera la degradación de este, lo que conduce a un déficit potencial de fibrinógeno. El rol de calcio en la coagulación y adhesión plaquetaria para lograr un coágulo estable en el sitio del sangrado es bien conocido. Un artículo de revisión reciente resaltó el importante papel de calcio en la hemostasia normal, y recomendó actualizar la "tríada letal" (hipotermia, acidosis, coagulopatía) por el "diamante letal" con el agregado de la hipocalcemia.[15] Existe una base sólida para reponer el calcio en forma proactiva junto con la transfusión de hemocomponentes en pacientes con hemorragia aguda. Habitualmente se recomienda mantener el calcio iónico entre 1,1 y 1,3 mmol/l. La hipocalcemia es frecuente durante la TM y la transfusión de glóbulos rojos es un predictor independiente de hipocalcemia con mayor probabilidad a medida que se administran más unidades. Los estudios han documentado que los pacientes con hemorragia e hipocalcemia tienen una mayor mortalidad.[16],[17]

Actualmente está más que claro que las pruebas básicas de laboratorio de la coagulación (tiempo de protrombina, INR, tiempo de tromboplastina parcial activado, tiempo de trombina y niveles de fibrinógeno) no pueden discernir la complejidad de la hemostasia como ocurre in vivo. Estas pruebas, cuando son anormales pueden indicar que hay una deficiencia de factores de la coagulación, pero brindan poca información sobre el riesgo de sangrado clínico. Estas pruebas no fueron diseñadas para predecir el sangrado o para guiar la terapia hemostática durante la fase aguda de la hemorragia o durante una TM. Además, tienen un tiempo de respuesta prolongado, lo que dificulta su uso en tiempo real durante el tratamiento de los pacientes con un sangrado grave en curso que requieren de una TM. Por otro lado, las pruebas viscoelásticas de la coagulación como el ROTEM® (Werfen, Barcelona, España), el TEG® (Haemonetics, Boston, EE. UU.) o el ClotPro® (Haemonetics, Boston, EEUU) son muy útiles para identificar las alteraciones de la hemostasia y la coagulopatía en el paciente que sangra, ya que permiten un diagnóstico inmediato de las causas de la alteración hemostática, así como de la hiperfibrinólisis. Además, permiten guiar el tratamiento hemostático utilizando algoritmos y protocolos de transfusión en tiempo real. Aunque hasta el momento no contamos con evidencia definitiva de que el uso de estos estudios viscoelásticos proporcione una mejoría en la sobrevida de los pacientes con hemorragia masiva en comparación a la utilización de los estudios de la coagulación convencionales, si han demostrado disminuir la utilización de hemocomponentes y hemoderivados, facilitando y agilizando el diagnóstico preciso de los defectos hemostáticos, mejorando la evolución clínica.

La hemostasia y el control definitivo de la hemorragia es la meta última en el manejo del paciente con sangrado, y esto requiere la optimización de la hemostasia en el sitio del sangrado. Una definición clínica de hemostasia consiste en lograr el control del sangrado sin la aparición de eventos trombóticos patológicos. Es decir, cuando se logra el equilibrio entre las actividades procoagulante, anticoagulante, fibrinolítica y antifibrinolítica. Lograr este fino equilibrio hemostático es desafiante, en particular en los pacientes que requieren transfusiones masivas.

Reanimación de control de daños

La reanimación de control de daños forma parte de un enfoque general de la atención del paciente que

sangra y ha evolucionado a partir de la cirugía de control de daños.[18,19]

La reanimación de control de daños se define como una estrategia de control rápido de la hemorragia y restauración del volumen intravascular, que incluye a los esfuerzos para detener el sangrado (torniquete, vendajes hemostáticos, compresión, etc.), priorizar la hemostasia quirúrgica o angiográfica definitiva (minimizando la pérdida de sangre), la hipotensión permisiva hasta lograr la hemostasia definitiva, la reanimación hemostática con sangre total o una proporción equilibrada de sangre desplasmatizada, plasma y plaquetas, utilización de un protocolo de TM, el uso temprano de ácido tranexámico en pacientes apropiados (< 3 horas desde la lesión, shock hemorrágico grave o evidencia de fibrinólisis), reposición de calcio en pacientes con riesgo de hipocalcemia, prevención de la acidosis y la hipotermia, y minimizar la infusión de cristaloides.

A pesar de décadas de un uso liberal de cristaloides en el tratamiento de pacientes con shock hipovolémico luego del trauma, ahora sabemos que infundir grandes volúmenes de cristaloides como reemplazo de la sangre perdida empeora el círculo vicioso de la coagulopatía, provocando dilución de los factores de la coagulación, hipoxia, acidosis e hipotermia. Los cristaloides también provocan edema, disfunción orgánica múltiple, alteraran los mecanismos celulares y causan inflamación. Esto da lugar a varias complicaciones: cardiacas, respiratorias, gastrointestinales, disfunción inmune, síndrome compartimental abdominal, hiperfibrinólisis, y mayor mortalidad.[20] La limitación de los cristaloides también da como resultado una menor cantidad de transfusiones de hemocomponentes en pacientes con sangrados masivos. Es por esto que actualmente es ampliamente aceptado que durante la fase inicial del shock traumático hemorrágico se debe utilizar una estrategia restrictiva de reposición de volumen con soluciones cristaloides. El uso de soluciones coloides en forma rutinaria no se recomienda debido a que pueden alterar la hemostasia y su utilización debe ser también muy restrictiva.[21]

La reanimación hemostática

La reanimación hemostática es el elemento central de la reanimación de control de daños. La reanimación hemostática describe el proceso de restauración y mantenimiento de la perfusión tisular normal en el paciente que presenta un shock hemorrágico no controlado, con énfasis en la preservación de la coagulación eficaz. Corrigiendo en forma rápida los factores que alteran la hemostasia, como la hipotermia, la acidosis, la hipocalcemia, la hipofibrinogenemia y la hiperfibrinólisis. Este concepto reconoce que una estrategia de transfusión basada en la sangre total y hemocomponentes es óptima para el sangrado severo, y que la reanimación basada en cristaloides y/o coloides causa hemodilución, acidosis y una disminución constante en el suministro de oxígeno, que agravan los trastornos metabólicos y de la coagulación que evolucionan después de una lesión y pérdida de sangre.[22] Se basa en la reanimación con una combinación equilibrada de hemocomponentes, que juntos se asemejan a la composición de la sangre total (relación 1/1/1 entre plasma, plaquetas y sangre desplasmatizada) o directamente con el uso precoz de sangre total, con el objetivo de evitar la coagulopatía dilucional. La reanimación hemostática como parte del control de daños es una estrategia de manejo clave para el sangrado masivo.

Los protocolos de transfusión masiva

Los protocolos de transfusión masiva (PTM) tienen como principal objetivo el lograr una rápida disponibilidad de hemocomponentes para el tratamiento de la hemorragia grave. Los PTM ofrecen varios beneficios. Estos incluyen una mayor eficiencia en la utilización de los hemocomponentes, canales de comunicación claros y definidos entre los diferentes actores implicados y expectativas definidas. Además, también permiten minimizar la cantidad de cristaloides y coloides administrados.[23] Pero lo más importante es que han demostrado una mejora en la sobrevida de los pacientes.[24]

Una reciente revisión retrospectiva de 10 años destacó la implementación y los resultados del PTM del Centro de Trauma del *Royal London Hospital.* En dicho centro se aplica la reanimación hemostática, restringiendo la infusión de cristaloides, utilizando precozmente ácido tranexámico y se utiliza el ROTEM para guiar la reposición. Esta revisión confirmó importantes reducciones en la mortalidad general (45% a 27%) con menor número promedio de unidades de sangre desplasmatizada transfundidas (12 a 4 unidades) y la tasa de TM disminuyó del 68% al 24%. Aunque también se informó que la mortalidad asociada con la TM se mantuvo alta, en un 48%.[25]

El protocolo en particular puede no ser tan importante en sí mismo, sino el efecto que tiene sobre que el personal de la salud sepa qué hacer en cada momento y cómo hacerlo. El conocimiento de cuándo iniciar y detener el PTM es importante para la atención y para organizar la disponibilidad de hemocomponentes y reducir su desperdicio. Para que esto suceda, los múltiples equipos (Emergencia, Medicina Transfusional, Cirugía, Anestesiología, Laboratorio, Enfermería, y personal de apoyo) involucrados en el PTM deben estar suficientemente capacitados para reconocer cuándo activar un PTM y cómo responder. La mala comunicación y los retrasos han resultado en eventos adversos y muertes potencialmente prevenibles.[26] Una respuesta eficiente y

coordinada ante la hemorragia crítica es un componente clave para mejorar la evolución del paciente más allá de la transfusión en sí.

Existe controversia con respecto a si se debería contar con un protocolo universal o uno para cada escenario específico. Algunas instituciones utilizan protocolos separados para indicaciones traumáticas y no traumáticas, con mayor cantidad de unidades de plasma y plaquetas en los PTM para trauma. Algunos hospitales cuentan con protocolos separados específicos para hemorragia obstétrica. La falta de una postura que cuente con unanimidad subraya la necesidad de contar con más estudios basados en resultados para guiar la práctica transfusional a este respecto.

Sangre total

El uso de sangre total fresca para la reanimación del shock hemorrágico se remonta a la Primera Guerra Mundial, y fue ampliamente utilizada en los diferentes escenarios bélicos hasta la Guerra de Vietnam. A partir de la década de 1970 la capacidad de separar la sangre total en sus principales componentes (sangre desplasmatizada, plasma, plaquetas y crioprecipitado) y almacenarlos en forma individual, permitió aumentar su tiempo de almacenamiento, posibilitando que sean transfundidos independientemente uno del otro. Se consideró que transfundir hemocomponentes en lugar de la sangre total era un uso más específico, seguro y eficiente del suministro de sangre disponible, y al mismo tiempo, disminuía el riesgo de reacciones adversas a la transfusión. El uso de la sangre total resurge a partir de los primeros conflictos bélicos del siglo XXI, particularmente desde su adopción relativamente generalizada en las guerras de Afganistán e Irak.[27] La sangre total fresca se recolecta de donantes voluntarios (habitualmente los mismos soldados) y es inmediatamente transfundida. Pero esta práctica no es fácilmente aplicable en el ámbito civil. La sangre total refrigerada a 4°C del grupo O con títulos bajos de aglutininas puede ser una alternativa ventajosa. Aunque no existe una definición universalmente aceptada de "bajo título" de aglutininas (IgG e IgM anti-A y anti-B), la mayoría de las instituciones utilizan un título de IgM menor a 1/50-1/200.[28] La ST no es separada en sus componentes luego de recolectada, se conserva entre 2-6°C por hasta 14 días y puede transfundirse inmediatamente a los pacientes de grupo ABO desconocido cuando se activa un PTM.

Existe gran interés en la reanimación hemostática con sangre total para el tratamiento de hemorragias traumáticas, ya que la estrategia actual de tratamiento con hemocomponentes equilibrados en esencia reconstituye la sangre total. Varios estudios han demostrado que la transfusión de sangre total es segura, factible y puede aumentar la supervivencia en los pacientes con shock hemorrágico.[29],[30],[31] La sangre total también ofrece una ventaja logística, ya que permite simplificar y agilizar el proceso de la transfusión masiva e incluso puede disminuir los errores administrativos que ocurren durante el caos que genera la atención de estos pacientes. El uso de sangre total permite eliminar varios pasos en el proceso de transfusión de hemocomponentes, especialmente el tiempo requerido para descongelar el plasma, con lo que es posible lograr que una transfusión comience dentro de los 15 minutos posteriores a su solicitud.

Corrección de la anemia aguda: sangre desplasmatizada

En el contexto de una hemorragia masiva es necesario considerar la transfusión precoz de sangre desplasmatizada o concentrados de glóbulos rojos. Como guía para la misma es muy importante tomar en cuenta la situación clínica del paciente: nivel de conciencia, pulso arterial, presión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, presencia o no de shock, sangrado en curso o detenido; junto con los valores de laboratorio (hemoglobina, PaO2, lactato y exceso de base). Es necesario individualizar la decisión transfusional tomando en cuenta al paciente en su conjunto. Las guías sugieren, de forma general, evitar transfundir sangre desplasmatizada con cifras de hemoglobina superiores a 10 g/dl, aunque, se debería considerar de forma especial a los pacientes de bajo peso y a los ancianos.[32] En los escenarios con sangrado activo o inestabilidad hemodinámica, la recomendación más frecuente es mantener cifras de hemoglobina superiores a 9 g/dl. Cuando el paciente ha alcanzado la estabilidad clínica y se ha detenido el sangrado, se puede considerar una terapia transfusional restrictiva, con un umbral de hemoglobina entre 7-8 g/dl.[33]

Plasma fresco congelado

La transfusión de plasma fresco congelado (PFC) sigue siendo el tratamiento estándar para prevenir y tratar la coagulopatía en la TM. Se recomienda su administración en forma precoz en el tratamiento.[34] Aunque entre los inconvenientes de su administración cabe destacar la necesidad de un tiempo de espera para su descongelamiento y la posibilidad del desarrollo de reacciones adversas graves como la sobrecarga circulatoria (más frecuente si coexiste insuficiencia cardiaca) o la lesión pulmonar aguda.

La oportunidad y la dosis del PFC a transfundir debe basarse en parámetros clínicos (unidades de sangre desplasmatizada transfundidas, ritmo del sangrado, control o no de la hemorragia) y paraclínicos (estudios

viscoelásticos de la hemostasia y/o estudios básicos de laboratorio de la coagulación).

Plaquetas: tiempo de administración, dosis y almacenamiento

Después de una pérdida aguda de sangre, las plaquetas son liberadas a la circulación desde la médula ósea y el bazo, lo que da como resultado un recuento plaquetario relativamente normal durante las etapas iniciales de la hemorragia. El número de plaquetas eventualmente comienza a disminuir debido al consumo durante la generación de coágulos, o la dilución a causa del reemplazo de volumen con soluciones pobres en plaquetas.[35]

Intuitivamente, la transfusión temprana de plaquetas debería promover la hemostasia, pero la evidencia con la que contamos es limitada ya que hay una falta de estudios de alta calidad sobre el efecto específico de las plaquetas. En los estudios que existen, es difícil aislar el impacto de las plaquetas de los efectos de otros hemocomponentes en el contexto de una estrategia transfusional balanceada. Se desconoce cuál es el recuento óptimo para asegurar la hemostasia en el paciente con un sangrado activo. Existe cierto consenso de que el número de plaquetas debe mantenerse por encima de 50.000/mm^3 en pacientes con sangrado agudo.[36] Algunos expertos son partidarios de un nivel plaquetario más elevado (75.000/mm^3) en pacientes con sangrado activo o en los que persista el sangrado con recuentos por encima de 50.000/mm^3.[37] También existe consenso en indicar la trasfusión de plaquetas en pacientes politraumatizados con lesión cerebral traumática

severa cuando el número de plaquetas es inferior a 100.000/mm^3.[37]

Actualmente las plaquetas se almacenan de forma rutinaria a temperatura ambiente (20 a 24°C) y su duración es de solo 5 días debido al riesgo de contaminación bacteriana y los cambios deletéreos que sufren con el correr de los días. El descarte debido al vencimiento del tiempo de almacenamiento es un problema importante. Las plaquetas conservadas entre 2 y 6°C tienen una vida útil más larga, pero estas no se utilizan debido a su reducido tiempo de circulación (menos de 24 horas) después de la transfusión.[38] Recientemente se observa un gran interés en las plaquetas almacenadas en frío debido a sus efectos hemostáticos superiores, en comparación con las plaquetas almacenadas a temperatura ambiente, por lo que sumado a que permiten un mayor tiempo de almacenamiento, tendrían un rol potencial en el tratamiento del sangrado crítico.[39] Las plaquetas refrigeradas pueden convertirse en una terapia transfusional viable para pacientes sometidos a cirugía mayor o con sangrado crítico, condiciones en las que el control de la hemorragia es de mayor importancia que la supervivencia plaquetaria en la circulación. En 2017, la FDA aprobó el almacenamiento en frío para concentrados de plaquetas de aféresis para uso en hemorragia activa.[28] Se están realizando actualmente ensayos clínicos con las plaquetas almacenadas en frío ya que tienen importantes ventajas potenciales para la gestión del stock y reducción del descarte.[40]

Relación sangre desplasmatizada, plasma y plaquetas

El tratamiento con hemocomponentes en forma inmediata en los soldados con heridas sangrantes fue un concepto promovido por el personal médico del ejército de los EE. UU. que trataron a los heridos en el campo de batalla en Afganistán e Iraq. El análisis retrospectivo de Borgman en 2007[41] analizó la transfusión en la resucitación de soldados heridos, demostrando una mejor supervivencia en pacientes que recibieron una mayor proporción de plasma. Otros estudios, incluidos aquellos realizados en trauma en el ámbito civil, apoyaron este hallazgo, pero su naturaleza observacional y el impacto del sesgo de supervivencia (un paciente que sobrevive más tiempo tendrá más oportunidad de recibir plasma y plaquetas, aumentando su cociente plasma/plaquetas/sangre desplasmatizada) enfatizó la necesidad de estudios más rigurosos.[35] El estudio PROPPR[42], un ensayo aleatorizado de 680 pacientes con trauma grave que recibieron una TM analizó el uso de una relación 1/1/1 vs 1/1/2 (plasma /plaquetas/sangre desplasmatizada), en el cual los productos se transfundieron en un orden específico para mantener la proporción y minimizar el sesgo de supervivencia. Este estudio no encontró una diferencia significativa en los resultados primarios de mortalidad a las 24 horas ni a los 30 días entre estas dos proporciones.

La idea de que proporciones más altas de hemocomponentes en trauma proporcionan a los pacientes una mejora en la supervivencia también se ha aplicado ampliamente a otras cohortes de pacientes con hemorragia crítica. Sin embargo, pocos estudios han analizado la evidencia de proporciones más altas en pacientes sin traumatismos, y por lo general faltan datos prospectivos.

La proporción ideal sigue siendo controvertida, sin embargo, la opinión mayoritaria actual es que la relación óptima estaría entre 1/1/1 y 1/1/2 plasma/plaquetas/sangre desplasmatizada.[43]

Fibrinógeno

Durante el sangrado masivo, el fibrinógeno es el primer factor de la coagulación en alcanzar umbrales críticos.[44] La pérdida de sangre, el consumo, la dilución y la fibrinólisis reducen sinérgicamente los niveles de fibrinógeno, mientras que, por otro lado, la falta de almacenamiento de fibrinógeno y la síntesis hepática lenta limitan su reposición.

Es importante destacar que se ha demostrado que los niveles bajos de fibrinógeno se correlacionan con un aumento del sangrado, mayor probabilidad de requerir

una TM y una mayor mortalidad.[45],[46] Por otro lado, la reposición del fibrinógeno se asocia con una reducción del sangrado, una disminución en los requerimientos transfusionales, disminución de las reintervenciones y una menor mortalidad.[47]

Falta evidencia clínica que defina en forma contundente un nivel crítico de fibrinógeno para desencadenar su reposición. Las recomendaciones dadas por expertos sugieren la administración de fibrinógeno en todos los casos en los que el sangrado significativo se acompaña de un déficit de fibrinógeno funcional, por ejemplo, un A5 en el FIBTEM menor a 10 mm, o un nivel de fibrinógeno en plasma menor a 150 a 200 mg/dl (medido por el método de Clauss).[34]

La administración del fibrinógeno puede realizarse mediante la transfusión de crioprecipitados o concentrado de fibrinógeno. Debido a que la concentración de fibrinógeno en el plasma fresco congelado es muy variable y, a menudo, relativamente baja, la administración de plasma puede diluir aún más el nivel de fibrinógeno in vivo. Por eso, no se recomienda el uso de plasma fresco para el tratamiento de la hipofibrinogenemia. No contamos todavía con evidencia definitiva sobre si existen diferencias significativas entre los crioprecipitados y el concentrado de fibrinógeno en cuanto a eficacia y seguridad; por lo tanto, no es posible priorizar el uso de uno sobre el otro, o incluso, saber si el uso combinado de ambas estrategias podría ser beneficioso. Pero lo más importante es que, una vez detectado el déficit de fibrinógeno, es imperiosa su administración en forma precoz.

Concentrados de factores de la coagulación vs transfusión de hemocomponentes en la transfusión masiva

La alteración de la hemostasia que ocurre a consecuencia del sangrado masivo se trata comúnmente con la transfusión de hemocomponentes, pero otra opción de tratamiento es considerar el uso de concentrados de factores de la coagulación y el concentrado de fibrinógeno. El concentrado de complejo protrombínico (CCP) es ampliamente utilizado para la corrección de la coagulopatía asociada al trauma en Europa. El CCP es un hemoderivado comercial estandarizado en factor IX, pero que contiene cantidades variables de los otros factores de la coagulación vitamina K dependiente (II, VII y X). Los estudios retrospectivos y prospectivos con el uso de CCP (con o sin el uso concomitante de concentrado de fibrinógeno) han demostrado una disminución en el tiempo que toma la corrección de la coagulopatía traumática y una disminución en los requerimientos transfusionales de sangre desplasmatizada.[48],[49] En una revisión sistemática y meta-análisis, la administración de CCP no se asoció con una reducción de la mortalidad en todos los grupos de pacientes considerados en conjunto. Sin embargo, el subgrupo de trauma mostró una reducción significativa en la mortalidad cuando se agregó CCP al plasma, pero no cuando se administró solamente CCP. Además, en pacientes con sangrado, el CCP se asoció con una reducción en la necesidad de transfusiones de sangre desplasmatizada en comparación con las estrategias de tratamiento que no utilizaron CCP y en pacientes con sangrado en la cirugía cardíaca, la administración de CCP redujo la pérdida de sangre.[50]

El uso de la terapia basada en el CCP y el concentrado de fibrinógeno guiada por los estudios viscoelásticos (ROTEM, TEG o ClotPro) parece prometedora. Pero aún resta confirmar el beneficio potencial de los concentrados de factores para el tratamiento del sangrado masivo. Existe una gran necesidad de ensayos clínicos aleatorizados para confirmar su utilidad frente o concomitantemente a la transfusión de hemocomponentes.[51]

Reposición guiada por objetivos utilizando estudios viscoelásticos

Los ensayos de la coagulación convencionales, como el INR, el tiempo de tromboplastina parcial activada, la concentración de fibrinógeno y el recuento de plaquetas se han utilizado tradicionalmente para guiar las decisiones transfusionales durante la TM. Más recientemente, los tests viscoelásticos de sangre total como el ROTEM, el TEG o el ClotPro se utilizan como una alternativa a los métodos de laboratorio convencionales de la coagulación. A partir de estas pruebas, se puede obtener en forma muy rápida información sobre los perfiles hemostáticos y fibrinolíticos generales del paciente y, por lo tanto, pueden servir como indicadores útiles para guiar la transfusión en tiempo real.[52],[53]

El fundamento del uso de la sangre total y proporciones fijas de hemocomponentes se basa en el principio de que el paciente debe recibir lo que ha perdido.[54] Pero dentro de las primeras horas de la reanimación se producen cambios significativos en forma dinámica dentro del complejo espectro de la coagulopatía asociada a la TM.[55] La administración de proporciones fijas de hemocomponentes o ST no representa un enfoque terapéutico basado en la medicina personalizada para los trastornos hemostáticos del paciente con una coagulopatía en forma individual, especialmente cuando se utilizan solamente las pruebas clásicas de la coagulación. Después del inicio de la reanimación utilizando un PTM, es importante hacer lo antes posible la transición hacia la reanimación hemostática guiada por objetivos, ya que no todos los pacientes tienen los mismos defectos hemostáticos y, de hecho, algunos pacientes pueden presentar una hipercoagulabilidad en forma precoz. Debido a esto, actualmente

se recomienda la administración de hemocomponentes y hemoderivados bajo la guía de los tests viscoelásticos.[56,57] Esta estrategia de transfusión guiada por objetivos basándose en los tests viscoelásticos ha demostrado disminuir el uso de hemocomponentes, la morbi-mortalidad, y puede considerarse una mejor alternativa para la reanimación individualizada y en tiempo real del paciente que requiere una TM. Las guías europeas de tratamiento del sangrado masivo recomiendan actualmente un enfoque inicial de transfusión basado en proporciones fijas, seguido tan pronto como sea posible por un enfoque dirigido por objetivos.[34,58] Esto se llama un "enfoque híbrido" o el "concepto de Copenhague", por haber sido propuesto por primera vez por investigadores de esa ciudad.[59,60]

Ácido tranexámico

El ácido tranexámico (AT), un derivado sintético de la lisina, es un agente antifibrinolítico que reduce el sangrado uniéndose al plasminógeno y bloqueando la interacción del plasminógeno con la fibrina, inhibiendo así la degradación enzimática de la fibrina. Los resultados del gran ensayo aleatorizado, internacional, multicéntrico controlado con placebo CRASH-2 demostró que el ácido tranexámico (dosis carga de 1 g en 10 min, y luego 1 g en infusión durante 8 horas) redujo la mortalidad en pacientes con hemorragia postraumatismos, aunque sólo el 5% de los pacientes tenían hemorragia como causa de muerte en este estudio.[61] El inicio del tratamiento con AT dentro de las 3 horas posteriores a la lesión redujo el riesgo de mortalidad por hemorragia (4,9 % AT frente a 5,7 % placebo, RR 0,85, IC 95 % 0,76-0,96, p=0,0077), pero no se identificaron diferencias en la transfusión de sangre. Es importante destacar que el tratamiento con AT dado 3 horas después de la lesión se asoció con un mayor riesgo de muerte por hemorragia. Las guías europeas sobre tratamiento del paciente con sangrado y coagulopatía luego del trauma recomiendan utilizar AT en todo paciente sangrando o con riesgo significativo de hemorragia tan pronto como sea posible dentro de las 3 primeras horas, sin esperar los resultados de los tests viscoelásticos.[34] Se debe administrar ácido tranexámico a un paciente 3 horas después de la lesión sólo si se diagnostica una hiperfibrinólisis en curso (indicación no empírica).

Hay evidencia de que el AT aumenta el riesgo de supresión de la fibrinólisis, lo que podría conducir a peores resultados y aumentar el riesgo de mortalidad.[62] Del mismo modo, administrar AT a pacientes en estado de inhibición de la fibrinólisis puede provocar disfunción orgánica múltiple y trombosis venosa.[63] Por lo tanto, la administración empírica de AT no está exenta de riesgos, y se están realizando más estudios para determinar su indicación, dosis óptima, momento de administración y población de pacientes que más se beneficiarían de su uso.

¿Es posible predecir qué paciente requerirá de una transfusión masiva?

La identificación temprana de los pacientes que presentan hemorragia grave y que requerirán una TM es de suma importancia para salvar vidas. Pero resulta desafiante predecir que paciente necesitará de una transfusión masiva, de manera que los recursos sean aplicados apropiadamente. El rápido diagnóstico de una hemorragia mayor en pacientes que probablemente requieren una TM permite a los médicos proporcionar intervenciones rápidas y movilizar los recursos necesarios, incluido el apoyo de los servicios de Medicina Transfusional. Para eso se han desarrollado herramientas y modelos de predicción de la necesidad de una TM, la mayoría para pacientes politraumatizados.

Uno de los scores más utilizado para predecir la necesidad de TM es el llamado ABC[64], que utiliza variables clínicas y el mecanismo lesional, que se encuentran disponibles en los primeros momentos del ingreso del paciente a la emergencia: frecuencia cardíaca, presión arterial, Ecografía FAST y mecanismo lesional (trauma penetrante o no). Los estudios iniciales fueron prometedores, con una sensibilidad de más del 75%. Aunque se ha comprobado que el escore ABC tiene una tendencia a sobreactivar el PTM, solamente falla en detectar menos del 5% de los pacientes que requerirán una TM o que presenten un sangrado crítico.[65] Existen muchos otros scores, aunque cada uno conlleva sus propias limitaciones e inconvenientes. La precisión de las diversas puntuaciones tiende a ser mayor cuando se incluyen los parámetros de laboratorio, pero esto también tiende a limitar su utilidad, ya que estos resultados de laboratorio, especialmente los parámetros de la coagulación pueden tardar más de 1-2 horas en estar disponibles.

Implicaciones logísticas de la Medicina Transfusional en la transfusión masiva

Aunque la TM sólo representa una pequeña proporción de todos los actos transfusionales, la información precisa sobre la epidemiología de los pacientes que reciben una TM es importante para los servicios de Medicina Transfusional. En su mayoría las TM son inesperadas, difíciles de predecir, requieren la inmediata disponibilidad de hemocomponentes y hemoderivados, consumen muchos recursos y son eventos estresantes para el equipo de salud. El soporte transfusional en la hemorragia masiva es complejo y requiere la coordinación entre diferentes servicios y una variedad de hemocomponentes y hemoderivados diferentes. Para lograr una mayor coordinación y eficiencia en esta tarea, las

guías internacionales recomiendan la implementación de un protocolo de transfusión masiva o protocolo de hemorragia masiva/mayor adaptado a las realidades de cada centro. Este proporciona una interpretación práctica y específica de las pautas de transfusión masiva y establece los roles, tareas, hemocomponentes y hemoderivados a utilizar, objetivos de tratamiento y manejo específico de la etiología del sangrado. La evidencia demuestra de que la puesta en marcha rápida y de manera eficiente del apoyo transfusional a pacientes con hemorragia mayor mejora la sobrevida. Brindar este apoyo transfusional a los pacientes con un sangrado masivo es especialmente desafiante en pequeñas localidades y zonas rurales, donde los hospitales pueden no disponer de suministros adecuados de productos sanguíneos, debido a su corta vida útil y problemas con el descarte. Las posibles soluciones a algunos de estos desafíos geográficos y logísticos incluyen el uso de sangre total, y plaquetas refrigeradas, que prolonga su vida útil y se pueden usar en emergencias por sangrado, pero requiere planificación e infraestructura para tenerlo disponible con prontitud para estos eventos inesperados.

La sangre total almacenada en frío está autorizada actualmente como un hemocomponente en la mayoría de los países y podría estar disponible como un producto de transfusión seguro en la mayoría de los Bancos de Sangre. La ST almacenado en frío también podría simplificar la logística de la TM en las etapas iniciales al proporcionar todos los componentes en un solo producto, e incluso, este beneficio también podría extenderse al ámbito prehospitalario. Como para todos los demás productos sanguíneos, la ST debe estar sujeta a todos los requisitos reglamentarios, incluida la hemovigilancia. La ST tendría una vida útil más corta que la sangre desplasmatizada (tiempo de almacenamiento máximo de 42 días) para garantizar la máxima eficacia clínica como terapia de reanimación para pacientes con sangrado crítico. La mayoría de los centros que han vuelto a implementar un programa de sangre total no la almacenan más de 14 días. Esto puede llevar a un mayor descarte, a menos que se implementen procesos de procesamiento para producir otros componentes de la sangre a partir de ST (como sangre desplasmatizada) cuando llega al final de su vida útil.[66,67]

Es fundamental el registro sistemático de la incidencia y los resultados después de la TM para tener la capacidad de monitorear indicadores de calidad y mejorar la atención al paciente, utilizar la sangre de forma racional y minimizar el desperdicio de recursos limitados. Desafortunadamente, los indicadores de calidad para transfusiones masivas permanecen sin consenso o punto de referencia internacional y, a menudo, no reflejan las pautas de transfusión actuales. Los hemocomponentes totales transfundidos y la mortalidad intrahospitalaria son los resultados recabados con mayor frecuencia en los estudios.

En nuestro país se han publicado varias trabajos, revisiones y libros sobre el tema de sangrado masivo y transfusión masiva.[68,69,70,71,72,73,74,75,76] Existiendo al menos dos centros que cuentan con protocolos de transfusión masiva.[77,78]

Riesgos y complicaciones de la transfusión masiva

Aunque está claro que las transfusiones de hemocomponentes y hemoderivados son beneficiosas, no están exentas de riesgos. Las reacciones transfusionales se definen como eventos adversos asociados con la transfusión de sangre total o de uno de sus componentes.

La transfusión se asocia con una gama de eventos adversos potenciales, y estos pueden ser amplificados con la TM por el gran número de productos transfundidos, especialmente cuando se administran dentro de un corto período de tiempo. Particularmente en la TM las complicaciones metabólicas pueden incluir a la hipotermia (por infusión rápida de hemocomponentes fríos), la hiperpotasemia (por el potasio acumulado en el sobrenadante de la sangre almacenada) y la hipocalcemia (por el citrato en la solución anticoagulante/conservante de los hemocomponentes). Los grandes volúmenes de plasma utilizados pueden conducir a una sobrecarga de volumen y puede asociarse con edema y lesión pulmonares asociada a la transfusión. La transfusión de grandes cantidades de hemocomponentes, por lo tanto, no está exento de riesgos, y los eventos adversos en la TM deben ser anticipados, evaluados con prontitud, manejados de forma rápida y apropiada y deben ser informados al servicio de Medicina Transfusional. En el contexto de una hemorragia mayor, las demoras en la provisión del apoyo transfusional adecuado, ya sea debido al reconocimiento tardío o la infravaloración de la gravedad del sangrado, inadecuadas reservas de sangre o problemas de comunicación también pueden ser considerados como eventos adversos y deberían ser registrados y analizados con el fin de mejorar la práctica médica.

Pronóstico y evolución de los pacientes que reciben una transfusión masiva

Los pacientes con TM tienen una alta mortalidad hospitalaria. La mortalidad a los 30 días oscila en la mayoría de las publicaciones entre 21 y 48%, dependiendo de la definición de TM utilizada.[3] Las tasas de mortalidad reportadas difieren sustancialmente entre las diferentes cohortes de pacientes. Las pacientes obstétricas en los países desarrollados suelen tener las ta-

sas de mortalidad más bajas, entre 1–3 % y los pacientes con trauma tienen algunas de las tasas de mortalidad más altas, por encima del 20%.[79] El contexto clínico en el que se da la TM está fuertemente asociado con el pronóstico. Los factores de riesgo reconocidos para un peor resultado después de una transfusión masiva incluyen el trauma y las causas quirúrgicas del sangrado, la edad avanzada, presencia de comorbilidades, y un mayor número de unidades transfundidas de sangre desplasmatizada y otros hemocomponentes.[3]

En términos de supervivencia a largo plazo, Halmin informó la supervivencia de los pacientes a los 5 años luego de una transfusión masiva. En general, la mortalidad a los 5 años fue alta, del 54,6%, aunque varió según la situación clínica, con la mayor mortalidad reportada en pacientes con enfermedad hemato-oncológica y el más bajo para pacientes obstétricas, con más del 98% vivas después de 5 años.[2]

Que podemos esperar en los próximos años

Hay mucho que aún se desconoce sobre el manejo óptimo del paciente que requiere de una TM. Gran parte de la literatura sobre MT es específica para pacientes politraumatizados y la generalización de esta evidencia a la población de pacientes con otras causas de sangrado masivo puede o no ser posible y es un área para futuras investigaciones.

La investigación básica y clínica sugiere que comenzaremos a hacer una transición hacia un enfoque específico y personalizado en el manejo de la hemorragia. Cada vez está más claro el hecho de que el enfoque que utilizamos actualmente de "talle único" para una hemorragia masiva no es el adecuado. El uso de pruebas viscoelásticas para personalizar el soporte transfusional ha demostrado reducir la necesidad de transfusión y la tasa de hemorragia mayor. Estas evidencias nos desafían a pensar cómo podemos brindar una mejor atención a los pacientes con hemorragia crítica junto con un deseo comprensible de mantener las intervenciones y protocolos de hemorragia masiva tan simples como sea posible en el desafiante entorno clínico del sangrado masivo.

En el momento actual hay varios ensayos en curso para la reanimación precoz del trauma con sangre total para pacientes con sangrado crítico. También se esperan en breve los resultados del estudio CRYOSTAT-2 , un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado que evaluó los efectos de la administración precoz de crioprecipitados en dosis altas en pacientes adultos con hemorragia traumática que requirieron la activación de un PTM.[80] Con respecto a la transfusión de plaquetas, están en curso varios estudios sobre el uso de plaquetas refrigeradas o criopreservadas, como una alternativa eficiente y práctica para la transfusión de pacientes sangrando. Otra de las áreas más interesantes de la investigación actual se encuentra en el campo de la transfusión de hemocomponentes prehospitalarios. Existe evidencia, aunque todavía limitada, de que la transfusión de hemocomponentes prehospitalarios otorgaría un beneficio de supervivencia para el paciente. En este momento se encuentran en curso varios estudios que intentarán confirmarlo, y nos ayudarán a determinar la práctica transfusional prehospitalaria ideal para pacientes politraumatizados con sangrado masivo.[81] Las investigaciones en curso también ayudarán a conocer el uso óptimo de los tratamientos farmacológicos para la reanimación hemostática, incluido el uso de CCP, el AT y otros medicamentos.

Conclusiones

La transfusión masiva es un evento poco frecuente pero muy desafiante. El diagnóstico precoz de los defectos hemostáticos y la coagulopatía es fundamental para brindar el mejor tratamiento para lograr la formación de coágulos estables y el control definitivo de la hemorragia. Al considerar si se pueden hacer recomendaciones definitivas sobre el manejo transfusional para todos los pacientes con hemorragia crítica que precisarán de una TM, esto sigue aun siendo difícil, debido a la heterogeneidad de los pacientes, la dificultad de predecir qué pacientes requerirán una TM, la falta de evidencia en varios aspectos, los diferentes procesos subyacentes en la coagulopatía y las diferentes causas de sangrado. Lo que sí podemos decir es que el uso de los protocolos de transfusión masiva ha resultado en una disminución de la mortalidad por hemorragia traumática. Todo hospital debería contar con un protocolo de transfusión masiva o protocolo de hemorragia mayor que se adapte a sus propios recursos y capacidades, proporcionando un marco claro para facilitar una respuesta coordinada por parte de un gran equipo multidisciplinario, durante una situación crítica y compleja que es tiempo-dependiente. La mejor iniciación, composición y seguimiento de un PTM, siguen sin estar claros.

Hoy en día la estrategia de resucitación más recomendada para pacientes con un sangrado masivo es mediante un enfoque inicial protocolizado de administración de hemocomponentes balanceados, lo más cerca posible de 1:1:1 (plasma/plaquetas/sangre desplasmatizada) o sangre total, con administración limitada de cristaloides y coloides, seguido tan pronto como sea posible de una reposición personalizada guiada por pruebas viscoelásticas de la coagulación.

Abstract

Massive transfusion poses clinical, organizational and logistic challenges for the health staff in general, and the Transfusion Medicine Services in particular.

There is no universally accepted definition for massive transfusion, the most widely used being based on the number of blood units administered in a certain period of time. Most massive transfusion events occur in the context of severe hemorrhage on surgical or multiple-trauma patients or patients with gastrointestinal or obstetric bleeding. Today, damage control resuscitation and massive transfusion protocols are the most common strategies for initial treatment, followed by personalized therapy, goal-directed, my means of monitoring coagulation in real time with viscoelastic studies. There are disputes as to the best surgical treatment, including using whole blood, the relation of blood components to be used, the use of coagulation factor concentrates and the optimal indication of tranexamic acid. The study of ideal products to treat patients with massive hemorrhage has become an area of great interest for scientific research. The clinical context of the hemorrhagic event, the number of blood components transfused, patient's age and comorbilities are the most important predictors for survival in the short and long term. This narrative review explores the current state of affairs on knowledge about massive transfusion, as well as progress to be expected in the near future.

Resumo

A transfusão maciça apresenta desafios clínicos, organizacionais e logísticos para o pessoal de saúde em geral e para os serviços de Medicina Transfusional em particular. Não existe uma definição universalmente aceita de transfusão maciça; as definições mais comumente usadas são baseadas no número de unidades de sangue administradas em um determinado período de tempo. A maioria dos eventos de transfusão maciça ocorre no contexto de sangramento maior em pacientes cirúrgicos, politraumatizados, com sangramento gastrointestinal ou obstétrico. Atualmente, a ressuscitação para controle de danos e os protocolos de transfusão maciça são as estratégias mais usadas para o tratamento inicial, seguidos por tratamento personalizado e orientado por objetivos usando monitoramento de coagulação em tempo real usando testes viscoelásticos. Há uma série de controvérsias em torno do tratamento ideal, incluindo o uso de sangue total, a proporção de componentes sanguíneos a serem usados, o uso de concentrados de fator de coagulação e a indicação ideal de ácido tranexâmico. O estudo dos produtos ideais para o tratamento de pacientes com sangramento maciço tornou-se uma área de grande interesse na pesquisa científica. O contexto clínico em que ocorreu o evento hemorrágico, o número de hemocomponentes transfundidos, a idade do paciente e as comorbidades são os preditores mais importantes de sobrevida a curto e longo prazo. Esta revisão narrativa explora o estado atual do conhecimento sobre transfusão maciça, bem como os avanços que podemos esperar no futuro próximo.

Bibliografía:

1 Rose AH, Kotzé A, Doolan D, Norfolk DR, Bellamy MC. Massive transfusion-- evaluation of current clinical practice and outcome in two large teaching hospital trusts in Northern England. Vox Sang 2009; 97(3):247-53. doi: 10.1111/j.1423-0410.2009.01198.x.

2 Halmin M, Chiesa F, Vasan SK, Wikman A, Norda R, Rostgaard K, et al. Epidemiology of massive transfusion: a binational study from Sweden and Denmark. Crit Care Med 2016; 44(3):468-77. doi: 10.1097/CCM.0000000000001410.

3 McQuilten ZK, Flint AW, Green L, Sanderson B, Winearls J, Wood EM. Epidemiology of massive transfusion - a common intervention in need of a definition. Transfus Med Rev 2021; 35(4):73-9. doi: 10.1016/j.tmrv.2021.08.006.

4 Savage SA, Sumislawski JJ, Zarzaur BL, Dutton WP, Croce MA, Fabian TC. The new metric to define large-volume hemorrhage: results of a prospective study of the critical administration threshold. J Trauma Acute Care Surg 2015; 78(2):224-30. doi: 10.1097/TA.0000000000000502.

5 Rahbar E, Fox EE, del Junco DJ, Harvin JA, Holcomb JB, Wade CE, et al. Early resuscitation intensity as a surrogate for bleeding severity and early mortality in the PROMMTT study. J Trauma Acute Care Surg 2013; 75(1 Suppl 1):S16-23. doi: 10.1097/TA.0b013e31828fa535.

6 Hu P, Uhlich R, Black J, Jansen JO, Kerby J, Holcomb JB. A new definition for massive transfusion in the modern era of whole blood resuscitation. Transfusion 2021; 61(Suppl 1):S252-S263. doi: 10.1111/trf.16453.

7 Joint United Kingdom (UK) Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee. Transfusion Handbook/ 7.3: Transfusion management of major haemorrhage. 2018. Disponible en: https://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook/7-effective-transfusion-in-surgery-and-critical-care/7-3-transfusion-management-of-major-haemorrhage.pdf [Consulta: 26 setiembre 2022].

8 Flint AWJ, McQuilten ZK, Wood EM. Massive transfusions for critical bleeding: is everything old new again? Transfus Med 2018; 28(2):140-9. doi: 10.1111/tme.12524.

9 Ruseckaite R, McQuilten Z, Oldroyd J, Richter T, Cameron P, Isbister J, et al. Descriptive characteristics and in-hospital mortality of critically bleeding patients requiring massive transfusion: results from the Australian and New Zealand massive transfusion registry. Vox Sang 2017; 112(3):240-8. doi: 10.1111/vox.12487.

10 Zatta AJ, McQuilten ZK, Mitra B, Roxby DJ, Sinha R, Whitehead S, et al. Massive Transfusion Registry Steering. Elucidating the clinical characteristics of patients captured

using different definitions of massive transfusion. Vox Sang 2014; 107(1):60-70. doi: 10.1111/vox.12121.

11 Dzik WS, Ziman A, Cohn C, Pai M, Lozano M, Kaufman RM, et al. Survival after ultramassive transfusion: a review of 1360 cases. Transfusion 2016; 56(3):558-63. doi: 10.1111/trf.13370.

12 Thomasson RR, Yazer MH, Gorham JD, Dunbar NM. International assessment of massive transfusion protocol contents and indications for activation. Transfusion 2019; 59(5):1637-43. doi: 10.1111/trf.15149.

13 Gipson JS, Wood EM, Cole-Sinclair MF, McQuilten Z, Waters N, Woodford NW. Major haemorrhage fatalities in the Australian national coronial database. Emerg Med Australas 2018; 30(3):382-8. doi: 10.1111/1742-6723.12915.

14 Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. Thromb Haemost 2001; 85(6):958-65.

15 Ditzel RM, Anderson JL, Eisenhar WJ, Rankin CJ, DeFeo DR, Oak S, et al. A review of transfusion- and trauma-induced hypocalcemia: Is it time to change the lethal triad to the lethal diamond? J Trauma Acute Care Surg 2020; 88(3):434-9. doi: 10.1097/TA.0000000000002570.

16 Giancanrelli A, Birrer KL, Alban RF, Hobbs BP, Liu-DeRyke X. Hypocalcemia in trauma patients receiving massive transfusion. J Surg Res 2016; 202(1):182-7. doi: 10.1016/j.jss.2015.12.036.

17 MacKay EJ, Stubna MD, Holena DN, Reilly PM, Seamon MJ, Seamon MJ, et al. Abnormal calcium levels during trauma resuscitation are associated with increased mortality, increased blood product use, and greater hospital resource consumption: a pilot investigation. Anesth Analg 2017; 125(3):895-901. doi:10.1213/ANE.0000000000002312.

18 Giannoudi M, Harwood P. Damage control resuscitation: lessons learned. Eur J Trauma Emerg Surg 2016; 42(3):273-82. doi:10.1007/s00068-015-0628-3.

19 Leibner E, Andreae M, Galvagno SM, Scalea T. Damage control resuscitation. Clin Exp Emerg Med 2020; 7(1):5-13. doi: 10.15441/ceem.19.089.

20 Shrestha B, Holcomb JB, Camp EA, Del Junco DJ, Cotton BA, Albarado R, et al. Damage-control resuscitation increases successful nonoperative management rates and survival after severe blunt liver injury. J Trauma Acute Care Surg 2015; 78(2):336-41. doi: 10.1097/TA.0000000000000514.

21 Kalkwarf KJ, Cotton BA. Resuscitation for hypovolemic shock. Surg Clin North Am 2017; 97(6):1307-21. doi: 10.1016/j.suc.2017.07.011.

22 Spinella PC, Cap AP. Whole blood: back to the future. Curr Opin Hematol 2016; 23(6):536-42. doi: 10.1097/MOH.0000000000000284.

23 Chang R, Holcomb JB. Optimal fluid therapy for traumatic hemorrhagic shock. Crit Care Clin 2017; 33(1):15-36. doi: 10.1016/j.ccc.2016.08.007.

24 Consunji R, Elseed A, El-Menyar A, Sathian B, Rizoli S, Al-Thani H, et al. The effect of massive transfusion protocol implementation on the survival of trauma patients: a systematic review and meta-analysis. Blood Transfus 2020; 18(6):434-45. doi: 10.2450/2020.0065-20.

25 Cole E, Weaver A, Gall L, West A, Nevin D, Tallach R, et al. A decade of damage control resuscitation: new transfusion practice, new survivors, new directions. Ann Surg 2021; 273(6):1215-20. doi: 10.1097/SLA.0000000000003657.

26 Hunt BJ, Allard S, Keeling D, Norfolk D, Stanworth SJ, Pendry K. A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage. Br J Haematol 2015; 170(6):788-803. doi: 10.1111/bjh.13580.

27 Nessen SC, Eastridge BJ, Cronk D, Craig RM, Berséus O, Ellison R, et al. Fresh whole blood use by forward surgical teams in Afghanistan is associated with improved survival compared to component therapy without platelets. Transfusion 2013; 53(Suppl 1):107S–113S. doi: 10.1111/trf.12044.

28 Chipman AM, Jenne C, Wu F, Kozar RA. Contemporary resuscitation of hemorrhagic shock: What will the future hold? Am J Surg 2020; 220(3):580-8. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.05.008.

29 Hazelton JP, Ssentongo AE, Oh JS, Ssentongo P, Seamon MJ, Byrne JP, et al. Use of cold-stored whole blood is associated with improved mortality in hemostatic resuscitation of major bleeding: a multicenter study. Ann Surg 2022; 276(4):579-88. doi: 10.1097/SLA.0000000000005603.

30 Brill JB, Tang B, Hatton G, Mueck KM, McCoy CC, Kao LS, et al. Impact of incorporating whole blood into hemorrhagic shock resuscitation: analysis of 1,377 consecutive trauma patients receiving emergency-release uncrossmatched blood products. J Am Coll Surg 2022; 234(4):408-18. doi: 10.1097/XCS.0000000000000086.

31 Hanna K, Bible L, Chehab M, Asmar S, Douglas M, Ditillo M, et al. Nationwide analysis of whole blood hemostatic resuscitation in civilian trauma. J Trauma Acute Care Surg 2020; 89(2):329-35. doi: 10.1097/TA.0000000000002753.

32 Llau JV, Acosta FJ, Escolar G, Fernández-Mondéjar E, Guasch E, Marco P, et al. Documento multidisciplinar de consenso sobre el manejo de la hemorragia masiva (document HEMOMAS). Rev Esp Anestesiol Reanim 2016; 63(1):e1-e22. doi: 10.1016/j.redar.2015.11.002.

33 Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Clinical practice guidelines from the AABB: red blood cell transfusion thresholds and storage. JAMA 2016; 316(19):2025-35. doi:10.1001/jama.2016.9185.

34 Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The european guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. Crit Care 2019; 23(1):98. doi: 10.1186/s13054-019-2347-3.

35 Abuzeid AM, O'Keeffe T. Review of massive transfusion protocols in the injured, bleeding patient. Curr Opin Crit Care 2019; 25(6):661-7. doi: 10.1097/MCC.0000000000000668.

36 Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassey SJ, Hersey P, Kerr JP, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol 2017; 176(3):365-94. doi: 10.1111/bjh.14423.

37 Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. Blood Transfus 2009; 7(2):132-50. doi: 10.2450/2009.0005-09.

38 Milford EM, Reade MC. Comprehensive review of platelet storage methods for use in the treatment of active hemorrhage. Transfusion 2016; 56(Suppl 2):S140–S148. doi: 10.1111/trf.13504.

39 Apelseth TO, Cap AP, Spinella PC, Hervig T, Strandenes G. Cold stored platelets in treatment of bleeding. VOXS 2017; 12:488-95. doi: 10.1111/voxs.12380.

40 Zhao H, Devine DV. The missing pieces to the cold-stored platelet puzzle. Int J Mol Sci 2022; 23(3):1100. doi: 10.3390/ijms23031100.

41 Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Repine T, Beekley AC, et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. J Trauma 2007; 63(4):805-13. doi: 10.1097/TA.0b013e3181271ba3.

42 Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. JAMA 2015; 313(5):471-82. doi: 10.1001/jama.2015.12.

43 McQuilten ZK, Crighton G, Brunskill S, Morison JK, Richter TH, Waters N, et al. Optimal dose, timing and ratio of blood products in massive transfusion: results from a systematic review. Transfus Med Rev 2018; 32(1):6-15. doi: 10.1016/j.tmrv.2017.06.003.

44 Hiippala ST, Myllyla GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. Anesth Analg 1995; 81(2):360-5. doi: 10.1097/00000539-199508000-00026.

45 Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. J Thromb Haemost 2007; 5(2):266-73. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02297.x.

46 McQuilten ZK, Wood EM, Bailey M, Cameron PA, Cooper DJ. Fibrinogen is an independent predictor of mortality in major trauma patients: a five-year statewide cohort study. Injury 2017; 48(5):1074-81. doi: 10.1016/j.injury.2016.11.021.

47 Ponschab M, Schöchl H, Gabriel C, Süssner S, Cadamuro J, Haschke-Becher E, et al. Haemostatic profile of reconstituted blood in a proposed 1:1:1 ratio of packed red blood cells, platelet concentrate and four different plasma preparations. Anaesthesia 2015; 70(5):528-36. doi: 10.1111/anae.13067.

48 Bocci MG, Nardi G, Veronesi G, Rondinelli MB, Palma A, Fiore V, et al. Early coagulation support protocol: a valid approach in real-life management of major trauma patients. Results from two Italian centres. Injury 2019; 50(10):1671-77. doi: 10.1016/j.injury.2019.09.032.

49 Nardi G, Agostini V, Rondinelli B, Russo E, Bastianini B, Bini G, et al. Trauma-induced coagulopathy: impact of the early coagulation support protocol on blood product consumption, mortality and costs. Crit Care 2015; 19(1):83. doi: 10.1186/s13054-015-0817-9.

50 Van den Brink DP, Wirtz MR, Neto AS, Schöchl H, Viersen V, Binnekade J, et al. Effectiveness of prothrombin complex concentrate for the treatment of bleeding: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2020; 18(10):2457-67. doi: 10.1111/jth.14991.

51 Napolitano LM. Hemostatic defects in massive transfusion: an update and treatment recommendations. Expert Rev Hematol 2021; 14(2):219-39. doi: 10.1080/17474086.2021.1858788.

52 Hagemo JS, Christiaans SC, Stanworth SJ, Brohi K, Johansson PI, Goslings JC, et al. Detection of acute traumatic coagulopathy and massive transfusion requirements by means of rotational thromboelastometry: an international prospective validation study. Crit Care 2015; 19(1):97. doi: 10.1186/s13054-015-0823-y.

53 Deppe AC, Weber C, Zimmermann J, Kuhn EW, Slottosch I, Liakopoulos OJ, et al. Point-of-care thromboelastography/thromboelastometry-based coagulation management in cardiac surgery: a meta-analysis of 8332 patients. J Surg Res 2016; 203(2):424-33. doi: 10.1016/j.jss.2016.03.008.

54 Walsh M, Moore EE, Moore HB, Thomas S, Kwaan HC, Speybroeck J, et al. Whole blood, fixed ratio, or goal-directed blood component therapy for the initial resuscitation of severely hemorrhaging trauma patients: a narrative review. J Clin Med 2021; 10(2):320. doi: 10.3390/jcm10020320.

55 Moore EE, Moore HB, Chapman MP, Gonzalez E, Sauaia A. Goal-directed hemostatic resuscitation for trauma induced coagulopathy: maintaining homeostasis. J Trauma Acute Care Surg 2018; 84(Suppl 1):S35–S40. doi: 10.1097/TA.0000000000001797.

56 Tapia NM, Chang A, Norman M, Welsh F, Scott B, Wall MJ Jr, et al. TEG-guided resuscitation is superior to standardized MTP resuscitation in massively transfused penetrating trauma patients. J Trauma Acute Care Surg 2013; 74(2):378-85. doi: 10.1097/TA.0b013e31827e20e0.

57 Howley IW, Haut ER, Jacobs L, Morrison JJ, Scalea TM. Is thromboelastography (TEG)-based resuscitation better than empirical 1:1 transfusion?. Trauma Surg Acute Care Open 2018; 3(1):e000140. doi:10.1136/tsaco-2017-000140.

58 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(6):332-95. doi: 10.1097/EJA.0000000000000630.

59 Johansson PI. Goal-directed hemostatic resuscitation for massively bleeding patients: the Copenhagen concept. Transfus Apher Sci 2010; 43(3):401-5. doi: 10.1016/j.transci.2010.09.002.

60 Johansson PI, Stensballe J, Oliveri R, Wade CE, Ostrowski SR, Holcomb JB. How I treat patients with massive hemorrhage. Blood 2014; 124(20):3052-8. doi: 10.1182/blood-2014-05-575340.

61 Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2010; 376(9734):23-32. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60835-5.

62 Meizoso JP, Dudaryk R, Mulder MB, Ray JJ, Karcutskie CA, Eidelson SA, et al. Increased risk of fibrinolysis shutdown among severely injured trauma patients receiving tranexamic acid. J Trauma Acute Care Surg 2018; 84(3):426-32. doi: 10.1097/TA.0000000000001792.

63 Moore EE, Moore HB, Gonzalez E, Sauaia A, Banerjee A, Silliman CC. Rationale for the selective administration of tranexamic acid to inhibit ibrinolysis in the severely injured patient. Transfusion 2016; 56(Suppl 2): S110–S114. doi: 10.1111/trf.13486.

64 Nunez TC, Voskresensky IV, Dossett LA, Shinall R, Dutton WD, Cotton BA, et al. Early prediction of massive transfusion in trauma: simple as ABC (assessment of blood consumption)?. J Trauma 2009; 66(2):346-52. doi: 10.1097/TA.0b013e3181961c35.

65 Cotton BA, Dossett LA, Haut ER, Shafi S, Nunez TC, Au BK, et al. Multicenter validation of a simplified score to predict massive transfusion in trauma. J Trauma 2010; 69(Suppl 1):S33-S39. doi: 10.1097/TA.0b013e3181e42411.

66 Hazelton JP, Cannon JW, Zatorski C, Roman JS, Moore SA, Young AJ, et al. Cold-stored whole blood: a better method of trauma resuscitation? J Trauma Acute Care Surg 2019; 87(5):1035-41. doi: 10.1097/TA.0000000000002471.

67 Shea SM, Staudt AM, Thomas KA, Schuerer D, Mielke JE, Folkerts D, et al. The use of low-titer group O whole blood is independently associated with improved survival compared to component therapy in adults with severe traumatic hemorrhage. Transfusion 2020; 60(Suppl 3):S2-S9. doi: 10.1111/trf.15696.

68 Delgado F, Machado W, Machado G. Prevención y manejo del sangrado en cirugía cardíaca. Rev Urug Cardiol 2020; 35(3):234-74. doi: 10.29277/cardio.35.3.16.

69 Rando K, Vázquez M, Cerviño G, Zuninic G. Hipocalcemia, hiperpotasemia y hemorragia masiva en el trasplante de hígado. Rev Colomb Anestesiol 2014; 42(3):214-9. doi: 10.1016/j.rca.2014.03.002.

70 Zunini-Fernández G, Rando-Huluk K, Martínez- Pelayo FJ, Castillo-Trevizo AL. Transfusión masiva y manejo del paciente traumatizado: enfoque fisiopatológico del tratamiento. Cir Cir 2011; 79(5):473-80.

71 Rodríguez A, Cerviño G, Silveira A, Rodríguez I. Técnicas y medidas tendientes a disminuir el sangrado y el consumo de hemocomponentes en trasplante hepático. Evaluación de los primeros dos años de la Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático en la especialidad Medicina Transfusional y Hemoterapia. Rev Méd Urug 2016; 32(1):8-18. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v32n1/v32n1a02.pdf [Consulta: 26 octubre 2022].

72 Grille P, Herrerin A, Verga F. Coagulopatía asociada al trauma en la Unidad de Cuidados Intensivos. Rev Méd Urug 2021; 37(4):e205. doi: 10.29193/rmu.37.4.5.

73 Rando K, Mojoli M. Sangrado masivo en obstetricia. Estrategias de tratamiento. Salud Mil 2017; 36(2):50-6. doi:10.35954/SM2017.36.2.7.

74 Bertucci S. Manejo anestésico de la hemorragia obstétrica postparto. Anest Analg Reanim 2014; 27(1):5. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/pdf/aar/v27n1/v27n1a05.pdf [Consulta: 26 octubre 2022].

75 Pérez Facio A, Cítera JM. Hemorragia posparto. En: Fernández A. Manejo de la embarazada crítica y potencialmente grave. Montevideo: Cuadrado, 2021. Módulo III.

76 Calvo SM. Transfusión masiva. En: Calvo SM. Principios de hemoterapia en el paciente grave. Montevideo: Cuadrado, 2014:433-86. Cap.13.

77 Uruguay. Universidad de la República, Hospital de Clínicas. Protocolo de transfusión masiva del Hospital de Clínicas. Disponible en: http://www.clinicas.hc.edu.uy/images/protocolo_codigo_rojo_2019.pdf [Consulta: 19 enero 2023].

78 Centro Hospitalario Pereira Rossell, Hospital de la Mujer "Dra. Paulina Luisi", Departamento Médico Obstétrico, Maternidad "Augusto Tourenne". Protocolos clínicos en la Maternidad. Disponible en: https://www.asse.com.uy/aucdocumento.aspx?10956,72532 [Consulta: 19 enero 2023].

79 WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017; 389(10084):2105-16. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4.

80 CRYOSTAT-2. A multi-centre, randomised controlled trial evaluating the effects of early high-dose cryoprecipitate in adult patients with major trauma haemorrhage requiring major haemorrhage protocol (MHP) activation. Disponible en: https://cryostat2.co.uk/ [Consulta: 24 setiembre 2022].

81 Dishong D, Sperry JL, Spinella PC, Triulzi DJ, Yazer MH. Administration of blood products in the prehospital setting can decrease trauma patient mortality. Transfusion 2022; 62:725-7. doi: 10.1111/trf.16848.

ORCID:

Maximiliano Berro, ORCID 0000-0002-7513-5466