



ARTÍCULO ESPECIAL

Documento multidisciplinar de consenso sobre el manejo de la hemorragia masiva (documento HEMOMAS)



J.V. Llau^a, F.J. Acosta^b, G. Escolar^c, E. Fernández-Mondéjar^{d,*}, E. Guasch^e, P. Marco^f, P. Paniagua^g, J.A. Páramo^h, M. Quintanaⁱ y P. Torradabella^j

^a Anestesia y Reanimación, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

^b Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^c Hemoterapia y Hematología, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Barcelona, España

^d Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital Universitario Virgen de las Nieves; Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.Granada, Granada, España

^e Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^f Hemoterapia y Hematología, Hospital General de Alicante, Alicante, España

^g Anestesia y Reanimación, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^h Hematología y Hemoterapia, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

ⁱ Medicina Intensiva, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^j Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

Recibido el 5 de febrero de 2015; aceptado el 17 de mayo de 2015

Disponible en Internet el 29 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Consenso;
Conferencia de consenso;
Hemorragia;
Choque hemorrágico;
Transfusión sanguínea;
Transfusión de componentes sanguíneos;
Plasma

Resumen La hemorragia masiva es una entidad frecuente que se asocia a una elevada morbimortalidad. Ante la necesidad de la implementación y estandarización de su manejo, se realizó una revisión sistemática de la literatura, con extracción de recomendaciones en base a las evidencias existentes. A partir de las mismas se redactó un documento de consenso multidisciplinar. Desde las definiciones de hemorragia masiva y transfusión masiva, se establecen recomendaciones de actuación estructuradas en las medidas generales de manejo de las mismas (valoración clínica de la hemorragia, manejo de la hipotermia, reposición de la volemia, reanimación hipotensiva y cirugía de contención de daños), monitorización de la volemia, administración de hemocomponentes (concentrado de hematíes, plasma fresco, plaquetas, y óptima relación de administración entre ellos), y de hemostáticos (complejo protrombínico, fibrinógeno, factor VIIa, antifibrinolíticos).

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: enrique.fernandez.mondejar.sspa@juntadeandalucia.es (E. Fernández-Mondéjar).

KEY WORDS

Consensus;
 Consensus
 development
 conference;
 Hemorrhage;
 Shock, Hemorrhagic;
 Blood transfusion;
 Blood component
 transfusion;
 Plasma

Multidisciplinary consensus document on the management of massive haemorrhage (HEMOMAS document)

Abstract Massive haemorrhage is common and often associated with high morbidity and mortality. We perform a systematic review of the literature, with extraction of the recommendations from the existing evidences because of the need for its improvement and the management standardization. From the results we found, we wrote a multidisciplinary consensus document. We begin with the agreement in the definitions of massive haemorrhage and massive transfusion, and we do structured recommendations on their general management (clinical assessment of bleeding, hypothermia management, fluid therapy, hypotensive resuscitation and damage control surgery), blood volume monitoring, blood products transfusion (red blood cells, fresh frozen plasma, platelets and their best transfusion ratio), and administration of hemostatic components (prothrombin complex, fibrinogen, factor VIIa, antifibrinolytic agents).

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

La hemorragia masiva (HM) es una entidad frecuente, de etiología diversa, que incluye, entre otras, politraumatismo, periparto, perioperatorio de diversas cirugías o sangrado digestivo, y suele asociar una elevada morbimortalidad, variable en función de la entidad responsable. En su manejo multidisciplinar se constata una gran variabilidad en la práctica clínica diaria, por lo que parece necesario establecer propuestas consensuadas que sirvan como pauta de aplicación en la prevención, diagnóstico, evaluación y aplicación de las medidas terapéuticas oportunas para su control.

Uno de los puntos de partida es, sin duda, la necesidad de establecer y acordar una definición adecuada para la HM. La heterogeneidad existente en la interpretación de la misma implica que resulte difícil determinar su incidencia real en los diferentes escenarios clínicos, considerándose una entidad en muchas ocasiones infravalorada tanto en su diagnóstico como en su importancia. Igualmente, aun a pesar de los diferentes protocolos propuestos, no existe un acuerdo en relación con el valor predictivo de las pruebas diagnósticas, con el mejor método para la cuantificación de las pérdidas de sangre, con la adecuada valoración de la respuesta al tratamiento o con la eficacia y seguridad de las medidas recomendadas para su control.

El esfuerzo realizado en los últimos años por llegar a acuerdos en protocolos, guías y algoritmos de actuación en HM, así como en su difusión, sigue dejando un hueco importante en cuanto al consenso multidisciplinar en nuestro medio. La falta de evidencia científica en muchas de las actuaciones propuestas, la indudable urgencia en el tratamiento de la entidad, junto a la falta de experiencia y formación específica en el manejo de esta situación en algunos casos, ha sido el origen de la elaboración de este documento de consenso, con el ánimo de facilitar la toma de decisiones a todos los implicados en el manejo de la HM. Este objetivo ha llevado a varios expertos pertenecientes a las Sociedades Científicas Españolas de Anestesiología y Reanimación (SEDAR), Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y de Trombosis y Hemostasia (SETH) a redactar un manuscrito eminentemente práctico, avalado

por dichas Sociedades Científicas. En él se recogen las recomendaciones más importantes y adecuadas en cada caso, extraídas de la literatura y aplicables a la HM en todos sus aspectos, desde el diagnóstico precoz hasta el último escalón de manejo de las medidas terapéuticas para su control.

No se ha descuidado, en la redacción multidisciplinar del documento, que la difusión y la aplicabilidad del mismo puedan contribuir a la mejora de la calidad, la seguridad y la sostenibilidad del sistema de salud, tratando de unificar criterios de actuación y de decisión.

Los autores estamos convencidos que el «Documento Multidisciplinar de manejo de la Hemorragia Masiva-Documento HEMOMAS» proporciona una pauta excelente de actuación, cuya utilidad se verá con el tiempo, teniendo en cuenta que la medicina actual evoluciona a pasos agigantados y que lo consideramos un trabajo vivo y con capacidad de modificación permanente. El objetivo primordial de nuestro esfuerzo es que sea de utilidad a todo aquel que esté implicado en el manejo de la HM, con quien queremos compartir nuestras recomendaciones y de quien esperamos recibir las sugerencias derivadas de su práctica clínica.

Metodología

Con el aval científico de las tres Sociedades Científicas implicadas, se reunió un grupo de 10 expertos formado por anestesiólogos, intensivistas y hematólogos, entre los que se nombró un coordinador. De forma conjunta se elaboró y desarrolló el marco temático de contenidos. En el mes de marzo de 2013 se realizó una búsqueda de la literatura de los últimos 10 años en las bases de datos de la Biblioteca Cochrane, Medline (Pubmed) y Guíasalud, con la combinación de las palabras clave en el título o abstract «*massive hemorrhage*», «*massive transfusion*» y «*hemorrhagic shock*». A partir de los artículos escogidos se formularon las recomendaciones, categorizando el grado de recomendación específico y nivel de evidencia encontrado. Para ello se aplicaron los criterios descritos en la metodología *Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*¹, trasladando los resultados a una escala alfanumérica para una

mejor comprensión de las recomendaciones² ([ver material suplementario online](#)).

Resultados y discusión

Búsqueda bibliográfica y elaboración de recomendaciones

La búsqueda bibliográfica se ejecutó en el mes de marzo de 2013, encontrándose un total de 4.264 artículos. Tras priorización a través de la lectura y análisis sucesivo del título, del resumen y del artículo completo, se seleccionaron 190 artículos, a los que se añadieron 31 más de publicación reciente o derivados de la bibliografía durante el proceso de redacción.

A partir de la síntesis bibliográfica y tras la aplicación de la metodología de consenso se validaron 47 recomendaciones ([tabla 1](#)).

Definiciones

Hemorragia masiva

¿Cuál es la definición de hemorragia masiva? La definición de HM es arbitraria y de escaso valor clínico. Sin embargo, cualquiera de las definiciones adecuadas que se manejan en la literatura puede tener el valor de iniciar la logística de aplicación de un protocolo específico de HM. Entre las más habituales se encuentran:

- Pérdida sanguínea superior a 150 ml/min por más de 10 min³.
- Pérdida de un volumen sanguíneo en 24 h.
- Hemorragia mayor que precisa transfusión de 4 concentrados de hematíes en una hora.
- Pérdida de 1-1,5 volemias en 24 h⁴.
- Pérdida del 50% de la volemia en 3 h⁵.
- Hemorragia mayor que amenaza la vida y da como resultado una transfusión masiva⁶.

Aun estando de acuerdo que todas ellas son adecuadas y de aplicación en la práctica diaria, el panel de expertos de este documento acordó que la primera de ellas es probablemente la que más se acerca a la definición óptima cuando las pérdidas son cuantificables, lo cual no siempre es posible.

¿Cuál es la definición de transfusión masiva? En adultos, la transfusión masiva (TM) puede ser definida como la transfusión de la mitad de un volumen sanguíneo en 4 h, o más de un volumen sanguíneo en 24 h (el volumen sanguíneo de un adulto es aproximadamente de 70 ml/kg)⁶.

Para poder cuantificarlo y compararlo, la definición más ampliamente aceptada es la de la administración de al menos 10 unidades de concentrados de hematíes en las 24 h que siguen al inicio del tratamiento^{7,8}.

¿Cuáles son las causas más frecuentes de hemorragia masiva? No es posible establecer un orden riguroso respecto a cuál es la causa más frecuente de HM, dado que depende en gran medida del contexto clínico y social al que se haga referencia. Sin embargo, en general sí existe un acuerdo en que las principales causas de HM son:

- Politraumatismo.
- Cirugía cardiovascular.
- Hemorragia posparto.
- Hemorragia digestiva.
- Cirugía hepatobiliar.

Escalas de predicción de la transfusión masiva y cuantificación de la hemorragia masiva Resulta necesaria la identificación de los pacientes que pueden padecer una HM mediante escalas predictivas. En diversos estudios, preferentemente en el ámbito del paciente traumático, se han desarrollado y validado diferentes sistemas y algoritmos⁹⁻¹³ que la facilitan, especialmente en las fases precoces de la hemorragia. En general, los sistemas más sofisticados, con un mayor número de variables, son mejores que los más simples, aunque en el momento actual todavía se necesitan validaciones prospectivas para mejorar el proceso de predicción y mejorar las escalas predictivas existentes.

Recomendación 1^{9,13-22}. *En la evaluación de la extensión y/o gravedad de la hemorragia son importantes el examen clínico (mecanismo traumático, patrón anatómico y respuesta inicial) junto a la aplicación de escalas de predicción de transfusión masiva como el Trauma-Associated Severe Hemorrhage (TASH) (2C).*

Transfusión masiva

¿Qué parámetros clínicos y/o biológicos deben activar el protocolo de actuación ante una hemorragia masiva? La rápida identificación del paciente en riesgo de sangrar masivamente y recibir una TM es crucial para poder activar los Protocolos de Transfusión Masiva (PTM) de forma inmediata²³. Se han descrito varias escalas clínicas y parámetros de laboratorio para identificar objetivamente a los pacientes en riesgo de desarrollo de una HM y que, por lo tanto, requerirán una TM.

En cuanto a las puntuaciones clínicas, el *TASH score*¹³ es la que presenta mejor sensibilidad (84,4%) y especificidad²³ (78,4%). Otra escala muy utilizada, debido a que no incluye parámetros de laboratorio que puedan retrasar la decisión de activación del protocolo de TM, es el *Assessment of Blood Consumption (ABC)*²⁴ ([ver material suplementario online](#)).

La transfusión de sangre compatible al ingresar en urgencias en pacientes con traumatismo grave ha demostrado ser predictor independiente de necesidad de TM precoz (> 10 unidades de concentrado de hematíes [UCH] en 6 h), no solo de concentrados de hematíes sino también de plasma y de plaquetas²⁵.

En cuanto a parámetros de laboratorio a la llegada al hospital, el déficit de bases superior a 6 mEq/l, la hemoglobina plasmática inferior a 11 g/dl y el pH inferior a 7,25 han demostrado aumentar significativamente el riesgo de TM y se incluyen en varias de las escalas predictivas.

En el estudio de Davenport et al.²⁶, en el que se incluyeron 300 pacientes traumáticos, se usó la tromboelastometría rotacional para identificar la coagulopatía aguda del paciente traumático y predecir la necesidad de TM. La amplitud del coágulo a los 5 min, inferior o igual a 35 mm, detectó el 71% de los pacientes que requirieron una TM, frente al 43% detectados por un tiempo de protrombina superior a 1,2, con la ventaja añadida de obtenerse muy rápidamente.

Tabla 1 Resumen de las recomendaciones

N.º	Recomendación	NE/GR
1	En la evaluación de la extensión y/o gravedad de la hemorragia son importantes el examen clínico (mecanismo traumático, patrón anatómico y respuesta inicial) junto a la aplicación de escalas de predicción de transfusión masiva como el <i>Trauma-Associated Severe Hemorrhage (TASH)</i>	2C
2	Para la identificación temprana de pacientes traumáticos beneficiarios de una activación del protocolo de transfusión masiva se sugiere utilizar el TASH (puntuación de corte 15), preferentemente asociado a la disminución de la firmeza del coágulo en la tromboelastometría rotacional o en el TEG, en el caso de que estén disponibles	2C
3	Es recomendable que las instituciones elaboren protocolos de transfusión masiva coordinados de forma multidisciplinar, con algoritmos de tratamiento basados en la evidencia científica. Así mismo, se sugiere realizar campañas informativas y de entrenamiento a los equipos implicados y evaluar periódicamente su cumplimiento y su efectividad	C
4	Se sugiere basar la valoración inicial en la historia clínica y la anamnesis (si es posible), y en la determinación secuencial de la PA, la FC y el IS. La determinación del exceso de bases y del lactato en la muestra arterial en estos pacientes puede ayudar en la valoración de los pacientes de mayor gravedad, fundamentalmente en el ámbito del paciente politraumatizado	2C
5	La clasificación del shock hemorrágico de la ATLS para la valoración de la extensión de la hemorragia mantiene su validez, basada en su rapidez, accesibilidad y ausencia de requerimientos de laboratorio	B
6	Para la evaluación de la extensión de la hemorragia en el ámbito prehospitalario se sugiere emplear el criterio de clasificación T-RTS (<i>Glasgow Coma Scale [GCS]</i> , PAS y FR) frente al TS, dado que se aplica más fácilmente y ha demostrado mejor capacidad de valoración	C
7	En los pacientes con hemorragia masiva, se recomienda la rápida aplicación de medidas que eviten la pérdida de calor y la hipotermia, manteniendo la temperatura central por encima de 35 °C	1B
	De entre las medidas para evitar la hipotermia, se sugiere usar calentadores de infusión rápida para todos los fluidos que se administren durante una transfusión masiva y considerar los sistemas de calentamiento extracorpóreo en pacientes con hipotermia severa y alto riesgo de parada cardíaca	2C
8	Se recomienda la terapia precoz con fluidos en el paciente con hemorragia grave e hipotensión, empleando preferentemente cristaloides isotónicos en lugar de coloides	1A
9	Se recomienda evitar las soluciones cristaloides hipotónicas tipo lactato de Ringer en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave	1C
10	Se sugiere valorar la administración de soluciones hipertónicas en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave (2B) y en pacientes con lesiones penetrantes en el tronco (2C)	2B-2C
11	En el caso de que el clínico decida administrar coloides, se recomienda utilizar una dosis dentro de los límites establecidos para cada solución y paciente	1B
12	En pacientes con hemorragia masiva se recomienda la administración precoz de hemoderivados (incluyendo CH, plasma fresco [PF], plaquetas y fibrinógeno), además de la corrección simultánea de la hipovolemia	1B
13	Se sugiere que la reposición inicial de fluidos en el paciente con hemorragia masiva se base en la estimación de la pérdida de sangre y en la respuesta hemodinámica a la administración de fluidos. Se sugiere aplicar una «estrategia de reanimación hipotensiva» hasta que se haya controlado la fuente de hemorragia, siempre que no haya traumatismo craneoencefálico	2C
14	En pacientes traumatizados sangrantes, hipotensos y sin traumatismo craneoencefálico, se recomienda un objetivo de tensión arterial sistólica entre 80 y 90 mmHg hasta que la fuente de sangrado haya sido controlada	1C
15	En pacientes traumáticos con TCE grave se recomienda mantener una presión arterial sistólica de al menos 110 mmHg o una presión arterial media de al menos 80 mmHg	1C
16	Se sugiere que el uso de vasopresores tipo epinefrina o norepinefrina puede ser una opción para mantener la presión arterial en ausencia de respuesta adecuada a la fluidoterapia	2C
17	Se recomienda la aplicación del concepto de cirugía de contención de daños en pacientes traumatizados que precisan control quirúrgico de sus lesiones y presentan coagulopatía con sangrado incoercible, acompañados de acidosis y/o hipotermia. Asimismo, deberá utilizarse esta estrategia ante lesiones anatómicas muy complejas o de difícil acceso y que requieran un prolongado tiempo quirúrgico	1B

Tabla 1 (continuación)

N.º	Recomendación	NE/GR
18	Se recomienda la utilización de variables dinámicas como VVS y VPP, frente a las estáticas, para predecir la respuesta a la administración de fluidos en los pacientes con hemorragia severa en ventilación mecánica controlada y ritmo cardiaco normal que no responden a la terapia de reanimación inicial	1B
19	Se recomienda la determinación precoz y seriada de parámetros hematológicos como hemoglobina, lactato, exceso de bases (tanto arterial como venoso) y las pruebas de coagulación (tiempo de protrombina, INR, tiempo de tromboplastina parcial activado [TTPa], fibrinógeno y plaquetas) para detectar precozmente la existencia de una coagulopatía. Estas pruebas parecen alterarse precozmente y ser un buen indicador pronóstico de estos pacientes	1C
20	Se recomienda la utilización de test viscoelásticos, como ROTEM o TEG, que pueden ayudar a detectar, controlar y orientar el tratamiento de forma precoz en la coagulopatía asociada a la hemorragia aguda, sobre todo en presencia de la tríada letal (hipotermia, acidosis y coagulopatía)	1C
21	Se sugiere que los protocolos de transfusión en hemorragia masiva deben funcionar con un sistema de alarmas establecidas en las comisiones de hemoterapia de cada hospital, como un protocolo consensuado interdisciplinar, y analizando su eficacia y seguridad de forma periódica	2C
22	En el contexto de una hemorragia masiva se recomienda considerar la transfusión precoz de concentrados de hemáties. Como guía para la misma se recomienda considerar la evolución tanto de parámetros clínicos (PA, FC, IS) como de laboratorio (hemoglobina, lactato, exceso de bases [EB]), evitando la transfusión en base a determinaciones aisladas, y siempre individualizando la situación clínica del paciente	1B
23	Se sugiere manejar la hemorragia masiva con una alta proporción de plasma fresco y plaquetas en relación con los concentrados de hemáties, porque parecen observarse mejores resultados especialmente en los pacientes politraumatizados (mejoría de la supervivencia y de la prevención y control de la coagulopatía)	2C
24	En el contexto de una hemorragia masiva, se recomienda que la administración de plasma fresco se inicie precozmente para prevenir y/o tratar la coagulopatía. El volumen de plasma fresco recomendado debe basarse en parámetros clínicos (control de la hemorragia) y/o analíticos (test tromboelastográficos y/o de coagulación estándar)	1C
25	Se recomienda la administración de concentrados de plaquetas (CP) para mantener un recuento de plaquetas por encima de $50 \times 10^9/l$ en paciente traumáticos	1C
26	Se sugiere la transfusión de plaquetas para mantener recuentos por encima de $75 \times 10^9/l$ en pacientes con sangrado activo cuando la hemorragia no cesa con cifras de $50 \times 10^9/l$	2C
27	Se sugiere el mantenimiento de un recuento de plaquetas por encima de $100 \times 10^9/l$ en pacientes con sangrado masivo y traumatismo craneal	2C
28	Se sugiere una dosis inicial de 4 a 8 CP (equivalentes a 1-2 <i>pooles</i>). La cadencia de administración debe ajustarse en función de la persistencia de la hemorragia, las cifras alcanzadas con la dosis inicial y la respuesta a otras medidas para controlar la hemorragia	2C
29	No se recomienda el empleo sistemático de la albúmina en pacientes con hemorragia masiva	1C
30	Se recomienda el uso de hemostáticos tópicos en combinación con las medidas convencionales en hemorragias asociadas a diferentes procedimientos quirúrgicos	1B
31	En el contexto de una hemorragia masiva, se recomienda el empleo de concentrados de complejo protrombínico en pacientes en tratamiento con anticoagulantes tipo antivitamina K para la reversión rápida de su efecto	1C
32	En el contexto de la hemorragia masiva, en pacientes no tratados con anticoagulantes orales tipo antivitamina K, no se recomienda el empleo de CCP como primera opción para la corrección de la coagulopatía, pudiendo emplearse en pacientes seleccionados en función de la urgencia del tratamiento y la disponibilidad de PF	1C
33	Se recomienda determinar rutinariamente el nivel plasmático de fibrinógeno por método funcional coagulométrico (Clauss) o viscoelastométrico (Fibtem con ROTEM® o <i>Functional Fibrinogen</i> con TEG), con el fin de asegurar la efectividad del complejo protrombínico, dado que un nivel de fibrinógeno inferior a 2 g/l en esta situación clínica no asegura una buena hemostasia	1C
34	Se recomienda la administración de vitamina K intravenosa (10 mg) en los pacientes con hemorragia masiva en tratamiento con anticoagulantes tipo antivitamina K. Se recomienda no administrarla en un contexto similar en aquellos pacientes anticoagulados con un anticoagulante oral de acción directa	1C

Tabla 1 (continuación)

N.º	Recomendación	NE/GR
35	No se recomienda usar complejo protrombínico activado en la hemorragia masiva, puesto que este tiene indicaciones específicas en hemofilia congénita con inhibidor y hemofilia adquirida	1C
36	Se sugiere utilizar con precaución los complejos protrombínicos en pacientes con hemorragia masiva que amenaza la vida o tienen que ser intervenidos de cirugía urgente no demorable y que presentan alto riesgo trombótico, sugiriéndose como dosis máxima 20-25 UI/kg	2C
37	Se recomienda el método de determinación de fibrinógeno por el método de Clauss o mediante FIBTEM en el ROTEM® o el <i>Functional Fibrinogen</i> en el TEG para finalidades diagnósticas o cuando se deban tomar decisiones del manejo clínico de pacientes en el contexto de una hemorragia masiva	1C
38	Dado que la adecuada firmeza del coágulo solo parece lograrse a partir de una concentración de fibrinógeno plasmático superior a 2 g/l, se recomienda administrarlo cuando no se alcance dicho umbral umbral por el método de Clauss, la FIBTEM-MFC en el ROTEM® sea inferior a 7 mm o, por equivalencia, la amplitud máxima del FLEV sea inferior a 10 mm	1C
39	Se sugiere una dosis inicial de 25-50 mg/kg de concentrado de fibrinógeno cuando no se alcance el umbral plasmático recomendado del mismo	2C
40	No se recomienda el factor VIIa como medida rutinaria de primer nivel en el tratamiento de la hemorragia masiva	1B
41	Se recomienda la administración precoz (en las 3 primeras horas) de ácido tranexámico en pacientes con hemorragia masiva secundaria a trauma. La dosis inicial recomendada es de 1 g en 10 min seguida de una infusión intravenosa de 1 g en 8 h. La administración más tardía (más de 3 h después del traumatismo) no se recomienda por el incremento de mortalidad asociado con hemorragia	1A
42	Se recomienda la valoración de medidas sin transfusión como la angioembolización o la utilización de procedimientos endovasculares en el tratamiento de la hemorragia masiva en pacientes seleccionados siempre que estén disponibles	1B
43	Se recomienda valorar la administración de desmopresina (0,3 µg/kg) en pacientes sangrantes con enfermedad de Von Willebrand	1C
44	Se sugiere valorar la administración de desmopresina (0,3 µg/kg) en pacientes sangrantes urémicos o tomadores de aspirina	2C
45	Se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de calcio en el paciente sangrante	1C
46	Se sugiere mantener los niveles plasmáticos de calcio en el rango de la normalidad, administrando calcio en caso de hipocalcemia (Ca < 0,9 mmol/l)	2B
47	Se recomienda considerar el manejo específico del sangrado en pacientes bajo el efecto de fármacos antiagregantes o anticoagulantes, en función del mecanismo de acción de cada uno de ellos	1B

NE/GR: nivel de evidencia/grado de recomendación.

Otros autores han demostrado resultados similares tanto con la tromboelastometría rotacional²⁷ como con la tromboelastografía (TEG)²⁸.

Recomendación 2¹⁴. *Para la identificación temprana de pacientes traumáticos beneficiarios de una activación del protocolo de transfusión masiva se sugiere utilizar el TASH (puntuación de corte 15), preferentemente asociado a la disminución de la firmeza del coágulo en la tromboelastometría rotacional o en el TEG, en el caso de que estén disponibles (2C).*

¿Han demostrado los protocolos de manejo de la transfusión masiva mejorar la supervivencia de los pacientes? La instauración y aplicación de PTM han demostrado reducir tanto la mortalidad como la transfusión de componentes sanguíneos (CS)²⁹⁻³¹. Los mecanismos implicados en esta mejoría parecen ser la administración de plasma y plaquetas en proporciones elevadas en relación con los concentrado de hematíes (CH) en los pacientes con alto riesgo de recibir

una TM, así como la rapidez en el inicio de la transfusión³², que permiten tratar precozmente la coagulopatía, detener antes el sangrado y reducir el número de CS transfundidos.

Borgman et al.³², en un estudio retrospectivo multicéntrico, demuestran que el uso de proporciones altas de plasma/CH (> 1:2) en pacientes traumáticos con alto riesgo de recibir una TM (*TASH score* ≥ 15) se asociaba significativamente a un aumento de la supervivencia (OR: 2,5 [1,6-4]); sin embargo, en pacientes con menor riesgo de TM (*TASH score* < 15), el uso de proporciones altas no mejoraba la supervivencia e incrementaba significativamente el riesgo de fallo multiorgánico (47% vs 38%).

Riskin et al.³³, evaluando la mortalidad 2 años antes y después de la implantación de un PTM en pacientes traumáticos, observan una disminución significativa de la mortalidad (45% vs 19%) tras la implementación. En este estudio no se alteró significativamente ni la proporcionalidad ni el volumen total transfundido de los CS utilizados

en ambos grupos. La principal diferencia, a la cual se atribuye la disminución de la mortalidad tras la instauración del protocolo, es la rapidez en el inicio de la transfusión (minutos que se tarda en empezar a transfundir sangre del grupo específico), con una reducción del 39, del 33 y del 42% para los CH, el plasma y las plaquetas, respectivamente.

Aunque la mejoría de la supervivencia demostrada por la mayoría de los grupos tras la implantación de PTM se ha constatado sobre todo en pacientes politraumatizados, otras situaciones de sangrado masivo en las que se sospeche coagulopatía y el sangrado sea de difícil control podrían también beneficiarse. Sin embargo, no hay estudios que aporten suficientes evidencias sobre cuál es el protocolo ideal para mejorar la supervivencia.

Por otro lado, antes de extraer conclusiones sobre la eficacia de los PTM en el pronóstico de los pacientes hay que tener en cuenta el análisis tanto del propio protocolo como del grado de cumplimiento del mismo^{34,35}.

¿Qué criterios se deberían seguir para construir, implementar y monitorizar un protocolo de transfusión masiva? Los PTM deben aglutinar un proceso de toma de decisiones coordinado y eficiente que pueda asegurar un óptimo manejo de la TM³⁶. Enticott et al.³⁷, mediante una revisión sistemática resumen los puntos que consideran cruciales para guiar el diseño y la implementación de PTM. Los pasos que se consideren necesarios para la implementación de un PTM están especificados en el material suplementario online²⁹⁻³⁸.

Recomendación 3³⁷. *Es recomendable que las instituciones elaboren protocolos de transfusión masiva coordinados de forma multidisciplinar, con algoritmos de tratamiento basados en la evidencia científica. Así mismo, se sugiere realizar campañas informativas y de entrenamiento a los equipos implicados y evaluar periódicamente su cumplimiento y su efectividad (C).*

Intervenciones generales

Valoración clínica de la hemorragia

¿Cuáles son los aspectos esenciales para la valoración inicial de la clínica hemorrágica? En el paciente traumático debe determinarse secuencialmente la presión arterial (PA) sistólica (PAS), la frecuencia cardiaca (FC), la frecuencia respiratoria (FR) y calcular el índice de shock ($IS = FC / PAS$) tomados en el lugar del accidente y en el momento de la llegada del paciente al centro hospitalario. Las diferencias entre las mediciones, denominadas ΔPAS y ΔFC discriminan bien el pronóstico, pero es el ΔIS lo que pronostica mejor la mortalidad a las 48 h en el grupo de lesiones moderadas, y por lo tanto ayuda más a las decisiones en el tratamiento³⁹⁻⁴².

El criterio de clasificación *Triage Revised Trauma Score* (T-RTS), descrito para identificar en la ambulancia a los pacientes traumáticos que se beneficiarían de un hospital especializado, no requiere suma de los valores codificados, se aplica además más fácilmente que el criterio de *Trauma score* (TS) y ha demostrado mejorar sustancialmente el valor pronóstico en comparación con el TS.

Recomendación 4⁴³⁻⁴⁵. *Se sugiere basar la valoración inicial en la historia clínica y la anamnesis (si es posible), y en la determinación secuencial de la PA, la FC y el IS. La determinación del exceso de bases y del lactato en la muestra*

arterial en estos pacientes puede ayudar en la valoración de los pacientes de mayor gravedad, fundamentalmente en el ámbito del paciente politraumatizado (2C).

¿Cómo valorar la extensión de la hemorragia? A pesar de que la escala *Advanced Trauma Life Support* (ATLS) fue descrita inicialmente hace más de 20 años por el *American College of Surgeons* para estimar la pérdida sanguínea y determinar un tratamiento, incluida la necesidad o no de un control quirúrgico inmediato, sigue siendo una herramienta muy útil. En base al volumen de sangre perdido en una hemorragia, se clasifica la misma como grado I a grado IV en función de las consecuencias clínicas observadas²². Este sistema de clasificación es útil para estratificar los signos precoces y signos fisiopatológicos relacionados con el volumen de pérdida de sangre ([ver material suplementario online](#)).

Además de la anterior, se emplean cada vez con mayor frecuencia otras escalas para estratificar la severidad de la hemorragia, como el criterio de clasificación *Triage Revised Trauma Score* (T-RTS), que incluye la valoración de la escala de coma de Glasgow, la PAS y la frecuencia respiratoria. También el índice ROPE (FC dividida por la presión de pulso [PP, definida como la diferencia entre la PAS y la presión arterial diastólica (PAD), o *pulse rate over pressure evaluation*, por sus siglas en inglés]; FC/PP), puede ayudar a detectar hemorragias ocultas o pacientes con riesgo de desarrollar un shock hemorrágico. Se han recomendado diversas opciones alternativas para mejorar el poder discriminativo de los signos vitales tradicionales (PAS, FC, FR e IS):

- El IS modificado (ISM), cociente entre la FC y la PA media (PAM) siendo la $PAM = ([PAD \times 2] + PAS) / 3$ ²².
- El IS modificado por la edad (ISE): $ISE = IS \times edad$ ⁴⁶.
- Las relaciones de la FC con la edad, la PAS/edad (PAS/E), FC máxima por la edad (FCM [frecuencia cardiaca media] = $220 - edad$) - FC, y FC/FCM⁴⁷.

La clasificación de shock hipovolémico basada en el déficit de bases (DB) puede ser superior a la clasificación actual ATLS, para identificar la presencia de shock hipovolémico, y estratificar adecuadamente el riesgo de los pacientes sangrantes y las necesidades de transfusión de hemoderivados⁴⁸.

Recomendación 5^{39-41,49}. *La clasificación del shock hemorrágico de la ATLS para la valoración de la extensión de la hemorragia mantiene su validez, basada en su rapidez, accesibilidad y ausencia de requerimientos de laboratorio (B).*

Recomendación 6^{40,49-51}. *Para la evaluación de la extensión de la hemorragia en el ámbito prehospitalario se sugiere emplear el criterio de clasificación T-RTS (Glasgow Coma Scale [GCS], PAS y FR) frente al TS, dado que se aplica más fácilmente y ha demostrado mejor capacidad de valoración (C).*

¿Qué es la tríada letal y cómo influye en la evolución de estos pacientes? La concurrencia en el paciente con HM de hipotermia, acidosis y coagulopatía (tríada letal) agrava el pronóstico^{50,52,53}. Más recientemente, se han añadido la hipoxia y la hiperglucemia como factores también agravantes del pronóstico⁵⁴.

Manejo de la hipotermia

¿Cuál es el umbral de temperatura a partir del cual empeora el pronóstico de los pacientes con hemorragia masiva? La hipotermia, definida como una temperatura central $< 35^{\circ}\text{C}$, ocurre frecuentemente en pacientes con shock hemorrágico que requieren una TM y está asociada a diversas complicaciones como:

- Disminución del metabolismo hepático.
- Disminución de la producción de factores de coagulación.
- Disfunción plaquetaria.
- Inhibición de las reacciones enzimáticas de la cascada de la coagulación.

La hipotermia se asocia, en consecuencia, a un aumento del sangrado, de las necesidades de transfusión y también de la mortalidad. Temperaturas inferiores a 35°C en pacientes traumáticos a su ingreso en el hospital se asocian a un aumento del riesgo de muerte⁵⁵. Este riesgo es tanto mayor cuanto más baja es la temperatura⁵⁶.

Por ello, es prioritario en todo paciente con HM adoptar cuanto antes todas las medidas posibles que contribuyan a evitar la pérdida de calor y recalentar al paciente ([ver material suplementario](#)). Si bien no hay evidencia suficiente para recomendar un sistema concreto de calentamiento en el contexto de la HM, los datos respecto del calentamiento de fluidos avalan la recomendación de usar calentadores para todos los fluidos que se administren durante una TM, siendo los sistemas que utilizan la tecnología contracorriente los que han demostrado ser más efectivos en calentar la sangre cuando las velocidades de infusión son altas⁵⁷. Los sistemas de calentamiento extracorpóreo deberían considerarse en pacientes con hipotermia severa y alto riesgo de parada cardíaca, pues permiten disminuir significativamente el tiempo necesario para calentar al paciente. Sin embargo, no están exentos de complicaciones, sobre todo relativas a los accesos vasculares⁵⁸.

Por cada grado centígrado que disminuye la temperatura hay una reducción del 10% en la actividad de los factores de coagulación⁵⁹ y un descenso del 15% en la producción de tromboxano B2 y, por tanto, en la agregación plaquetaria⁶⁰. Por debajo de 33°C la disminución de las reacciones enzimáticas en la cascada de la coagulación deja significativamente bloqueada la actividad de los factores de coagulación⁶¹.

Jurkovich et al.⁵⁶, en un análisis retrospectivo de 71 pacientes adultos con traumatismo severo, observaron que aunque la mortalidad cuando la temperatura era igual o superior a 34°C era del 7%, a temperaturas inferiores a 34°C la mortalidad era del 40%, inferiores a 33°C del 69% y a 32°C del 100%. En pacientes sangrantes médicos y quirúrgicos, temperaturas inferiores a 35°C se asocian a un aumento de las pérdidas sanguíneas⁶².

Analizando retrospectivamente más de 38.000 pacientes, Wang et al.⁵⁵ observaron que la hipotermia en el momento del ingreso hospitalario de los pacientes traumáticos incrementaba el riesgo de muerte (OR: 4,04; IC 95%: 3,34-4,89); resultados similares se observaron en pacientes con traumatismo cerebral aislado (OR; 3,14; IC 95%: 2,12-4,67).

Reynolds et al.⁶³, en una cohorte prospectiva multicéntrica de pacientes traumáticos con shock hemorrágico, demuestran que la media de temperatura en las primeras 24 h del traumatismo está por debajo de 34°C en el 34% de

los pacientes, y que esta temperatura es un factor de riesgo independiente de muerte en los pacientes que reciben bajas relaciones de plasma/concentrados de hemáties, no así en los que reciben ratios altas.

Recomendación 7^{55,56,59-64}. *En los pacientes con hemorragia masiva, se recomienda la rápida aplicación de medidas que eviten la pérdida de calor y la hipotermia, manteniendo la temperatura central por encima de 35°C (1B). De entre las medidas para evitar la hipotermia, se sugiere usar calentadores de infusión rápida para todos los fluidos que se administren durante una transfusión masiva y considerar los sistemas de calentamiento extracorpóreo en pacientes con hipotermia severa y alto riesgo de parada cardíaca (2C).*

Reposición de la volemia

¿Cuál es el fluido de elección inicial en un paciente con hemorragia masiva? En la práctica clínica al paciente con hemorragia grave e hipotensión se le administran fluidos intravenosos precozmente. Se deben emplear cristaloides con preferencia isotónicos, evitando las soluciones hipotónicas como el lactato de Ringer.

Dentro de las soluciones cristaloides isotónicas se recomienda el uso de cristaloides balanceados en los que la cantidad de cloro está en los límites fisiológicos (96-106 mEq/l)⁶⁵.

Recomendación 8⁴¹. *Se recomienda la terapia precoz con fluidos en el paciente con hemorragia grave e hipotensión, empleando preferentemente cristaloides isotónicos en lugar de coloides (1A).*

Recomendación 9⁴¹. *Se recomienda evitar las soluciones cristaloides hipotónicas tipo lactato de Ringer en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave (1C).*

Recomendación 10^{41,65-69}. *Se sugiere valorar la administración de soluciones hipertónicas en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave (2B) y en pacientes con lesiones penetrantes en el tronco (2C).*

¿Cuál es papel de los coloides? El papel de los coloides en la expansión de la volemia del paciente con HM es motivo de controversia y debate. La administración de determinados coloides (hidroxi-etil-almidones [HEA]) se ha asociado recientemente a daño renal y aumento de la mortalidad en pacientes sépticos, pero no en el contexto de la administración como reposición de volumen en una hemorragia. Para limitar los efectos adversos, si se administran HEA, se recomienda no sobrepasar la dosis de 33-50 ml/kg en 24 h en función del tipo de almidón, debiéndose realizar un seguimiento de la función renal durante 90 días⁶⁷.

Recomendación 11^{41,67}. *En el caso de que el clínico decida administrar coloides, se recomienda utilizar una dosis dentro de los límites establecidos para cada solución y paciente (1B).*

¿En qué momento de una hemorragia masiva se deben considerar los hemoderivados? La administración de hemoderivados se debe considerar en el tratamiento básico de la HM.

Recomendación 12^{41,70,71}. *En pacientes con HM se recomienda la administración precoz de hemoderivados (incluyendo CH, plasma fresco [PF], plaquetas y fibrinógeno), además de la corrección simultánea de la hipovolemia (1B).*

¿Cuáles son los criterios y/o parámetros que guiarán la reposición de volumen? Además de controlar la fuente de la hemorragia, la mayoría de estudios recomiendan la restricción moderada del aporte de volumen, utilizando si es preciso el concepto de reanimación hipotensiva, excepto en los casos de traumatismo craneoencefálico grave.

Recomendación 13^{41,72}. *Se sugiere que la reposición inicial de fluidos en el paciente con HM se base en la estimación de la pérdida de sangre y en la respuesta hemodinámica a la administración de fluidos. Se sugiere aplicar una «estrategia de reanimación hipotensiva» hasta que se haya controlado la fuente de hemorragia, siempre que no haya traumatismo craneoencefálico (2C).*

Reanimación hipotensiva

Situaciones para la aplicación de la reanimación hipotensiva Tradicionalmente se ha considerado que la restauración de la volemia y de la PA era un objetivo fundamental en pacientes traumatizados en shock hemorrágico, para lo cual es necesario el aporte masivo de volumen. La normalización de la PA sin el control de la fuente de sangrado puede originar un incremento del mismo y, por consiguiente, una mayor necesidad de fluidoterapia, con mayor riesgo de coagulopatía, hipotermia y otras complicaciones que contribuyen a su vez a un mayor sangrado, con lo que se entra en un círculo vicioso que puede empeorar el pronóstico de los pacientes.

En los últimos años, y en ausencia de traumatismo craneoencefálico (TCE), este planteamiento ha cambiado hacia posturas más conservadoras (lo que se ha denominado «reanimación hipotensiva») que pretenden asegurar una perfusión crítica de órganos vitales durante un corto periodo de tiempo sin afectar a la función de los mismos y hasta que se identifica y controla la fuente de sangrado. En trauma penetrante, la aplicación de una estrategia conservadora de fluidoterapia ha demostrado su eficacia⁷³, y aunque en trauma cerrado la evidencia es menor, varios estudios observacionales sugieren su utilidad^{72,74-76}.

Actualmente se considera que en pacientes sin TCE, la aplicación de reanimación hipotensiva es una estrategia recomendable para pacientes traumatizados en shock hemorrágico hasta que se haya controlado la fuente de la hemorragia⁴¹.

Recomendación 14^{41,72-76}. *En pacientes traumatizados sangrantes, hipotensos y sin traumatismo craneoencefálico, se recomienda un objetivo de presión arterial sistólica entre 80 y 90 mmHg hasta que la fuente de sangrado haya sido controlada (1C).*

En pacientes con TCE, la presencia de hipotensión se asocia con un incremento de la mortalidad y peor pronóstico funcional^{77,78}. Por lo tanto, en pacientes con TCE grave se recomienda mantener una PAS de al menos 110 mmHg o una PAM de al menos 80 mmHg⁴¹.

Recomendación 15^{41,77,78}: *En pacientes traumáticos con TCE grave se recomienda mantener una presión arterial sistólica de al menos 110 mmHg o una presión arterial media de al menos 80 mmHg (1C).*

¿Cuándo se deben utilizar vasopresores en el contexto de una hemorragia masiva? En ocasiones, el aporte de volumen no es suficiente para conseguir restaurar la situación hemodinámica. En estas condiciones el riesgo de hipoperfusión de órganos vitales es alto, por lo que se puede

recurrir al uso de drogas vasoactivas que reviertan esta situación. El uso de vasopresores no está exento de controversia, y en un estudio se apunta la posibilidad de que su administración en las primeras 12 h implique un incremento de la mortalidad de casi un 80%⁷⁹. No obstante, este estudio ha sido criticado por problemas metodológicos y actualmente se considera que, si no hay respuesta a fluido-terapia, pueden utilizarse los vasopresores para restaurar la perfusión de órganos vitales⁴¹.

Recomendación 16^{41,79}. *Se sugiere que el uso de vasopresores tipo epinefrina o norepinefrina puede ser una opción para mantener la presión arterial en ausencia de respuesta adecuada a la fluidoterapia (2C).*

Cirugía de contención de daños

¿Qué circunstancias aconsejan la instauración de cirugía de contención de daños? El concepto de cirugía de contención de daños se refiere a un tipo de actuación quirúrgica de corta duración y tendente a controlar situaciones que no admiten demora en pacientes muy graves y con escasa reserva fisiológica. Frecuentemente se trata de pacientes con compromiso hemodinámico y con sangrado no controlado que presentan alteraciones de la coagulación, trastornos de perfusión con acidosis metabólica y/o hipotermia. Generalmente se trata de lesiones abdominopélvicas, aunque el mismo concepto puede extenderse a pacientes de similares características con otras lesiones que requieren cirugía urgente. Tras el control de urgencia, el paciente es atendido en la unidad de cuidados intensivos (UCI) para su estabilización, y posteriormente se realiza la cirugía definitiva. En una reciente revisión de la Cochrane⁸⁰ se reconoce que no hay estudios aleatorizados que analicen la eficacia de esta estrategia, pero múltiples estudios retrospectivos confirman su utilidad⁸¹⁻⁸³, y su implementación es actualmente recomendada por algunas guías de tratamiento⁴¹.

Recomendación 17^{41,80-83}. *Se recomienda la aplicación del concepto de cirugía de contención de daños en pacientes traumatizados que precisan control quirúrgico de sus lesiones y presentan coagulopatía con sangrado incoercible, acompañados de acidosis y/o hipotermia. Asimismo, deberá utilizarse esta estrategia ante lesiones anatómicas muy complejas o de difícil acceso y que requieran un prolongado tiempo quirúrgico (1B).*

Monitorización

Monitorización de la volemia

¿Cuál es el mejor método para la monitorización continua de la respuesta a la expansión de volumen? La expansión de volumen es el primer gesto en el tratamiento de la HM. Sin embargo, el exceso de fluidos puede causar efectos deletéreos⁸⁴. Aunque la determinación del volumen intravascular es uno de los retos más difíciles en medicina clínica, resulta fundamental lograr la optimización de dicho volumen mediante predictores fiables a la respuesta de fluidos. Para ello disponemos de variables hemodinámicas estáticas y dinámicas.

Se ha demostrado que la presión venosa central tiene escaso valor predictivo para determinar la respuesta hemodinámica a la carga de volumen^{85,86}. Otras variables estáticas investigadas como la presión capilar pulmonar o

el volumen telediastólico global tampoco han evidenciado mayor eficacia predictiva⁸⁷.

El *gold standard* para monitorizar la respuesta a la carga de fluidos es la determinación continua del gasto cardiaco⁸⁸. La ausencia de incremento del mismo como respuesta a la carga de volumen indica que se ha alcanzado la meseta en la curva de función cardiovascular, lo que aconsejaría ser muy cautos en la administración de los fluidos para prevenir la congestión venosa⁸⁹.

Frente a las variables hemodinámicas estáticas, se recomienda utilizar indicadores dinámicos que permiten valorar la precarga para predecir la respuesta a los fluidos en pacientes con ventilación mecánica controlada y ritmo cardiaco normal, aunque en pacientes con hipovolemia grave por sangrado evidente, la carga inicial de fluidos para valorar la respuesta a la misma no es necesaria⁹⁰. Las variables dinámicas más utilizadas y con mayor valor predictivo han resultado ser la variación del volumen sistólico (VVS) y la variación de la presión del pulso (VPP)⁹¹⁻⁹⁴. Se ha sugerido también iniciar la evaluación secuencial de la función cardiaca del paciente en shock mediante ecocardiografía, antes de recurrir a técnicas más invasivas⁹⁰.

Recomendación 18^{94,95}. Se recomienda la utilización de variables dinámicas como VVS y VPP, frente a las estáticas, para predecir la respuesta a la administración de fluidos en los pacientes con hemorragia severa en ventilación mecánica controlada y ritmo cardiaco normal que no responden a la terapia de reanimación inicial (1B).

Monitorización de laboratorio

¿Qué determinaciones de laboratorio son más útiles para el manejo de una hemorragia masiva? Entre los datos de laboratorio que son más útiles para valorar la evolución del paciente con HM disponemos de la determinación precoz y seriada de parámetros hematológicos básicos como hemoglobina, lactato, exceso de bases (EB) y los test de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo de trombo-plastina parcial activado (TTPa), fibrinógeno¹ y plaquetas) para detectar cuanto antes la presencia de una coagulopatía, sobre todo en presencia de hipotermia y acidosis. Estas pruebas parecen alterarse precozmente y ser un buen indicador pronóstico de estos pacientes. La inclusión del lactato arterial, además del exceso de bases, ayudará a discriminar los pacientes más graves.

El empleo de los aparatos denominados «*point of care*» (aparatos para monitorizar parámetros sanguíneos en la cabecera del paciente) ha mejorado mucho la disponibilidad y la utilización de estas pruebas para evaluar al paciente con HM. Así mismo, han acortado los tiempos necesarios para que la muestra llegue al lugar de procesamiento y el tiempo de respuesta para que lleguen los resultados al clínico.

Además, la utilización de test viscoelásticos, como la tromboelastografía (TEG) y la tromboelastometría rotacional (ROTEM[®]), pueden ayudar a detectar, controlar y orientar el tratamiento en esta coagulopatía asociada a la

hemorragia aguda, sobre todo en presencia de la tríada letal (hipotermia, acidosis y coagulopatía).

Dentro de los datos de laboratorio para monitorizar la coagulopatía debe tenerse en cuenta la determinación precoz y seriada de TTPa, tiempo de protrombina (TP), International Normalized Ratio (INR), fibrinógeno (Fb) por método de Clauss y plaquetas⁴¹. Igualmente, en pacientes quirúrgicos o traumatizados con hemorragia grave se debe valorar completar el estudio de la coagulación con determinaciones de TEG o ROTEM[®], siempre teniendo en cuenta la disponibilidad de cada centro^{96,97}.

Recomendación 19^{41,43,44,98}. Se recomienda la determinación precoz y seriada de parámetros hematológicos como hemoglobina, lactato, exceso de bases (tanto arterial como venoso) y las pruebas de coagulación (tiempo de protrombina, INR, tiempo de trombo-plastina parcial activado [TTPa], fibrinógeno y plaquetas) para detectar precozmente la existencia de una coagulopatía. Estas pruebas parecen alterarse precozmente y ser un buen indicador pronóstico de estos pacientes (1C).

Recomendación 20^{99,100}. Se recomienda la utilización de test viscoelásticos, como ROTEM o TEG, que pueden ayudar a detectar, controlar y orientar de forma precoz el tratamiento en la coagulopatía asociada a la hemorragia aguda, sobre todo en presencia de la tríada letal (hipotermia, acidosis y coagulopatía) (1C).

Administración de hemocomponentes

Concentrado de hematíes

¿Cuáles serían los criterios de transfusión de concentrados de hematíes en un paciente con hemorragia masiva? Tanto la guía europea como la guía australiana sugieren, de forma general, evitar transfundir concentrados de hematíes con cifras de hemoglobina superiores a 10 g/dl^{60,93}, aunque, se debería considerar de forma especial a los pacientes de bajo peso y a los ancianos¹⁰¹.

En ciertos escenarios, como la cirugía cardiaca y pacientes con cardiopatía isquémica, se deben conseguir cifras de hemoglobina superiores a 9 g/dl^{102,103}. Sin embargo, en pacientes que han alcanzado la estabilidad clínica se debe considerar una terapia transfusional más restringida, a cifras de hemoglobina de 8 g/dl¹⁰⁴.

Recomendación 21^{6,93,101-104}. Se sugiere que los protocolos de transfusión en hemorragia masiva deben funcionar con un sistema de alarmas establecidas en las comisiones de hemoterapia de cada hospital, como un protocolo consensuado interdisciplinar, y analizando su eficacia y seguridad de forma periódica (2C).

Recomendación 22^{6,93,105}. En el contexto de una hemorragia masiva se recomienda considerar la transfusión precoz de concentrados de hematíes. Como guía para la misma se recomienda considerar la evolución tanto de parámetros clínicos (PA, FC, IS) como de laboratorio (hemoglobina, lactato, exceso de bases [EB]), evitando la transfusión en base a determinaciones aisladas, y siempre individualizando la situación clínica del paciente (1B).

Relaciones óptimas del tratamiento

¿Existe una relación óptima de administración de hemocomponentes en el tratamiento de la hemorragia masiva? Existe una gran controversia sobre cuál es la relación óptima

¹ Debe destacarse que la prueba del fibrinógeno derivado no es adecuada para saber la concentración real de fibrinógeno y que se recomienda emplear la medición funcional del fibrinógeno por el método de Clauss.

de la administración de hemocomponentes en el tratamiento de la hemorragia masiva. Estudios iniciales sugerían que la relación PF:CH 1:1 reducía la mortalidad en heridos de guerra^{106,107}. Estudios adicionales en cohortes parecían indicar un efecto beneficioso de las ratios 1:1 en otras situaciones de sangrado masivo. En 2010 una revisión más detallada del ejército estadounidense en 777 pacientes traumáticos transfundidos con la relación 1:1 no pudo demostrar una disminución de la mortalidad¹⁰⁸. Por el contrario, distintos estudios indicaban la posibilidad de que los protocolos 1:1 podrían inducir efectos indeseables que superaban a los beneficios¹⁰⁹⁻¹¹². Se pudo identificar que:

- 1) El uso de protocolos con relaciones fijas hacía que pacientes que no requerían plasma lo recibiesen innecesariamente.
- 2) El plasma en exceso recibido por los pacientes generaba problemas de sobrecarga de fluidos, incrementaba el riesgo de fracaso multiorgánico y aumentaba las complicaciones (distrés respiratorio, fracaso multiorgánico e infecciones).

No existe evidencia de que las estrategias transfusionales con protocolos fijos entre concentrados de hemáties/plasma fresco/concentrados de plaquetas en relación 1:1:1 (CH:PF:CP) tengan un perfil riesgo beneficio favorable en la HM, existiendo un riesgo elevado de que la aplicación de este tipo de estrategias en pacientes no traumáticos tenga más efectos desfavorables que beneficiosos¹¹³. En resumen, aunque se han sugerido beneficios en estrategias transfusionales con proporciones fijas (1:1:1 o 2:1:1), no se ha conseguido demostrar que unas sean mejores que otras. En algunas situaciones la utilización de relaciones con proporciones fijas puede causar complicaciones. Debería explorarse en más detalle el perfil beneficio/riesgo del protocolo de transfusión 1:1:1 en los pacientes con traumatismos graves.

Recomendación 23^{6,41,93}. *Se sugiere manejar la HM con una alta proporción de plasma fresco y plaquetas en relación con los concentrados de hemáties, porque parecen observarse mejores resultados especialmente en los pacientes politraumatizados (mejoría de la supervivencia y de la prevención y control de la coagulopatía) (2C).*

Plasma fresco

¿Cómo y cuándo utilizar el plasma fresco? La transfusión de PF sigue siendo el estándar para prevenir y tratar la coagulopatía en la HM, aunque entre los inconvenientes de su administración cabe destacar la posibilidad de desarrollo de sobrecarga circulatoria asociada a transfusión (TACO) (más frecuente si coexiste fallo cardiaco), la lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (TRALI), o la necesidad de un tiempo de espera para que esté disponible de hasta 45 min en algunos casos¹¹⁴.

Recomendación 24¹¹⁵⁻¹¹⁸. *En el contexto de una hemorragia masiva, se recomienda que la administración de plasma fresco se inicie precozmente para prevenir y/o tratar la coagulopatía. El volumen de plasma fresco recomendado debe basarse en parámetros clínicos (control de la hemorragia) y/o analíticos (test tromboelastográficos y/o de coagulación estándar) (1C).*

Plaquetas

¿Cuál es la cifra de plaquetas circulantes límite para iniciar la transfusión de concentrados de plaquetas? No existe una evidencia científica sólida sobre una cifra de plaquetas determinada que garantice la hemostasia. En general se utilizan opiniones y/o conclusiones de estudios previos⁴¹. Se parte del concepto de que en situaciones normales la transfusión de plaquetas no es necesaria en pacientes con recuentos por encima de $100 \times 10^9/l$. Se desconoce cuál es el recuento óptimo para restaurar la hemostasia en el paciente con un sangrado activo.

Existe cierto consenso de que los recuentos de plaquetas deben mantenerse por encima de $50 \times 10^9/l$ en pacientes con sangrado agudo^{119,120}. Algunos expertos son partidarios de un nivel plaquetario más elevado ($75 \times 10^9/l$) en pacientes con sangrado activo o en los que persista el sangrado con recuentos $50 \times 10^9/l$ ^{121,122}. Recuentos por encima de $100 \times 10^9/l$ serían más adecuados para pacientes politraumatizados con lesiones cerebrales y sangrado masivo.

No existen límites de cifras de plaquetas establecidos específicamente para situaciones clínicas de sangrado masivo ginecológico, trasplante hepático o cirugía cardiovascular, y cuando se asocia coagulación intravascular diseminada (CID) con o sin hiperfibrinólisis la indicación de administración de plaquetas debe basarse en la gravedad del sangrado y las condiciones específicas que pueden haber dado origen a la HM. Por lo tanto, dadas las disfunciones plaquetarias asociadas a estas situaciones clínicas, la cifra de plaquetas límite no debe utilizarse como referencia.

Recomendación 25^{41,119-122}. *Se recomienda la administración de concentrados de plaquetas (CP) para mantener un recuento de plaquetas por encima de $50 \times 10^9/l$ en paciente traumáticos (1C).*

Recomendación 26^{41,121-123}. *Se sugiere la transfusión de plaquetas para mantener recuentos por encima de $75 \times 10^9/l$ en pacientes con sangrado activo cuando la hemorragia no cesa con cifras de $50 \times 10^9/l$ (2C).*

Recomendación 27^{41,119,121,124}. *Se sugiere el mantenimiento de un recuento de plaquetas por encima de $100 \times 10^9/l$ en pacientes con sangrado masivo y traumatismo craneal (2C).*

¿Qué dosis de plaquetas se debe administrar y con qué cadencia deben administrarse? No existe una evidencia científica sólida. Las opiniones proceden de publicaciones del Grupo de Trabajo constituido en 2005 que ha publicado Guías en 2007, 2010 y 2013. Los hospitales pueden recibir las plaquetas en forma de CP fraccionados a partir de unidades de sangre total, *poles* obtenidos por mezcla de 4-5 concentrados (un *pool* equivale a 4-5 concentrados) o por unidades obtenidas por aféresis de un donante único. No existe una recomendación específica sobre cuál puede ser la cadencia de la administración.

Los incrementos en recuentos de plaquetas fueron mayores para las transfusiones de plaquetas de aféresis ABO idénticas, y también para las plaquetas almacenadas 3 días en comparación con 4 a 5 días¹²⁵. El origen (aféresis vs *pool*), la compatibilidad ABO y la duración de almacenamiento tienen un efecto moderado sobre los incrementos en los recuentos de plaquetas postransfusionales absolutos y corregidos, pero no tienen ningún impacto medible en la prevención de la hemorragia^{125-127,128}. En los pacientes trombocitopénicos, los CP no sometidas a inactivación

biológica producen mayores incrementos en el recuento de plaquetas postransfusión, pero no existen evidencias que permitan anticipar una mayor eficacia hemostática de unos sobre otros¹²⁹. No se han realizado estudios en pacientes con sangrado masivo.

Recomendación 28^{41,100,119,122,126,130}. *Se sugiere una dosis inicial de 4 a 8 CP (equivalentes a 1-2 pool). La cadencia de administración debe ajustarse en función de la persistencia de la hemorragia, las cifras alcanzadas con la dosis inicial y la respuesta a otras medidas para controlar la hemorragia (2C).*

¿Cuál debe ser el orden en la administración de concentrados de plaquetas con respecto a otros derivados sanguíneos (plasma, concentrados de hematíes u otros agentes hemostáticos)? El incremento del hematócrito a niveles de un 30% reduce el riesgo de hemorragia en los pacientes con trombocitopenia. Liembruno et al.¹²² recomiendan que se intente elevar el hematócrito hasta un nivel próximo al 30% para reducir el riesgo de hemorragia (recomendación 1C+). Elevar el hematócrito hasta un 30% mejora la eficacia hemostática de las plaquetas¹³¹⁻¹³⁴. En el paciente con HM, parece aconsejable transfundir los CP tras haber administrado concentrados de hematíes y PF¹³¹.

¿Cuáles son los efectos secundarios de la administración de plaquetas? ¿Qué aspectos de seguridad debemos tener en cuenta para evitarlos? La transfusión de plaquetas puede causar reacciones adversas de gravedad variable. Una de cada 50.000 unidades de plaquetas puede estar contaminada y causar complicaciones por sepsis grave. El almacenamiento y la forma de producción de las plaquetas (*pool*, *buffy coat* o aféresis) puede modificar las respuesta biológicas frente a los concentrados transfundidos y disminuir (aféresis) o aumentar (*pool*) la exposición del paciente a más o menos donantes. El riesgo biológico aumenta en los pacientes sometidos a transfusiones masivas, y la gravedad asociada puede aumentar dependiendo de la relación de biocomponentes utilizadas¹³⁵. Aunque no exista evidencia de beneficio clínico por empleo de distintos concentrados, tiempo de almacenamiento o tratamientos para la reducción de patógenos, la utilización de concentrados almacenados por tiempos más cortos y la utilización de unidades de aféresis parece que pueden reducir riesgos biológicos.

La transfusión de PF y CP puede causar TRALI, que es infrecuente y puede pasar desapercibido, pero se asocia con una elevada mortalidad. Es más frecuente tras la administración de PF pero también se relaciona con los CP, que están vehiculizados con plasma¹³⁶. La utilización de plasma derivado de donaciones de sangre de varones, el empleo de menores volúmenes de plasma en los concentrados y la utilización de donaciones únicas frente a *pool*es reduce el riesgo de estas complicaciones.

Otros hemocomponentes

¿Está justificado el uso de albúmina en hemorragia masiva? La administración de albúmina continúa siendo un tema controvertido en el manejo de la HM, ya que no hay estudios concluyentes que apoyen esta práctica, no habiendo demostrado superioridad en reposición de volumen cuando se compara con coloides artificiales y cristaloides^{137,138}.

Los preparados de albúmina están disponibles a concentración del 5 y del 20%. La solución al 5% es la única indicada

para la reposición de volumen. Los preparados al 20% se administran exclusivamente para el tratamiento de la hipoproteinemia severa que requiera tratamiento sustitutivo¹³⁹.

Recomendación 29¹³⁷⁻¹³⁹. *No se recomienda el empleo sistemático de la albúmina en pacientes con hemorragia masiva (1C).*

¿Cuál es el papel de los agentes hemostáticos tópicos en el control de la hemorragia? El agente hemostático tópico ideal sería el que consigue control local de la hemorragia de manera rápida, sin afectar los mecanismos de coagulación a nivel sistémico, que no atraviese los sistemas de filtrado y cuya fuente no sea de origen humano ni bovino, para evitar la transmisión de infecciones. Ello puede conseguirse con agentes recombinantes y conteniendo citosan, con los que no existe riesgo de transmisión de enfermedades virales^{140,141}. Se han utilizado con éxito agentes tópicos en diversos procedimientos quirúrgicos, incluyendo cirugía cardíaca, urológica, ginecológica, gastrointestinal y trauma.

Recomendación 30^{41,140,141}. *Se recomienda el uso de hemostáticos tópicos en combinación con las medidas convencionales en hemorragias asociadas a diferentes procedimientos quirúrgicos (1B).*

Administración de hemostáticos

Complejo protrombínico

¿Cuáles son las indicaciones de uso del concentrado de complejo protrombínico en el contexto de una HM? En relación con la administración de CCP, el panel de expertos acuerda recomendar que tanto la indicación como la dosis y frecuencia de administración del CCP deben realizarse según indicaciones de ficha técnica.

Se sugiere que para pacientes anticoagulados con fármacos antivitaminas-K (warfarina o acenocumarol), en el contexto de una HM, se puedan emplear los CCP como alternativa efectiva al plasma para la reversión urgente de su efecto anticoagulante¹⁴², y que la dosis inicial de CCP (preferiblemente de 4 factores, que son los disponibles en nuestro medio) sea de 50 UI/kg¹⁴³, asociado a una dosis de vitamina K de 10 mg i.v. Dado que los efectos secundarios trombogénicos de los CCP se han relacionado con las dosis elevadas y con la frecuencia de administración de dosis sucesivas, se recomienda que antes de administrar una nueva dosis de CCP se valore el INR: si el INR es inferior a 1,5, se sugiere no administrar otra dosis de CCP, aunque se deben considerar también los parámetros clínicos¹⁴⁴.

En los pacientes con HM no asociada a la toma de anticoagulantes antivitaminas-K no se recomienda en general el uso del CCP como primera línea de tratamiento^{143,144}. Se pueden utilizar los CCP en casos seleccionados, principalmente ante la no disponibilidad en el tiempo adecuado de PF, si el paciente presenta signos de TACO o tiene riesgo de padecer TRALI.

Recomendación 31⁹³. *En el contexto de una hemorragia masiva, se recomienda el empleo de concentrados de complejo protrombínico en pacientes en tratamiento con anticoagulantes tipo antivitaminas K para la reversión rápida de su efecto (1C).*

Recomendación 32⁹³. *En el contexto de la hemorragia masiva, en pacientes no tratados con anticoagulantes orales tipo antivitaminas K no se recomienda el empleo de CCP*

como primera opción para la corrección de la coagulopatía, pudiendo emplearse en pacientes seleccionados en función de la urgencia del tratamiento y la disponibilidad de PF (1C).

Recomendación 33¹⁰⁵. Se recomienda determinar rutinariamente el nivel plasmático de fibrinógeno por método funcional coagulométrico (Clauss) o viscoelastométrico (Fibtem con ROTEM® o Functional Fibrinogen con TEG), con el fin de asegurar la efectividad del complejo protrombínico, dado que un nivel de fibrinógeno inferior a 2 g/l en esta situación clínica no asegura una buena hemostasia (1C).

Recomendación 34¹⁴³. Se recomienda la administración de vitamina K (10 mg) intravenosa en los pacientes con hemorragia masiva en tratamiento con anticoagulantes tipo antivitamina K (1C). Se recomienda no administrarla en un contexto similar en aquellos pacientes anticoagulados con un anticoagulante oral de acción directa (1C).

¿Existe recomendación de uso de complejo protrombínico activado en el contexto de una hemorragia masiva?

Recomendación 35^{145,146}. No se recomienda usar complejo protrombínico activado en la hemorragia masiva, puesto que este tiene indicaciones específicas en hemofilia congénita con inhibidor y hemofilia adquirida (1C).

¿Cuáles son las precauciones de seguridad a tener en cuenta del complejo protrombínico? El CCP se considera un fármaco generalmente seguro a pesar de que en algunos escenarios se han recogido complicaciones, fundamentalmente de tipo trombótico¹⁴⁷.

Se sugiere que en los pacientes con factores de riesgo trombótico o cardiovascular, en portadores de prótesis valvulares cardíacas, con antecedentes de ictus isquémico o en pacientes revascularizados tras un síndrome coronario agudo, los CCP deben ser utilizados con precaución, no pasando de 20-25 UI/kg. Asimismo, también deben manejarse con precaución en los pacientes politraumatizados, por su riesgo a desarrollar complicaciones tromboembólicas^{143,147-149}.

Recomendación 36^{147,148}. Se sugiere utilizar con precaución los complejos protrombínicos en pacientes con hemorragia masiva que amenaza la vida o tienen que ser intervenidos de cirugía urgente no demorable y que presentan alto riesgo trombótico, sugiriéndose como dosis máxima 20-25 UI/kg (2C).

Fibrinógeno

Determinación del fibrinógeno El fibrinógeno (Fb) es el factor cuya concentración disminuye más precozmente tras una hemorragia grave^{150,151}, teniendo valor predictivo sobre la gravedad de la hemorragia la precocidad y la severidad de dicho descenso¹⁵².

Existen varias técnicas para la determinación de los niveles de Fb, y la aplicación o interpretación incorrecta de las técnicas pueden complicar el diagnóstico y las decisiones sobre la estrategia transfusional. Las determinaciones de Fb derivado a partir del tiempo de protrombina en coagulómetros automatizados no son fiables para el manejo de la HM. Se recomienda el método de determinación de Clauss para finalidades diagnósticas o cuando se deban tomar decisiones del manejo clínico de pacientes con HM¹⁵³. La determinación

de FIBTEM con ROTEM® o *Functional Fibrinogen* en TEG permite detectar de una forma rápida alteraciones en los niveles de Fb en pacientes traumáticos, habiéndose confirmado que la determinación de valores de Fb mediante el test de FIBTEM en el ROTEM® guardan una estrecha correlación con los valores obtenidos por el método de Clauss^{154,155}. Los valores del Fb pueden ser erróneos en las muestras que proceden de pacientes hemodiluidos, y especialmente en aquellos en los que se han administrado coloides. La determinación de Fb por FIBTEM en ROTEM® o de *Functional Fibrinogen* en TEG es una opción útil y más rápida que la determinación de Fb por el método de Clauss.

Recomendación 37^{99,153-155}. Se recomienda el método de determinación de fibrinógeno por el método de Clauss o mediante FIBTEM en el ROTEM® o el *Functional Fibrinogen* en el TEG para finalidades diagnósticas o cuando se deban tomar decisiones del manejo clínico de pacientes en el contexto de una hemorragia masiva (1C).

¿Cuál es el umbral de fibrinógeno plasmático para la administración de fibrinógeno? El Fb es el principal sustrato de la coagulación y el factor más abundante en el plasma. Sin embargo, es el que antes desciende a su nivel crítico en caso de HM¹⁵⁰.

La tendencia a la hemorragia aumenta cuando la concentración de Fb es inferior a 1.5-2,0 g/l^{152,156,157}. Recientes guías europeas recomiendan administrarlo cuando no se alcanza dicho umbral^{41,93}, basándose en que la firmeza del coágulo aumenta linealmente con la concentración de Fb y se necesita un umbral mínimo de 2 g/l para alcanzar la tasa óptima de formación del coágulo¹⁵⁸, aunque sigue siendo necesario realizar más estudios para mejorar la evidencia de la recomendación¹⁵⁹.

Por otra parte, el análisis rápido de la coagulación es esencial para el tratamiento precoz de la HM. Se ha comprobado una excelente relación entre la concentración de Fb y todos los parámetros del ROTEM®, especialmente con el FIBTEM¹⁶⁰. En efecto, tanto en cirugía pediátrica como en pacientes politraumatizados^{155,161}, una máxima firmeza del coágulo (MFC) en el FIBTEM entre 7-10 mm se asocia con niveles de Fb plasmático de 1,5-2 g/l. Se considera que la FIBTEM-MFC menor de 7 mm revela alteración de la polimerización de fibrina y disminución del nivel de Fb por debajo de 1,5-1,8 g/l^{27,155,162,163}. El cálculo de los niveles de Fb mediante el TEG muestra un rango de valores normales del *Functional Fibrinogen Level* (FLEV) entre 2 y 4,45 g/l, con una buena correlación por el método de Clauss¹⁶⁴.

Recomendación 38^{41,93,150,152,155-158,160,161,163,165-167}. Dado que la adecuada firmeza del coágulo solo parece lograrse a partir de una concentración de Fb plasmático superior a 2 g/l, se recomienda administrarlo cuando no se alcance dicho umbral por el método de Clauss, la FIBTEM-MFC en el ROTEM® sea inferior a 7 mm o, por equivalencia, la amplitud máxima del FLEV sea inferior a 10 mm (1C).

¿Cuál es la dosis inicial de fibrinógeno? La dosis de concentrado de Fb debería individualizarse en función de la severidad de la hemorragia, así como de la concentración de Fb plasmático actual. La dosis se calcula mediante la siguiente fórmula¹⁶⁸:

Dosis de Fb (g) = incremento de Fb deseado (g/l) × volumen plasmático (l).

Si se asume un volumen plasmático de 0,04 l/kg, con esta fórmula se observa que por cada gramo de Fb administrado, el Fb plasmático aumenta 0,25-0,28 g/l de media¹⁶⁹.

Sin embargo, cuando la reposición de Fb se guía mediante tromboelastometría rotacional, la dosis se calcula de la siguiente forma¹⁷⁰:

Dosis de Fb (g) = objetivo de FIBTEM-MFC(mm) – actual FIBTEM-MFC(mm) × peso (kg) / 140.

Según esta fórmula, de forma aproximada, por cada gramo de Fb administrado el FIBTEM-MFC se incrementa en 2 mm¹⁷¹. Un cálculo similar puede hacerse para el TEG basado en la correlación del FLEV con los valores del método de Clauss¹⁶⁴.

Se han publicado diversos estudios en relación con la corrección de la coagulopatía o la reducción de las necesidades transfusionales y la administración de Fb. Por ejemplo, en pacientes traumatizados, estudios no aleatorizados han demostrado que la administración de Fb es efectiva en los citados objetivos^{99,172,173}; igualmente, en cirugía ortopédica la administración de Fb parece revertir la coagulopatía dilucional¹⁷⁴. En un estudio aleatorizado, en pacientes intervenidos a los que se realizó cistectomía radical, la administración de Fb redujo las necesidades transfusionales¹⁶⁵. En cirugía cardiovascular se han publicado más estudios en los últimos años, tanto aleatorizados¹⁷⁵ como no^{170,175-179}, donde se comprueba que la administración de Fb reduce las necesidades transfusionales. Muchos de estos autores utilizan un modelo para individualizar la dosis de Fb¹⁷⁵. Así, cuando la hemorragia en 5 min es de 60-250 g, administran una dosis de Fb calculada para alcanzar una FIBTEM-MFC de aproximadamente 22 mm, equivalente a un nivel plasmático de 3,6 g/l, que optimizaría la interacción entre el Fb y la trombina disponible tras el bypass cardiopulmonar y mejoraría la hemostasia¹⁷⁶.

Respecto al empleo profiláctico del Fb, se ha publicado un estudio aleatorizado en cirugía coronaria en el que se administraron 2 g de Fb a los pacientes con un nivel plasmático preoperatorio inferior a 3,8 g/l, comprobándose que reducía el sangrado postoperatorio¹⁸⁰. Por el contrario, otro estudio multicéntrico aleatorizado no ha evidenciado la eficacia de la administración preventiva de 2 g de Fb en la hemorragia postparto en pacientes con normofibrinogenemia¹⁸¹.

Existen, también, 2 revisiones sistemáticas y otra de la Cochrane que concluyen que el tratamiento con Fb disminuye las necesidades transfusionales y el sangrado postoperatorio^{159,182,183}. No obstante, en pacientes quirúrgicos se ha observado que los incrementos del Fb plasmático son de corta duración, y a las 24 h de la cirugía los niveles de Fb son similares a los de los pacientes que no lo recibieron^{165,180,184}.

En cuanto a la posibilidad de fenómenos tromboembólicos relacionados con la administración de Fb, faltan estudios controlados que la determinen.

En resumen, se precisan más estudios controlados que evidencien la eficacia del Fb y su empleo en las diversas situaciones clínicas¹⁵⁹. Asimismo, debe resaltarse que los crioprecipitados como fuente de Fb han dejado de usarse en muchos países de Europa a favor del concentrado de Fb, debido a sus efectos adversos y difícil dosificación¹⁸⁵⁻¹⁸⁹.

Recomendación 39^{41,93,165}. *Se sugiere una dosis inicial de 25-50 mg/kg de concentrado de fibrinógeno cuando no se alcance el umbral plasmático recomendado del mismo (2C).*

Factor VIIa

¿Cuáles son las indicaciones de administración del factor VIIa en el contexto de una hemorragia masiva? La indicación aprobada para el factor VIIa son la profilaxis y tratamiento de hemorragia de pacientes con hemofilia congénita A o B, déficit congénito de factor VII, hemofilia adquirida y trombostenia de Glanzmann a una dosis de 90 µg/kg cada 2 h hasta el cese del episodio hemorrágico¹⁹⁰⁻¹⁹².

Respecto a su uso fuera de indicación, el factor rVIIa ha demostrado *ex vivo* y en voluntarios sanos la capacidad de antagonizar el efecto de numerosos anticoagulantes¹⁹³⁻¹⁹⁵, incluidos los nuevos anticoagulantes orales y los antagonistas de vitamina K¹⁹⁶⁻¹⁹⁸. Sin embargo, se desaconseja su uso para la reversión rutinaria de la coagulopatía por cumarínicos^{199,200}, dado que su empleo en esta indicación no reduce la mortalidad²⁰¹. Ante la falta de evidencia clínica en favor de su efectividad, y dado que existen algunos estudios en los que se ve incrementada la tasa de trombosis en los pacientes que recibieron factor rVIIa, solo se puede considerar apropiado su uso como último recurso en pacientes con complicaciones hemorrágicas que estén recibiendo tratamiento con anticoagulantes que carezcan de antídoto específico o en los que la hemorragia sea incoercible a pesar de haber aplicado todas las medidas necesarias^{193,202-204}. Se aconseja una dosis única de 90 µg/kg^{205,206}.

Recomendación 40¹⁹⁰⁻²⁰⁶. *No se recomienda el factor VIIa como medida rutinaria de primer nivel en el tratamiento de la hemorragia masiva (1B).*

Antifibrinolíticos

¿En qué contexto se emplean los antifibrinolíticos en hemorragia masiva? La hiperfibrinólisis es un componente fundamental en diversos contextos médicos y quirúrgicos que cursan con HM, lo que justificaría el empleo de agentes antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico (TXA) o el ácido ε-amicaproico (EACA). Sin embargo, el TXA ha demostrado superioridad en el control del sangrado en relación al EACA, existiendo escasas evidencias científicas para el uso de este último^{207,208}. Los resultados del estudio CRASH-2 demuestran que la administración precoz de TXA está indicada en pacientes con hemorragia asociada a trauma²⁰⁹.

Recomendación 41^{41,93,209,210}. *Se recomienda la administración precoz (en las 3 primeras horas) de ácido tranexámico en pacientes con hemorragia masiva secundaria a trauma. La dosis inicial recomendada es de 1 g en 10 min, seguida de una infusión intravenosa de 1 g en 8 h. La administración más tardía (más de 3 h después del traumatismo) no se recomienda por el incremento de mortalidad asociado con hemorragia (1A).*

Aplicación de otras medidas y situaciones especiales

Angioembolización y procedimientos endovasculares La angioembolización es un proceso establecido en el tratamiento de hemorragias tanto agudas como recurrentes. Dependiendo de la indicación clínica, la embolización puede ser selectiva o requerir una oclusión completa de un determinado territorio vascular. Es particularmente útil en el tratamiento de sangrados gastrointestinales, hemoptisis, hemorragias postraumáticas o sangrados tumorales²¹¹. No existen recomendaciones basadas en guías clínicas,

recomendándose una valoración individualizada²¹²⁻²¹⁴. La utilidad de los dispositivos endovasculares para el tratamiento de sangrados depende de la situación clínica del paciente, del tipo de hemorragia (aguda o refractaria) y de la localización de la misma.

Recomendación 42²¹¹. *Se recomienda la valoración de medidas sin transfusión como la angiembolización o la utilización de procedimientos endovasculares en el tratamiento de la hemorragia masiva en pacientes seleccionados siempre que estén disponibles (1B).*

Otros fármacos prohemostáticos En relación con otras medidas terapéuticas, no existen evidencias que permitan recomendar la administración de FXIII, concentrados de antitrombina o proteína C en pacientes con HM. La desmopresina (DDAVP) se ha mostrado eficaz en el tratamiento y la prevención de hemorragias en pacientes con defectos congénitos o adquiridos de la hemostasia primaria²¹⁵. Diversas guías sobre el manejo de hemorragia grave o masiva recomiendan la administración de DDAVP en los pacientes con enfermedad de Von Willebrand, o en los que presentan disfunciones plaquetarias o están bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico^{41,93}.

Recomendación 43^{41,93,216}. *Se recomienda valorar la administración de desmopresina (0,3 µg/kg) en pacientes sangrantes con enfermedad de Von Willebrand (1C).*

Recomendación 44^{41,93,216}. *Se sugiere valorar la administración de desmopresina (0,3 µg/kg) en pacientes sangrantes urémicos o tomadores de aspirina (2C).*

Administración de calcio El calcio es esencial para la formación y estabilización del coágulo sanguíneo y para la adecuada actividad de las plaquetas. Además, no se debe olvidar la participación necesaria del calcio en la contractilidad cardíaca y en el mantenimiento de las resistencias vasculares sistémicas.

En el contexto del paciente sangrante, los niveles plasmáticos bajos de calcio al ingreso hospitalario podrían estar relacionados con la necesidad de TM^{217,218}.

Igualmente, la hipocalcemia en las primeras 24h podría estar relacionada tanto con un aumento de la mortalidad como con una mayor necesidad de politransfusión, siendo mejor predictor que el nivel bajo de Fb, la acidosis o la trombopenia²¹⁷.

Por lo tanto, la detección de la hipocalcemia puede ser un identificador precoz de los pacientes que precisen una TM⁴¹, permitiendo activar el protocolo de HM de forma más rápida.

Recomendación 45^{6,41,93,216-218}. *Se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de calcio en el paciente sangrante (1C).*

Recomendación 46^{6,217,218}. *Se sugiere mantener los niveles plasmáticos de calcio en el rango de la normalidad, administrando calcio en caso de hipocalcemia (Ca < 0,9 mmol/l) (2B).*

Pacientes antiagregados y anticoagulados Un número elevado de pacientes se encuentran en tratamiento con fármacos antiagregantes o anticoagulantes. El manejo de la hemorragia en este ámbito debe incluir unas directrices específicas en el contexto global del tratamiento de la HM. Algunos de estos aspectos se han comentado en recomendaciones anteriores, pero se considera adecuado incluir una recomendación definida para estos pacientes.

Los fármacos antiagregantes plaquetarios se emplean en un amplio grupo de indicaciones, fundamentalmente en relación con la prevención de la trombosis arterial. Tienen en común su capacidad de inhibir el proceso de agregación plaquetaria, si bien realizan este efecto por diversos mecanismos y poseen capacidades diferentes para que la inhibición sea reversible o bien irreversible²¹⁹. De forma similar, los anticoagulantes se emplean en diversas indicaciones que incluyen la prevención y el tratamiento de fenómenos tromboticos arteriales y venosos en múltiples escenarios clínicos. El mecanismo de acción por el que ejercen su acción anticoagulante es enormemente variado, incluyendo desde la inhibición de la síntesis de fármacos vitamina-K dependientes hasta la inhibición mediada por antitrombina o independiente de ella de diversos factores de la coagulación.

En general, los mecanismos de acción de antiagregantes y anticoagulantes serán los que determinen el manejo específico del sangrado en pacientes que estén tomando alguno de ellos²¹⁹.

Recomendación 47^{93,219-222}. *Se recomienda considerar el manejo específico del sangrado en pacientes bajo el efecto de fármacos antiagregantes o anticoagulantes, en función del mecanismo de acción de cada uno de ellos (1B).*

Financiación

Este documento ha sido elaborado gracias a una beca sin restricciones de laboratorios CSL Behring. No obstante, es un documento independiente de la entidad financiadora, que no ha participado en ninguna de las etapas de desarrollo del mismo.

Autoría

Todos los autores han participado en la elaboración del presente documento, por lo que cumplen con los requisitos de autoría.

Conflicto de intereses

Los autores declaran bajo su responsabilidad los siguientes conflictos de intereses relacionados con este documento:

J.V. Llau: Participación en asesoramiento científico, cursos educacionales o conferencias patrocinadas por Baxter, CSL Behring, Octapharma.

F.J. Acosta: Participación en cursos organizados por CSL Behring y consultor de Edwards.

G. Escolar: Participación en asesoramiento científico, cursos educacionales o conferencias patrocinadas por Bayer, Boehringer, BMS-Pfizer, CSL Behring, Novo Nordisk y Terumo BCT.

E. Fernández: Participación en asesoramiento científico en actividades patrocinadas por CSL Behring y B-Braun. Miembro del MAB Pulsion.

E. Guasch: Participación en conferencias patrocinadas por CSL Behring.

P. Marco: Participación en asesoramiento científico en actividades patrocinadas por Baxter, Octapharma y Novo Nordisk.

P. Paniagua: Participación en asesoramiento científico, cursos educacionales y conferencias patrocinadas por CSL Behring. Asistencia a congresos financiada por Baxter.

J.A. Páramo: Participación en conferencias patrocinadas por CSL Behring y Octapharma.

M. Quintana: Participación en cursos educacionales o conferencias patrocinadas por Baxter, CSL Behring y Octapharma.

P. Torrabadella: Participación en asesoramiento científico en actividades patrocinadas por CSL Behring. Asistencia a congresos financiada por Orion Pharma.

Agradecimientos

A GOC *Networking* por su apoyo logístico.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2015.05.002>.

Bibliografía

- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ, et al. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008;336:995–8.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336:1049–51.
- Stainsby D, MacLennan S, Hamilton PJ. Management of massive blood loss: A template guideline. *Br J Anaesth*. 2000;85:487–91.
- Hardy JF, de Moerloose P, Samama CM, Members of the Groupe d'Interet en Hemostase P. Massive transfusion and coagulopathy: Pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anaesth*. 2006;53 6 Suppl:S40–58.
- Hayter MA, Pavenski K, Baker J. Massive transfusion in the trauma patient: Continuing professional development. *Can J Anaesth*. 2012;59:1130–45.
- National Blood Authority (NBA). Patient Blood Management Guidelines: Module 1 – Critical Bleeding/Massive Transfusion. Canberra, Australia: NBA; 2011.
- Malone DL, Hess JR, Fingerhut A. Massive transfusion practices around the globe and a suggestion for a common massive transfusion protocol. *J Trauma*. 2006;60 6 Suppl:S91–6.
- Sihler KC, Napolitano LM. Massive transfusion: New insights. *Chest*. 2009;136:1654–67.
- Nunez TC, Voskresensky IV, Dossett LA, Shinall R, Dutton WD, Cotton BA. Early prediction of massive transfusion in trauma: Simple as ABC (assessment of blood consumption)? *J Trauma*. 2009;66:346–52.
- Rainer TH, Ho AM, Yeung JH, Cheung NK, Wong RS, Tang N, et al. Early risk stratification of patients with major trauma requiring massive blood transfusion. *Resuscitation*. 2011;82:724–9.
- Schreiber MA, Perkins J, Kiraly L, Underwood S, Wade C, Holcomb JB. Early predictors of massive transfusion in combat casualties. *J Am Coll Surg*. 2007;205:541–5.
- Vandromme MJ, Griffin RL, McGwin G Jr, Weinberg JA, Rue LW 3rd, Kerby JD. Prospective identification of patients at risk for massive transfusion: An imprecise endeavour. *Am Surg*. 2011;77:155–61.
- Yucel N, Lefering R, Maegele M, Vorweg M, Tjardes T, Ruchholtz S, et al. Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-Score: Probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. *J Trauma*. 2006;60:36–7, discussion: 1228–36.
- Brockamp T, Nienaber U, Mutschler M, Wafaisade A, Peiniger S, Lefering R, et al. Predicting on-going hemorrhage and transfusion requirement after severe trauma: A validation of six scoring systems and algorithms on the TraumaRegister DGU(R). *Crit Care*. 2012;16:R129.
- Mitra B, Rainer TH, Cameron PA. Predicting massive blood transfusion using clinical scores post-trauma. *Vox Sang*. 2012;102:324–30.
- Maegele M, Lefering R, Wafaisade A, Theodorou P, Wutzler S, Fischer P, et al. Revalidation and update of the TASH-Score: A scoring system to predict the probability for massive transfusion as a surrogate for life-threatening haemorrhage after severe injury. *Vox Sang*. 2011;100:231–8.
- Cinelli SM, Brady P, Rennie CP, Tuluca C, Hall TS. Comparative results of trauma scoring systems in fatal outcomes. *Conn Med*. 2009;73:261–5.
- Narci A, Solak O, Turhan-Haktanir N, Aycicek A, Demir Y, Ela Y, et al. The prognostic importance of trauma scoring systems in pediatric patients. *Pediatr Surg Int*. 2009;25:25–30.
- Moore L, Lavoie A, Turgeon AF, Abdous B, Le Sage N, Emond M, et al. The trauma risk adjustment model: A new model for evaluating trauma care. *Ann Surg*. 2009;249:1040–6.
- Charbit J, Mahul M, Roustan JP, Lattry P, Millet I, Taourel P, et al. Hemoperitoneum semiquantitative analysis on admission of blunt trauma patients improves the prediction of massive transfusion. *Am J Emerg Med*. 2013;31:130–6.
- Scavone BM, Toledo P, Higgins N, Wojciechowski K, McCarthy RJ. A randomized controlled trial of the impact of simulation-based training on resident performance during a simulated obstetric anesthesia emergency. *Simul Healthc*. 2010;5:320–4.
- Soporte Vital Avanzado en Trauma (ATLS). Manual del Curso para Estudiantes. 9.ª ed Chicago, IL: American College of Surgeons; 2012.
- Burman S, Cotton BA. Trauma patients at risk for massive transfusion: The role of scoring systems and the impact of early identification on patient outcomes. *Expert Rev Hematol*. 2012;5:211–8.
- 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:S33–9.
- Nunez TC, Dutton WD, May AK, Holcomb JB, Young PP, Cotton BA. Emergency department blood transfusion predicts early massive transfusion and early blood component requirement. *Transfusion*. 2010;50:1914–20.
- Davenport R, Manson J, De'Ath H, Platton S, Coates A, Allard S, et al. Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Crit Care Med*. 2011;39:2652–8.
- Schochl H, Cotton B, Inaba K, Nienaber U, Fischer H, Voelckel W, et al. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care*. 2011;15:R265.
- Cotton BA, Faz G, Hatch QM, Radwan ZA, Podbielski J, Wade C, et al. Rapid thrombelastography delivers real-time results that predict transfusion within 1 hour of admission. *J Trauma*. 2011;71:407–14, discussion: 14–7.
- Cotton BA, Dossett LA, Au BK, Nunez TC, Robertson AM, Young PP. Room for (performance) improvement: Provider-related factors associated with poor outcomes in massive transfusion. *J Trauma*. 2009;67:1004–12.
- Cotton BA, Gunter OL, Isbell J, Au BK, Robertson AM, Morris JA Jr, et al. Damage control hematology: The impact of a trauma exsanguination protocol on survival and blood product utilization. *J Trauma*. 2008;64:1177–82, discussion: 82–3.

31. O'Keefe T, Refaai M, Tchorz K, Forestner JE, Sarode R. A massive transfusion protocol to decrease blood component use and costs. *Arch Surg*. 2008;143:686-90, discussion: 90-1.
32. Borgman MA, Spinella PC, Holcomb JB, Blackbourne LH, Wade CE, Lefering R, et al. The effect of FFP:RBC ratio on morbidity and mortality in trauma patients based on transfusion prediction score. *Vox Sang*. 2011;101:44-54.
33. Riskin DJ, Tsai TC, Riskin L, Hernandez-Boussard T, Purtil M, Maggio PM, et al. Massive transfusion protocols: The role of aggressive resuscitation versus product ratio in mortality reduction. *J Am Coll Surg*. 2009;209:198-205.
34. Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, Harris RS, Wyrzykowski AD, Patel S, et al. Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *J Trauma*. 2009;66:1616-24.
35. Hoyt DB, Dutton RP, Hauser CJ, Hess JR, Holcomb JB, Kluger Y, et al. Management of coagulopathy in the patients with multiple injuries: Results from an international survey of clinical practice. *J Trauma*. 2008;65:755-64, discussion: 64-5.
36. Nunez TC, Young PP, Holcomb JB, Cotton BA. Creation, implementation, and maturation of a massive transfusion protocol for the exsanguinating trauma patient. *J Trauma*. 2010;68:1498-505.
37. Enticott JC, Jeffcott S, Ibrahim JE, Wood EM, Cole-Sinclair M, Fitzgerald M, et al. A review on decision support for massive transfusion: Understanding human factors to support the implementation of complex interventions in trauma. *Transfusion*. 2012;52:2692-705.
38. Wikkelsøe AJ, Afshari A, Wetterslev J, Brok J, Moeller AM. Monitoring patients at risk of massive transfusion with thrombelastography or thromboelastometry: A systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:1174-89.
39. Champion HR, Sacco WJ, Carnazzo AJ, Copes W, Fouty WJ. Trauma score. *Crit Care Med*. 1981;9:672-6.
40. Champion HR, Sacco WJ, Copes WS, Gann DS, Gennarelli TA, Flanagan ME. A revision of the Trauma Score. *J Trauma*. 1989;29:623-9.
41. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: An updated European guideline. *Crit Care*. 2013;17:R76.
42. Bruijns SR, Guly HR, Bouamra O, Lecky F, Wallis LA. The value of the difference between ED and prehospital vital signs in predicting outcome in trauma. *Emerg Med J*. 2014;31:579-82.
43. Mutschler M, Nienaber U, Brockamp T, Wafaisade A, Fabian T, Paffrath T, et al. Renaissance of base deficit for the initial assessment of trauma patients: A base deficit-based classification for hypovolemic shock developed on data from 16,305 patients derived from the TraumaRegister DGU(R). *Crit Care*. 2013;17:R42.
44. Paladino L, Sinert R, Wallace D, Anderson T, Yadav K, Zehtabchi S. The utility of base deficit and arterial lactate in differentiating major from minor injury in trauma patients with normal vital signs. *Resuscitation*. 2008;77:363-8.
45. Wilson M, Davis DP, Coimbra R. Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: A review. *J Emerg Med*. 2003;24:413-22.
46. Zarzaur BL, Croce MA, Fischer PE, Magnotti LJ, Fabian TC. New vitals after injury: Shock index for the young and age x shock index for the old. *J Surg Res*. 2008;147:229-36.
47. Bruijns SR, Guly HR, Bouamra O, Lecky F, Lee WA. The value of traditional vital signs, shock index, and age-based markers in predicting trauma mortality. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74:1432-7.
48. Davis JW, Kaups KL, Parks SN. Base deficit is superior to pH in evaluating clearance of acidosis after traumatic shock. *J Trauma*. 1998;44:114-8.
49. Kortbeek JB, Al Turki SA, Ali J, Antoine JA, Bouillon B, Brasel K, et al. Advanced trauma life support, 8th edition, the evidence for change. *J Trauma*. 2008;64:1638-50.
50. Moore EE, Thomas G. Orr Memorial Lecture. Staged laparotomy for the hypothermia, acidosis, and coagulopathy syndrome. *Am J Surg*. 1996;172:405-10.
51. Mutschler M, Nienaber U, Brockamp T, Wafaisade A, Wyen H, Peiniger S, et al. A critical reappraisal of the ATLS classification of hypovolaemic shock: Does it really reflect clinical reality? *Resuscitation*. 2013;84:309-13.
52. Sihler KC, Napolitano LM. Complications of massive transfusion. *Chest*. 2010;137:209-20.
53. McKinley BA, Gonzalez EA, Balldin BC, Mahid TH, Valdivia A, Kokanour CS, et al. Revisiting the "Bloody Vicious Cycle". *Shock*. 2004;21 Suppl 2:47.
54. Maegele M, Schochl H, Cohen MJ. An update on the coagulopathy of trauma. *Shock*. 2014;41 Suppl 1:21-5.
55. Wang HE, Callaway CW, Peitzman AB, Tisherman SA. Admission hypothermia and outcome after major trauma. *Crit Care Med*. 2005;33:1296-301.
56. Jurkovich GJ, Greiser WB, Luterman A, Curreri PW. Hypothermia in trauma victims: An ominous predictor of survival. *J Trauma*. 1987;27:1019-24.
57. Uhl L, Pacini D, Kruskall MS. A comparative study of blood warmer performance. *Anesthesiology*. 1992;77:1022-8.
58. Gentilello LM, Jurkovich GJ, Stark MS, Hassantash SA, O'Keefe GE. Is hypothermia in the victim of major trauma protective or harmful? A randomized, prospective study. *Ann Surg*. 1997;226:439-47, discussion: 47-9.
59. Watts DD, Trask A, Soeken K, Perdue P, Dols S, Kaufmann C. Hypothermic coagulopathy in trauma: Effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity. *J Trauma*. 1998;44:846-54.
60. Valeri CR, MacGregor H, Cassidy G, Tinney R, Pompei F. Effects of temperature on bleeding time and clotting time in normal male and female volunteers. *Crit Care Med*. 1995;23:698-704.
61. Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM, Hoffman M3rd. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma*. 2004;56:1221-8.
62. Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet*. 1996;347:289-92.
63. Reynolds BR, Forsythe RM, Harbrecht BG, Cuschieri J, Minei JP, Maier RV, et al. Hypothermia in massive transfusion: Have we been paying enough attention to it? *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73:486-91.
64. Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F. Preconditions of hemostasis in trauma: A review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. *J Trauma*. 2008;65:951-60.
65. Kelleher MC, Buggy DJ. Pendulum swings again: Crystalloid or colloid fluid therapy? *Br J Anaesth*. 2014;113:335-7.
66. Spoerke N, Michalek J, Schreiber M, Trauma Outcomes G, Brasel KJ, Vercruyse G, et al. Crystalloid resuscitation improves survival in trauma patients receiving low ratios of fresh frozen plasma to packed red blood cells. *J Trauma*. 2011;71 2 Suppl 3:S380-3.
67. Leal-Noval SR, Munoz M, Asuero M, Contreras E, Garcia-Erce JA, Llaou JV, et al. The 2013 Seville Consensus Document on alternatives to allogenic blood transfusion. An update on the Seville Document. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2013;60:e1-25.
68. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med*. 2013;369:1243-51.
69. Padhi S, Bullock I, Li L, Stroud M. National Institute for H. Care Excellence Guideline Development G. Intravenous fluid

- therapy for adults in hospital: Summary of NICE guidance. *BMJ*. 2013;347:f7073.
70. Ketchum L, Hess JR, Hiippala S. Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelet transfusion in trauma. *J Trauma*. 2006;60 6 Suppl:551-8.
 71. Holcomb JBHJ. Early massive trauma transfusion: State of the art: Editors' introduction. *J Trauma*. 2006;60:S1-2.
 72. Morrison CA, Carrick MM, Norman MA, Scott BG, Welsh FJ, Tsai P, et al. Hypotensive resuscitation strategy reduces transfusion requirements and severe postoperative coagulopathy in trauma patients with hemorrhagic shock: Preliminary results of a randomized controlled trial. *J Trauma*. 2011;70:652-63.
 73. Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med*. 1994;331:1105-9.
 74. Madigan MC, Kemp CD, Johnson JC, Cotton BA. Secondary abdominal compartment syndrome after severe extremity injury: Are early, aggressive fluid resuscitation strategies to blame? *J Trauma*. 2008;64:280-5.
 75. Haut ER, Kalish BT, Cotton BA, Efron DT, Haider AH, Stevens KA, et al. Prehospital intravenous fluid administration is associated with higher mortality in trauma patients: A National Trauma Data Bank analysis. *Ann Surg*. 2011;253:371-7.
 76. Ley EJ, Clond MA, Srour MK, Barnajian M, Mirocha J, Margulies DR, et al. Emergency department crystalloid resuscitation of 1.5 L or more is associated with increased mortality in elderly and nonelderly trauma patients. *J Trauma*. 2011;70:398-400.
 77. Berry C, Ley EJ, Bukur M, Malinoski D, Margulies DR, Mirocha J, et al. Redefining hypotension in traumatic brain injury. *Injury*. 2012;43:1833-7.
 78. Brenner M, Stein DM, Hu PF, Aarabi B, Sheth K, Scalea TM. Traditional systolic blood pressure targets underestimate hypotension-induced secondary brain injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72:1135-9.
 79. Sperry JL, Minei JP, Frankel HL, West MA, Harbrecht BG, Moore EE, et al. Early use of vasopressors after injury: Caution before constriction. *J Trauma*. 2008;64:9-14.
 80. Cirocchi R, Abbraha I, Montedori A, Farinella E, Bonacini I, Tagliabue L, et al. Damage control surgery for abdominal trauma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD007438.
 81. Duchesne JC, Kimonis K, Marr AB, Rennie KV, Wahl G, Wells JE, et al. Damage control resuscitation in combination with damage control laparotomy: A survival advantage. *J Trauma*. 2010;69:46-52.
 82. Ordonez CA, Badiel M, Pino LF, Salamea JC, Loaiza JH, Parra MW, et al. Damage control resuscitation: Early decision strategies in abdominal gunshot wounds using an easy ABCD mnemonic. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73:1074-8.
 83. Cotton BA, Reddy N, Hatch QM, LeFebvre E, Wade CE, Kozar RA, et al. Damage control resuscitation is associated with a reduction in resuscitation volumes and improvement in survival in 390 damage control laparotomy patients. *Ann Surg*. 2011;254:598-605.
 84. Skeate RC, Eastlund T. Distinguishing between transfusion related acute lung injury and transfusion associated circulatory overload. *Curr Opin Hematol*. 2007;14:682-7.
 85. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest*. 2008;134:172-8.
 86. Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med*. 2013;41:1774-81.
 87. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: A critical analysis of the evidence. *Chest*. 2002;121:2000-8.
 88. Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A. What is a fluid challenge? *Curr Opin Crit Care*. 2011;17:290-5.
 89. Vallet B, Blanloeil Y, Cholley B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B. Guidelines for perioperative haemodynamic optimization. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2013;32:e151-8.
 90. Cecconi M, de Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014;40:1795-815.
 91. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Accuracy of stroke volume variation in predicting fluid responsiveness: A systematic review and meta-analysis. *J Anesth*. 2011;25:904-16.
 92. Cherpanath TG, Geerts BF, Lagrand WK, Schultz MJ, Groeneveld AB. Basic concepts of fluid responsiveness. *Neth Heart J*. 2013;21:530-6.
 93. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30:270-382.
 94. Chew MS, Aneman A. Haemodynamic monitoring using arterial waveform analysis. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19:234-41.
 95. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2009;37:2642-7.
 96. Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol*. 2005;27:81-90.
 97. Johansson PI. Coagulation monitoring of the bleeding traumatized patient. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012;25:235-41.
 98. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma*. 2003;54:1127-30.
 99. Schochl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Scharbert G, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care*. 2010;14:R55.
 100. Kashuk JL, Moore EE, Sawyer M, Le T, Johnson J, Biffl WL, et al. Postinjury coagulopathy management: Goal directed resuscitation via POC thrombelastography. *Ann Surg*. 2010;251:604-14.
 101. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001;345:1230-6.
 102. Gerber DR. Transfusion of packed red blood cells in patients with ischemic heart disease. *Crit Care Med*. 2008;36:1068-74.
 103. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: The TRACS randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:1559-67.
 104. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368:11-21.
 105. Callum JL, Rizoli S. Assessment and management of massive bleeding: Coagulation assessment, pharmacologic strategies, and transfusion management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:522-8.
 106. 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;63:805-13.
 107. Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Beekley AC, Niles SE, McLaughlin DF, et al. Effect of plasma and red blood cell transfusions on survival in patients with combat related traumatic injuries. *J Trauma*. 2008;64 2 Suppl:S69-77, discussion: S-8.
 108. Simmons JW, White CE, Eastridge BJ, Mace JE, Wade CE, Blackburne LH. Impact of policy change on US Army combat transfusion practices. *J Trauma*. 2010;69 Suppl 1:S75-80.

109. Hannon T. Trauma blood management: Avoiding the collateral damage of trauma resuscitation protocols. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:463-4.
110. Johnson JL, Moore EE, Kashuk JL, Banerjee A, Cothren CC, Biffl WL, et al. Effect of blood products transfusion on the development of postinjury multiple organ failure. *Arch Surg*. 2010;145:973-7.
111. Sambasivan CN, Kunio NR, Nair PV, Zink KA, Michalek JE, Holcomb JB, et al. High ratios of plasma and platelets to packed red blood cells do not affect mortality in nonmassively transfused patients. *J Trauma*. 2011;71 2 Suppl 3:S329-36.
112. Inaba K, Branco BC, Rhee P, Blackbourne LH, Holcomb JB, Teixeira PG, et al. Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion. *J Am Coll Surg*. 2010;210:957-65.
113. Nascimento B, Callum J, Tien H, Rubenfeld G, Pinto R, Lin Y, et al. Effect of a fixed-ratio (1:1:1) transfusion protocol versus laboratory-results-guided transfusion in patients with severe trauma: A randomized feasibility trial. *CMAJ*. 2013;185:E583-9.
114. Fries D. The early use of fibrinogen, prothrombin complex concentrate, and recombinant-activated factor VIIa in massive bleeding. *Transfusion*. 2013;53 Suppl 1:91S-5S.
115. Johansson PI, Stensballe J, Rosenberg I, Hilslov TL, Jorgensen L, Secher NH. Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: Evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion*. 2007;47:593-8.
116. Stanworth SJ. The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;17:9-86.
117. Chowdary P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol*. 2004;125:69-73.
118. Thomas D, Wee M, Clyburn P, Walker I, Brohi K, Collins P, et al., Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Blood transfusion and the anaesthetist: management of massive haemorrhage. *Anaesthesia*. 2010;65:1153-61.
119. British Committee for Standards in Haematology BTTF. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2003;122:10-23.
120. Lozano M, Cid J. Consensus and controversies in platelet transfusion: Trigger for indication, and platelet dose. *Transfus Clin Biol*. 2007;14:504-8.
121. Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, Isaac J, Hamilton PJ, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol*. 2006;135:634-41.
122. Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G, Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Working Party. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus*. 2009;7:132-50.
123. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol*. 2004;126:11-28.
124. Schnuriger B, Inaba K, Abdelsayed GA, Lustenberger T, Eberle BM, Barmparas G, et al. The impact of platelets on the progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J Trauma*. 2010;68:881-5.
125. Thiele T, Heddle N, Greinacher A. Donor exposures in recipients of pooled platelet concentrates. *N Engl J Med*. 2013;368:487-9.
126. Dumont LJ, Szczepiorkowski ZM. Pooled platelet concentrates or apheresis platelets? *N Engl J Med*. 2013;368:1848-9.
127. Carless PA, Rubens FD, Anthony DM, O'Connell D, Henry DA. Platelet-rich-plasmapheresis for minimising peri-operative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(3:). CD004172.
128. Triulzi DJ, Assmann SF, Strauss RG, Ness PM, Hess JR, Kaufman RM, et al. The impact of platelet transfusion characteristics on posttransfusion platelet increments and clinical bleeding in patients with hypoproliferative thrombocytopenia. *Blood*. 2012;119:5553-62.
129. Butler C, Doree C, Estcourt LJ, Trivella M, Hopewell S, Brunskill SJ, et al. Pathogen-reduced platelets for the prevention of bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3:CD009072.
130. Schlossberg HR, Herman JH. Platelet dosing. *Transfus Apher Sci*. 2003;28:221-6.
131. Escolar G, Garrido M, Mazzara R, Castillo R, Ordinas A. Experimental basis for the use of red cell transfusion in the management of anemic-thrombocytopenic patients. *Transfusion*. 1988;28:406-11.
132. Ho CH. The hemostatic effect of adequate red cell transfusion in patients with anemia and thrombocytopenia. *Transfusion*. 1996;36:290.
133. Valeri CR, Cassidy G, Pivacek LE, Ragno G, Lieberthal W, Crowley JP, et al. Anemia-induced increase in the bleeding time: Implications for treatment of nonsurgical blood loss. *Transfusion*. 2001;41:977-83.
134. Eugster M, Reinhart WH. The influence of the haematocrit on primary haemostasis in vitro. *Thromb Haemost*. 2005;94:1213-8.
135. Seghatchian J, Samama MM. Massive transfusion: An overview of the main characteristics and potential risks associated with substances used for correction of a coagulopathy. *Transfus Apher Sci*. 2012;47:235-43.
136. Lin Y, Saw CL, Hannach B, Goldman M. Transfusion-related acute lung injury prevention measures and their impact at Canadian Blood Services. *Transfusion*. 2012;52:567-74.
137. The SAFE Study Investigators. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2007;357:874-84.
138. Vincent JL, Sakr Y, Reinhart K, Sprung CL, Gerlach H, Ranieri VM, et al. Is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality? Results of the SOAP study. *Crit Care*. 2005;9:R745-54.
139. Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li WP, Li L, Roberts I, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004. CD001208.
140. Barnard J, Millner R. A review of topical hemostatic agents for use in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:1377-83.
141. Spotnitz WD. Active and mechanical hemostatic agents. *Surgery*. 2007;142 4 Suppl:S34-8.
142. Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013;128:1234-43.
143. Patanwala AE, Acquisto NM, Erstad BL. Prothrombin complex concentrate for critical bleeding. *Ann Pharmacother*. 2011;45(7-8):990-9.
144. Ferreira J, DeLosSantos M. The clinical use of prothrombin complex concentrate. *J Emerg Med*. 2013;44:1201-10.
145. Stewart WS, Pettit H. Experiences with an activated 4-factor prothrombin complex concentrate (FEIBA) for reversal of warfarin-related bleeding. *Am J Emerg Med*. 2013;31:1251-4.
146. Rodgers GM. Prothrombin complex concentrates in emergency bleeding disorders. *Am J Hematol*. 2012;87:898-902.

147. Quinlan DJ, Eikelboom JW, Weitz JI. Four-factor prothrombin complex concentrate for urgent reversal of vitamin K antagonists in patients with major bleeding. *Circulation*. 2013;128:1179–81.
148. Switzer JA, Rocker J, Mohorn P, Waller JL, Hughes D, Bruno A, et al. Clinical experience with three-factor prothrombin complex concentrate to reverse warfarin anticoagulation in intracranial hemorrhage. *Stroke*. 2012;43:2500–2.
149. Franchini M, Lippi G. Prothrombin complex concentrates: An update. *Blood Transfus*. 2010;8:149–54.
150. Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg*. 1995;81:360–5.
151. Hardy JF, De Moerloose P, Samama M, Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire. Massive transfusion and coagulopathy: Pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anaesth*. 2004;51:293–310.
152. 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;5:266–73.
153. Mackie IJ, Kitchen S, Machin SJ, Lowe GD, Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on fibrinogen assays. *Br J Haematol*. 2003;121:396–404.
154. Schaden E, Hoerburger D, Hacker S, Kraincuk P, Baron DM, Kozek-Langenecker S. Fibrinogen function after severe burn injury. *Burns*. 2012;38:77–82.
155. Haas T, Spielmann N, Mauch J, Madjdpour C, Speer O, Schmutz M, et al. Comparison of thromboelastometry (ROTEM(R)) with standard plasmatic coagulation testing in paediatric surgery. *Br J Anaesth*. 2012;108:36–41.
156. Ogawa S, Szlam F, Chen EP, Nishimura T, Kim H, Roback JD, et al. A comparative evaluation of rotation thromboelastometry and standard coagulation tests in hemodilution-induced coagulation changes after cardiac surgery. *Transfusion*. 2012;52:14–22.
157. Blome M, Isgro F, Kiessling AH, Skuras J, Haubelt H, Hellstern P, et al. Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Haemost*. 2005;93:1101–7.
158. Bolliger D, Szlam F, Molinaro RJ, Rahe-Meyer N, Levy JH, Tanaka KA. Finding the optimal concentration range for fibrinogen replacement after severe haemodilution: An in vitro model. *Br J Anaesth*. 2009;102:793–9.
159. Wikkelsø A, Lunde J, Johansen M, Stensballe J, Wetterslev J, Møller AM, et al. Fibrinogen concentrate in bleeding patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD008864.
160. Theusinger OM, Schroder CM, Eismann J, Emmert MY, Seifert B, Spahn DR, et al. The influence of laboratory coagulation tests and clotting factor levels on Rotation Thromboelastometry (ROTEM(R)) during major surgery with hemorrhage. *Anesth Analg*. 2013;117:314–21.
161. Rugeri L, Levrat A, David JS, Delecroix E, Floccard B, Gros A, et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thromboelastography. *J Thromb Haemost*. 2007;5:289–95.
162. Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Oswald E, Innerhofer P. Fibrinogen in craniostomy surgery. *Anesth Analg*. 2008;106:725–31.
163. Lang T, Bauters A, Braun SL, Potzsch B, von Pape KW, Kolde HJ, et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16:301–10.
164. Harr JN, Moore EE, Ghasabian A, Chin TL, Sauaia A, Banerjee A, et al. Functional fibrinogen assay indicates that fibrinogen is critical in correcting abnormal clot strength following trauma. *Shock*. 2013;39:45–9.
165. Fenger-Eriksen C, Jensen TM, Kristensen BS, Jensen KM, Tonnesen E, Ingerslev J, et al. Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2009;7:795–802.
166. Gorlinger K, Dirkmann D, Solomon C, Hanke AA. Fast interpretation of thromboelastometry in non-cardiac surgery: Reliability in patients with hypo-, normo-, and hypercoagulability. *Br J Anaesth*. 2013;110:222–30.
167. Song JG, Jeong SM, Jun IG, Lee HM, Hwang GS. Five-minute parameter of thromboelastometry is sufficient to detect thrombocytopenia and hypofibrinogenemia in patients undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth*. 2014;112:290–7.
168. Levy JH, Szlam F, Tanaka KA, Sniecinski RM. Fibrinogen and hemostasis: A primary hemostatic target for the management of acquired bleeding. *Anesth Analg*. 2012;114:261–74.
169. Weinkove R, Rangarajan S. Fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogenemic states. *Transfus Med*. 2008;18:151–7.
170. Solomon C, Pichlmaier U, Schochl H, Hagl C, Raymondos K, Scheinichen D, et al. Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Anaesth*. 2010;104:555–62.
171. Gorlinger K, Fries D, Dirkmann D, Weber CF, Hanke AA, Schochl H. Reduction of fresh frozen plasma requirements by perioperative point-of-care coagulation management with early calculated goal-directed therapy. *Transfus Med Hemother*. 2012;39:104–13.
172. Innerhofer P, Westermann I, Tauber H, Breitkopf R, Fries D, Kastenberger T, et al. The exclusive use of coagulation factor concentrates enables reversal of coagulopathy and decreases transfusion rates in patients with major blunt trauma. *Injury*. 2013;44:209–16.
173. Schochl H, Nienaber U, Maegele M, Hochleitner G, Primavesi F, Steitz B, et al. Transfusion in trauma: Thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care*. 2011;15:R83.
174. Mittermayr M, Streif W, Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Klingler A, et al. Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: The role of fibrinogen administration. *Anesth Analg*. 2007;105:905–17.
175. Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, Schmidt DS, Knoerzer D, Hochleitner G, et al. Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: A randomized, placebo-controlled trial. *Anesthesiology*. 2013;118:40–50.
176. Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, Solomon C, Winterhalter M, Piepenbrock S, et al. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: A pilot study. *Br J Anaesth*. 2009;102:785–92.
177. Rahe-Meyer N, Solomon C, Winterhalter M, Piepenbrock S, Tanaka K, Haverich A, et al. Thromboelastometry-guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138:694–702.
178. Solomon C, Schochl H, Hanke A, Calatzis A, Hagl C, Tanaka K, et al. Hemostatic therapy in coronary artery bypass graft patients with decreased platelet function: Comparison of fibrinogen concentrate with allogeneic blood products. *Scand J Clin Lab Invest*. 2012;72:121–8.
179. Gorlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, Kamler M, Kottenberg E, Thielmann M, et al. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing

- is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: A retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology*. 2011;115:1179–91.
180. Karlsson M, Ternstrom L, Hyllner M, Baghaei F, Flinck A, Skrtic S, et al. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study. *Thromb Haemost*. 2009;102:137–44.
 181. Wikkelso AJ, Edwards HM, Afshari A, Stensballe J, Langhoff-Roos J, Albrechtsen C, et al. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2015;114:623–33.
 182. Kozek-Langenecker S, Sorensen B, Hess JR, Spahn DR. Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: A systematic review. *Crit Care*. 2011;15:R239.
 183. Warmuth M, Mad P, Wild C. Systematic review of the efficacy and safety of fibrinogen concentrate substitution in adults. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56:539–48.
 184. Solomon C, Hagl C, Rahe-Meyer N. Time course of haemostatic effects of fibrinogen concentrate administration in aortic surgery. *Br J Anaesth*. 2013;110:947–56.
 185. Yang L, Stanworth S, Baglin T. Cryoprecipitate: An outmoded treatment? *Transfus Med*. 2012;22:315–20.
 186. Elliott BM, Aledort LM. Restoring hemostasis: Fibrinogen concentrate versus cryoprecipitate. *Expert Rev Hematol*. 2013;6:277–86.
 187. Sorensen B, Larsen OH, Rea CJ, Tang M, Foley JH, Fenger-Eriksen C. Fibrinogen as a hemostatic agent. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38:268–73.
 188. Levy JH, Welsby I, Goodnough LT. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: A review of critical levels and replacement therapy. *Transfusion*. 2014;54:1389–31405.
 189. Sorensen B, Bevan D. A critical evaluation of cryoprecipitate for replacement of fibrinogen. *Br J Haematol*. 2010;149:834–43.
 190. Steiner ME, Key NS, Levy JH. Activated recombinant factor VII in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005;18:89–92.
 191. Heuer L, Blumenberg D. Management of bleeding in a multi-transfused patient with positive HLA class I alloantibodies and thrombocytopenia associated with platelet dysfunction refractory to transfusion of cross-matched platelets. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16:287–90.
 192. EMA. Summary of product characteristics [consultado 12 Mar 2014]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
 193. Crowther MA, Warkentin TE. Managing bleeding in anticoagulated patients with a focus on novel therapeutic agents. *J Thromb Haemost*. 2009;7 Suppl 1:107–10.
 194. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:1–22.
 195. Gruber A, Carlsson S, Kotze HF, Marzec U, Sarich TC, Hanson SR. Hemostatic effect of activated factor VII without promotion of thrombus growth in melagatran-anticoagulated primates. *Thromb Res*. 2007;119:121–7.
 196. Goodnough LT, Lublin DM, Zhang L, Despotis G, Eby C. Transfusion medicine service policies for recombinant factor VIIa administration. *Transfusion*. 2004;44:1325–31.
 197. Deveras RA, Kessler CM. Reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with recombinant human factor VIIa concentrate. *Ann Intern Med*. 2002;137:884–8.
 198. Erhardtsen E, Nony P, Dechavanne M, Ffrench P, Boissel JP, Hedner U. The effect of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in healthy volunteers receiving acenocoumarol to an International Normalized Ratio above 2.0. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1998;9:741–8.
 199. Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin — fourth edition. *Br J Haematol*. 2011;154:311–24.
 200. Morgenstern LB, Hemphill JC3rd, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES Jr, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2010;41:2108–29.
 201. Yank V, Tuohy CV, Logan AC, Bravata DM, Staudenmayer K, Eisenhut R, et al. Systematic review: Benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications. *Ann Intern Med*. 2011;154:529–40.
 202. Siegal DM, Cuker A. Reversal of novel oral anticoagulants in patients with major bleeding. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;35:391–8.
 203. Palmason R, Vidarsson B, Sigvaldason K, Ingimarsson JP, Gudbjartsson T, Sigurdsson GH, et al. Recombinant factor VIIa as last-resort treatment of desperate haemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56:636–44.
 204. Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: Focus on new anticoagulant agents. *Blood*. 2008;111:4871–9.
 205. Hsia CC, Chin-Yee IH, McAlister VC. Use of recombinant activated factor VII in patients without hemophilia: A meta-analysis of randomized control trials. *Ann Surg*. 2008;248:61–8.
 206. Narayan RK, Maas AI, Marshall LF, Servadei F, Skolnick BE, Tillinger MN, et al. Recombinant factor VIIa in traumatic intracerebral hemorrhage: Results of a dose-escalation clinical trial. *Neurosurgery*. 2008;62:776–86, discussion: 86–8.
 207. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011. CD001886.
 208. Hutton B, Joseph L, Fergusson D, Mazer CD, Shapiro S, Timmouth A. Risks of harms using antifibrinolytics in cardiac surgery: Systematic review and network meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ*. 2012;345:e5798.
 209. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al., CRASH-2 trial collaborators. 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;376:23–32.
 210. Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, Dewan Y, et al., CRASH-2 collaborators. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: An exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377:1096–101, 101 e1–2.
 211. Angle JF, Siddiqi NH, Wallace MJ, Kundu S, Stokes L, Wojak JC, et al. Quality improvement guidelines for percutaneous transcatheter embolization: Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21:1479–86.
 212. Letoublon C, Morra I, Chen Y, Monnin V, Voirin D, Arvieux C. Hepatic arterial embolization in the management of blunt hepatic trauma: Indications and complications. *J Trauma*. 2011;70:1032–6, discussion: 6–7.
 213. Burlew CC, Moore EE, Smith WR, Johnson JL, Biffl WL, Barnett CC, et al. Preperitoneal pelvic packing/external fixation with secondary angioembolization: Optimal care for life-threatening hemorrhage from unstable pelvic fractures. *J Am Coll Surg*. 2011;212:628–35, discussion: 35–7.
 214. Bize PE, Duran R, Madoff DC, Golliet-Mercier N, Heim C, Pilleul F, et al. Embolization for multicompartmental bleeding in patients in hemodynamically unstable condition: Prognostic factors and outcome. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23:751–60, e4.
 215. Coppola A, di Minno G. Desmopressin in inherited disorders of platelet function. *Haemophilia*. 2008;14 Suppl 1:31–9.

216. Levi M, Fries D, Gombotz H, van der Linden P, Nascimento B, Callum JL, et al. Prevention and treatment of coagulopathy in patients receiving massive transfusions. *Vox Sang*. 2011;101:154–74.
217. Ho KM, Leonard AD. Concentration-dependent effect of hypocalcaemia on mortality of patients with critical bleeding requiring massive transfusion: a cohort study. *Anaesth Intensive Care*. 2011;39:46–54.
218. Magnotti LJ, Bradburn EH, Webb DL, Berry SD, Fischer PE, Zarzaur BL, et al. Admission ionized calcium levels predict the need for multiple transfusions: A prospective study of 591 critically ill trauma patients. *J Trauma*. 2011;70:391–5, discussion: 5-7.
219. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med*. 2013;368:2113–24.
220. Ferrandis R, Castillo J, de Andres J, Gomar C, Gomez-Luque A, Hidalgo F, et al. The perioperative management of new direct oral anticoagulants: A question without answers. *Thromb Haemost*. 2013;110:515–22.
221. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: Proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) – March 2013. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106:382–93.
222. Gorlinger K, Dirkmann D, Hanke AA. Potential value of transfusion protocols in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2013;26:230–43.