

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA – UNAM  
División Estudios de Posgrado  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

TESIS DE GRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

Ciudad de México

2019

Guía Basada en Evidencias del Manejo de Sangrado Masivo

Autor: María Guadalupe Morales Hernández

Asesor: Dr. Jorge Zamudio Bautista



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Dedicatoria

A la norepinefrina, adrenalina, dopamina y todas aquellas que siguen manteniendo el corazón en marcha...

## Índice

<b>I. Introducción</b> .....	4
<b>II. Antecedentes</b> .....	5
<b>III. Justificación</b> .....	8
<b>IV. Método</b> .....	9
1. Reconocimiento del problema: Sangrado Masivo Perioperatorio, ¿cómo abordarlo? .....	10
2. Búsqueda de Evidencia: MeSH .....	11
3. Evaluación de la Evidencia Encontrada, GRADE .....	13
4. Generación de Recomendaciones .....	14
5. Evaluación los resultados, ¿es efectiva la herramienta? .....	34
<b>V. Resultados</b> .....	35
<b>VI. Conclusiones</b> .....	37
<b>Anexo 1.</b> Búsqueda en operador Booleano, términos generales y MeSH.....	39
<b>Anexo 2.</b> Criterios para asignar el grado de evidencia: GRADE .....	46
<b>VII. Bibliografía</b> .....	47

## **I. Introducción**

La hemorragia masiva o Sangrado Masivo (SM) es una situación de emergencia trans quirúrgica, y se asocia a una elevada tasa de morbilidad y mortalidad. El manejo adecuado es un reto para el anestesiólogo, aunque no se tiene una propuesta consensuada por lo que hay gran variabilidad en las recomendaciones. La hemorragia masiva tiene repercusiones para la institución de salud tanto en recursos, como a nivel económico. El tratamiento del SM involucra una serie de estrategias para: Identificar a los pacientes de mayor riesgo de sangrado; identificar el SM en el mas corto tiempo posible e inmediato proponer y llevar acabo un manejo que garantice la estabilidad de la macro y micro- circulación en el trans quirúrgico. En consecuencia, de estas acciones disminuir las muertes asociadas a SM.

El objetivo primordial de este trabajo es la utilidad en el manejo de la hemorragia masiva intraoperatoria por medio de recomendaciones y el algoritmo final que se propone para el INCMNSZ.

Por lo tanto, se organizaron las recomendaciones de diversas guías internacionales importantes, se aplicó la metodología GRADE como criterio de validación, se adecuaron recomendaciones para el diagnóstico precoz, así como las medidas terapéuticas hasta el control del SM con el fin de unificar criterios de actuación y decisión.

## II. Antecedentes

La estrategia tradicional de reanimación en sangrado masivo por trauma es la administración agresiva de soluciones cristaloides para restaurar el volumen intravascular (1). Sin embargo, esta estrategia solo puede favorecer la coagulopatía porque, entre otras cosas, promueve el incremento de presión hidrostática, agrava la hipotermia, y promueve la dilución de factores de la coagulación. Bickell et al. (2).

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) se realizan cirugías que tienen una clasificación de alto riesgo de sangrado, como son en primer lugar trasplante hepático(3), la cirugía hepatobiliar (4), las cirugías vasculares, o lesiones vasculares no previstas (5) y cirugías ortopédicas como reemplazo de cadera(6). Para efectos de esta guía quedan excluidas las cirugías cardíaca y pediátrica. Con respecto al sangrado masivo asociado a cirugía obstétrica, se considerará en otro momento un apartado especial, pues es de relevancia en la sociedad mexicana, aunque el INCMNSZ no maneja este tipo de población.

El riesgo de sangrado se puede estimar en trauma con índices, como en el estudio TASH (7), sin embargo, el paciente del INCMNSZ no es un paciente de trauma. La valoración preoperatoria del paciente por parte de anesthesiologo es necesaria, de esta manera se estimará su riesgo de sangrado quirúrgico. Los puntos a tomar en cuenta en la historia clínica son edad, probabilidad de anemia, sangrados previos, postraumáticos y postquirúrgicos, comorbilidades como patologías renales o hepáticas pacientes en diálisis o sepsis (8). También se debe tener en cuenta el uso de medicación que afecte la hemostasia. El uso de fármacos anticoagulantes y/o antiagregantes plaquetarios tales como: ASA, clopidogrel, es necesario documentarlo. Con respecto al uso de anticoagulantes orales de nueva generación, se discutirá la suspensión o no de los mismos. En el caso de cirugías de urgencia y uso de anticoagulantes orales, la clasificación para riesgo de sangrado es muy alta y la probable reversión de estos agentes aún está en discusión (9).

Si bien es necesario prevenir los factores de sangrado, en el caso de SM están documentadas medidas para detectarlo y abordarlo. Se denomina Control de daños en términos militares como “la capacidad de un navío de absorber el daño y mantener la integridad de la misión”. En 1978 esta definición se adaptó a la cirugía de trauma para el control de sangrado masivo. A partir de 1993, surgió una nueva terminología Resucitación de Control de daños (Damage Control Resuscitation DCR). El DCR tiene como objetivo detener el sangrado, reestablecer la hemostasia, y asegurar presiones que permitan una buena perfusión orgánica (10). El DCR es una metodología que involucra varios pasos:

1. Reconocimiento del alto riesgo de coagulopatía (4).
2. Hipotensión permisiva
3. Cirugía o acciones para el control del sangrado (8)
4. Prevención de la hipotermia, acidosis y/o hipocalcemia (11)
5. Uso restringido de cristaloides. (12)
6. Transfusión temprana: paquetes globulares, plasma y plaquetas, relación 1:1:1 (13).

7. Uso de agentes hemostáticos y/o factores de coagulación (fibrinógeno, crioprecipitados) (14,15).

Chad G. Ball et al. define el término control de daños e indica que no solo son los pacientes de trauma los que pueden recibir una DCR, sino todo aquel paciente en estado de shock que este comprometida la función orgánica. Este mismo autor, hace la observación que el sangrado puede darse en otro tipo de escenarios como en cirugía abdominal, edad, genética, comorbilidades, factores de la inflamación y medicación (9). El principal objetivo de todos los autores que hablan sobre manejo del sangrado masivo es evitar la coagulopatía asociada a la pérdida hemática.

La coagulopatía asociada al sangrado masivo y el manejo de este tiene 5 principios a considerar: daño tisular, hemodilución, hipotermia (<35°), acidosis(pH<7.2), inflamación(16).

Se tiene en cuenta la fisiopatología:

El Daño tisular que favorece la hemorragia y/o shock hipovolémico que tiene como resultado la hipoperfusión tisular. El daño al glicocálix, la activación endotelial y del sistema simpático; hay una disminución de los factores de coagulación, disfunción plaquetaria e hiperfibrinólisis. El cuadro se agudiza por la hemodilución con cristaloides que favorece hipotermia, acidosis, la dilución aumenta la coagulopatía dando lugar a la “triada de la muerte”. Este cuadro además esta condicionado a edad, carga genética, comorbilidades y medicación previa(17).

Holcomb et al., en estudios de pacientes en hospitales en el frente de guerra fue el primero en proponer una reanimación que dejara a un lado el cristaloides como base. Su propuesta inicial es 1:1, paquetes globulares y plasma, en 246 pacientes. En el 2008, el mismo autor propone una relación de transfusión 1:1:1, paquetes globulares, plasma y plaquetas mejorando aun más la relación de sobrevivencia en los pacientes a las 6hrs, 24hrs y 30días. En el estudio de cohortes PROMMTT (18) se establece que es de vital importancia el principio de transfusión temprana. (11) En el estudio PROPPR (19), también se enfocan en probar la adecuada relación de transfusión de hemoderivados, encontrando óptima la relación 1:1:1.

Los Point- of- care (POC) son por definición son pruebas rápidas y específicas de diagnóstico, tal como los métodos viscoelásticos. Se consideran en este grupo el Tromboelastograma (TEG) y la tromboelastometría rotacional (ROTEM). (20) En las guías de reanimación europeas para sangrado masivo en trauma, son mencionados los métodos viscoelásticos como estudios preferibles ante estudios estándar como TP, INR y TTP. Con respecto a la hipofibrinogenemia por sangrado masivo, el método de Clauss es la prueba de elección en comparación al TP. (21) Sin embargo, en la actualidad se consideran que los POC pueden ser adoptados no solo como un método diagnóstico de coagulopatía durante el SM, sino contribuir a una reanimación guiada por metas debido a que dan diversas variables que permiten conocer deficiencias de factores de la coagulación (22). El uso de este tipo de tecnología nos permite seguir por metas una reanimación con plasma, fibrinógeno o factores de la coagulación. La literatura pone en controversia el uso de agentes hemostáticos, pero en el estudio CRASH-2, los agentes antifibrinolíticos son considerados una opción en pacientes que presentan sangrado masivo por trauma (23).

La reanimación con cristaloides e hiperoxia han sido desplazadas por métodos más adecuados por medio de hemoderivados y guiados por pruebas viscoelásticas. Sin embargo, aún hay que tener en cuenta las complicaciones debidas a la transfusión masiva como el daño pulmonar por transfusión y la intoxicación por citrato. Es necesario entender que el escenario de un SM es

dinámico y se deben controlar parámetros físicos como la temperatura corporal para evitar la hipotermia. Así como parámetros fisiológicos que permitan medidas de perfusión tisular adecuadas manejando una hipotensión controlada, pero evitando la hiperoxia.

Con respecto a la Medicina Basada en Evidencias, es necesario, abordar el tema con motivo del trabajo presente. En 1950 y 1960 Archibald Cochrane, epidemiólogo inglés reconoció el poder del ensayo clínico como un potente método de obtener información no sesgada sobre la eficacia de intervenciones terapéuticas, y también las limitaciones de un solo estudio clínico como una muestra limitada de una realidad mucho más amplia y compleja (24).

Se puede considerar a la Medicina Basada en Evidencia (MBE) como una serie de actitudes hacia la práctica y aprendizaje de la medicina, que ofrece una perspectiva integral y actualizada sobre la manera como se toman las decisiones relacionadas a nivel individual como poblacional (25).

B. Haynes y P. Tugwell, diseñaron una serie de artículos sobre cómo leer revistas médicas, que aparecieron en el Canadian Medical Association Journal en 1981(26). En 1990 G. Guyatt sugirió el término “medicina científica”, o “Evidence-Based Medicine”, el cual se consolidó en 1992 como atención de la salud basada en evidencia con la formación del Evidence-Based Medicine Working Group (27).

El modelo actual de la MBE plantea que la pericia clínica debe ser una fuerza integradora de los valores del paciente, su entorno y circunstancia (disponibilidad de recursos), y la evidencia científica más reciente de calidad (28).

Al INCMNSZ asiste una población quirúrgica importante que por sus características tiene un alto riesgo de sangrado, consideramos que existe la suficiente evidencia científica para proponer un adecuado manejo con respecto a la tecnología, y hallazgos médicos hasta ahora descritos, en una situación de SM.

### III. Justificación

El sangrado masivo es una entidad que se presenta de manera súbita, y como se ha visto, es necesario identificarla y dar una respuesta inmediata. El manejo adecuado de un sangrado masivo puede disminuir la tasa de mortalidad y mejorar el pronóstico en la morbilidad de la población afectada.

Los costos asociados al tratamiento de esta entidad pueden llegar a tener un alto impacto en el paciente y los recursos hospitalarios.

La evidencia ha demostrado que un abordaje sistemático de detección oportuna y el establecimiento de métodos efectivos tanto farmacológicos como no farmacológicos, son estrategias costo-efectivas para disminuir la carga del tratamiento en agudo del sangrado masivo y sus complicaciones posteriores.

Teniendo en cuenta lo anterior, el INCMNSZ maneja una población añosa, con patologías asociadas a probable sangrado, como son discrasias sanguíneas, oncológicas, enfermedad renal y hepática. También una gran parte de la población hace uso de fármacos que los predisponen a eventos de sangrado masivo tales como anticoagulantes, antiplaquetarios y heparina. Las cirugías que se realizan diariamente en el instituto son cirugías de Alto riesgo de sangrado según las guías estas cirugías son: abdominales, retroperitoneales, vasculares, artroplastias de rodilla o cadera.

Si bien el INCMNSZ, cuenta con un banco de sangre con una buena capacidad, y se tienen recursos como el Tromboelastograma. No se cuenta con una herramienta que permita predecir y dar un manejo sistemático en caso de SM.

Como se refirió en párrafos anteriores, se considera existen guías internacionales y evidencia científica disponible que nos permitirá la creación de un instrumento Institucional que permita ser la guía para los anestesiólogos en una situación de sangrado masivo transquirúrgico aplicado y costo-efectivo para la población que se trata.

#### **IV. Método**

La Medicina Basada en Evidencias (MBE) implica reconocer las necesidades en el manejo del SM y convertirlas en preguntas clínicas, localizar las mejores evidencias científicas disponibles, evaluarlas críticamente y aplicar los resultados a la práctica clínica. Esto con el objetivo de aprovechar los recursos humanos, materiales y económicos disponibles para la población quirúrgica del INCMNSZ.

En el trabajo actual se busca evidencia científica reciente con validez de 5 años para guías y revisiones científicas correspondientes a SM y su manejo, con el fin de aplicar la metodología a casos de SM transquirurgico, por lo tanto, la guía está dirigida a pacientes dentro del INCMNSZ. La búsqueda realizada se enfocó en estudios de revisión, Estudios Clínicos Aleatorizados (ECA), no aleatorizados (ECNA). Se usaron 2 operadores: un operador Booleano medical (MeSH) y un operador con una metodología No Booleana: Mendeley.

A la búsqueda de recursos científicos y adecuación a la población para un manejo mas seguro y adecuado en recursos se denomina como MBE. Son cinco pasos los que se utilizan para la MBE:

1. Reconocer las necesidades de información que surgen en la práctica y convertirlas en preguntas clínicas PICO.
2. Identificar de forma eficiente la evidencia científica disponible.
3. Evaluar críticamente la evidencia en términos de calidad, relevancia y aplicabilidad práctica.
4. Aplicar la evidencia, integrada con la experiencia clínica y la perspectiva del paciente.
5. Analizar el impacto de la aplicación de la evidencia sobre el proceso y los resultados de la atención al paciente.

## 1. Reconocimiento del problema: Sangrado Masivo Perioperatorio, ¿cómo abordarlo?

Reconocer las necesidades de información que surgen en la práctica y convertirlas en preguntas clínicas PICO.

Se identificaron 7 preguntas clínicas (PICO) que son los apartados con mayor relevancia para la prevención y manejo del SM en el pre y transquirurgico.

1. ¿Cuál es la definición de sangrado masivo y cuáles son los criterios que definen el riesgo de sangrado masivo en consulta preanestésica?
2. ¿Reanimación Balanceada ó con cristaloides, cuál es la opción adecuada?
3. ¿Qué medidas farmacológicas se pueden usar en caso de Sangrado Masivo?
4. ¿Por qué monitorizar por medio de fibrinógeno y método de Clauss?
5. ¿Cuál es la ventaja de utilizar métodos Point-of- Care (POC) de viscoelastometría con respecto a los métodos convencionales como TP o Método de Clauss?
6. ¿Qué intervenciones generales se deben llevar a cabo en un paciente con Sangrado Masivo?
7. ¿Cuáles son las complicaciones de la transfusión masiva?

## 2. Búsqueda de Evidencia: MeSH

Identificar de forma eficiente la evidencia científica disponible.

La estructura aplicada en un consenso basado en evidencia permitió hacer búsquedas científicas que sirvieron para formular las recomendaciones de esta guía. La adquisición de información se basó en dos guías: The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma 5th edition, y Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology.

Opiniones de experto y prácticas médicas fueron también consideradas particularmente en áreas donde la evidencia es débil y se carecen de ensayos clínicos aleatorizados o revisiones sistemáticas. La búsqueda de los términos se realizó en un periodo de tiempo de un mes y se encontraron 936 referencias, de los cuales se seleccionaron 384 revisiones sistemáticas 58 estudios diversos entre ellos ensayos clínicos. Se utilizaron en total 150 revisiones y 8 estudios diversos. Los criterios de selección excluyeron todos los artículos relacionados con Tiempo (mayores a 5años o 10años), tipo de artículo, idioma(que fueran publicaciones en idioma ingles), estudios que no hubieran sido realizados en humanos. Se excluyeron también artículos de Anestesia regional, bloqueo subaracnoideo, bloqueo peridural. Cirugía cardiaca, valvular, procedimientos dentales, endoscópicos, pediátricos. Para ver la búsqueda MeSH completa referirse al Apéndice 1.

Los términos usados para la búsqueda booleana en el operador MeSH para cada una de las preguntas se aprecian en la siguiente tabla:

Tabla 1. Términos MeSH utilizados por pregunta PICO

1	<p>Surgery, anesthesia, Hemorrhage, bleeding or blood loss, humans.          Perioperative, peri-operative, intraoperative, intra-operative, postoperative, post-operative, PACU.          Consensus development conference, Blood Coagulation Disorders.          Hip or knee, spinal surgery, liver, hepat, prostat, pancreat, Whipple, kidney transplant, renal transplant, variceal, peptic ulcer.          Monitoring anticoagulant, DOACs, antiplatelet, Platelet Aggregation Inhibitors, antithrombin, anti factor Xa, platelet, Thrombin, factor Xa, inhibitor, rivaroxaban, apixaban.</p>
2	<p>Blood component transfusion, blood transfusion, Hemorrhage.          Fluid or volume, hypovolemia, crystalloid, colloid, hyperoncotic, hypertonic, albumin, dextran, starch hydroxyethylstarch, isotonic saline, gelatin, anaemia, tissue oxygenation haemoglobin, viscosity or osmolarity.          Plasma, Erythrocyte Transfusion, Platelet Transfusion, cryoprecipitate coagulum, hybrid shock, resuscitation.          Functional capillary density, glycocalyx, fluid restriction, protocol based fluid.</p>
3	<p>Fibrinogen, Prothrombin, von Willebrand, protein C.          Anti-fibrinolytic, tranexamic acid, aprotinin, aminocaproic acid, trasylol amicar, DDAVP or desmopressin or vitamin K or rFVIIa. Fibrinogen, Antifibrinolytic Agents, Tranexamic Acid, coagula, hemostasia.          Vasopressin, norepinephrine, prothrombin complex concentrates, recombinant FVIIa.</p>
4	<p>Laboratory, platelet function, test parameters, fibrinogen, antifibrinolytic drug.          Fibrinogen Clauss, Clauss Methode, PT-derived fibrinogen, Diagnosis, Dysfibrinogenemia.          Fibrinogene concentrate, haemorrhage management, acoagulopathy.</p>
5	<p>Blood Coagulation Tests, Point-of-Care Testing, viscoelastic haemostatic assays, ROTEM, TEG.          Antithrombins, coagulation, platelet function, D-dimerviscolastic, tests. Point-of-Care Systems.</p>
	<p>Hemorrhage, Blood Coagulation Disorders, Disseminated Intravascular Coagulation, TRALI, Transfusion Related Lung Injury.          Temperature, thermal or hypothermia, warming, thermogenesis, pH, acid-base bicarbonate, parameters, hematocrit, hemoglobin, serum lactate, base deficit.          Blood Pressure, therapeutic hypotension.</p>
7	<p>Hemoglobin, acute renal failure, hematocrit or acetate or lactate or vasopressor viscosity, osmolarity. Citratum intoxication, calcium, Ca<sup>2+</sup>, hypocalcem.</p>

### **3. Evaluación de la Evidencia Encontrada, GRADE.**

Evaluar críticamente la evidencia en términos de calidad, relevancia y aplicabilidad práctica.

Las recomendaciones fueron formuladas y se les dio un grado de validez de acuerdo al sistema Grading of Recommendation Assessment (GRADE). El esquema GRADE asocia un número a cada recomendación, el cuál refleja la fuerza de la recomendación (GRADO 1) es una recomendación fuerte y el GRADO 2 es una recomendación débil. Las letras asociadas a estos números (A, B ó C) refleja la calidad de la evidencia científica individual.

Clasificación por niveles de evidencia:

Ia Evidencia obtenida de metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados.

Ib Evidencia obtenida de al menos un ensayo clínico aleatorizado.

Ila Evidencia obtenida de al menos un ensayo clínico no aleatorizado bien diseñado.

Ilb Evidencia obtenida de al menos un tipo de estudio quasi- experimental bien diseñado.

III Evidencia obtenida de un estudio no experimental descriptivo, como estudios comparativos, estudios correlacionales o estudio de caso.

IV Evidencia obtenida de un comité de expertos y/o de sus experiencias clínicas.

La clasificación de grados de recomendación.

A Requiere al menos un ECA como parte de la literatura en la que se respalda, que sea de buena calidad y consistencia, que indique recomendaciones específicas. (Niveles Ia, Ib).

B Requiere de la existencia de ensayos clínicos bien diseñados, aunque no aleatorizados clínicamente. (Niveles de evidencia Ila, Ilb, III).

C Requiere evidencia obtenida de un comité de expertos que reporten opiniones y/o experiencias clínicas. En ausencia de estudios de buena calidad. (Nivel de evidencia IV)

#### 4. Generación de Recomendaciones

Aplicar la evidencia, integrada con la experiencia clínica y la perspectiva del paciente

Las recomendaciones que se utilizaron quedan plasmadas de la siguiente manera:

¿Cuál es la definición de sangrado masivo y cuáles son los criterios que definen el riesgo de sangrado masivo en consulta preanestésica?

**Recomendación 0.** Se recomienda corroborar ante la sospecha de sangrado masivo transquirúrgico la probabilidad que pueda cumplir con las siguientes definiciones de Sangrado masivo:

- Pérdida sanguínea superior a 150 ml/min en 10 min (4).
- Pérdida de 1-1,5 volemias en 24 h (6).
- Hemorragia mayor que precisa transfusión de 4 concentrados de hematíes en una hora.
- Pérdida del 50% de la volemia en 3 h (7).
- Hemorragia mayor que amenaza la vida y da como resultado una transfusión masiva (4).

**Recomendación 1.** Se recomienda antes de procedimientos quirúrgicos o invasivos, para el paciente del INNCMNSZ pasar por una consulta preanestésica donde se aplique un cuestionario enfocado en: historial de sangrado familiar ó personal y fármacos manejados por el paciente. (1C)

En el caso de procedimientos quirúrgicos se recomienda hacer una evaluación inicial del paciente con el objetivo de conocer y poder adoptar medidas que minimicen el sangrado transquirúrgico así como valorar el riesgo de sangrado. Se deben incluir criterios como: edad, factores hematológicos tales como anemia, medicamentos que afecten la hemostasia (anticoagulantes orales, uso de antiplaquetarios, etc). Otro punto a tomar en cuenta durante la evaluación preoperatoria deben ser las patologías que puedan afectar la hemostasia y el tipo de cirugía. Las cirugías con mas alto riesgo de sangrado intrabdominales y retroperitoneales así como vasculares. Se propone incluir un cuestionario que permita la identificación de estos riesgos y en consecuencia la investigación enfocada en preveer la posibilidad de sangrado transquirúrgico y la optimización de las condiciones del paciente previo a cirugía. (29)

Se recomienda el apoyo de métodos que permitan respaldar el interrogatorio durante la consulta preoperatoria puede poner en evidencia discrasias sanguíneas no sospechadas y /o alguna otra patología que pueda favorecer el sangrado transquirúrgico. (30)

**Recomendación 2.** Se sugiere, el uso de herramientas que permitan predecir el riesgo de sangrado perioperatorio, en procedimientos quirúrgicos (BAT, Bleeding Assesment Tool). En el caso de defectos congénitos se deberá consultar con especialista antes del procedimiento. (2A)

Kwok presenta una herramienta para alto riesgo de sangrado que consiste en un cuestionario dirigido y que se enfoca en probables antecedentes de sangrado, utiliza además un cálculo dependiendo de la cirugía no cardiaca a la que se desee someter al paciente. El estudio se basó en

1368 procedimientos en población mayor a 70a se encontró un valor de p mayor a 0.05 y una c-estadística de 0.77 con lo cual se muestra una relación entre el estado ASA, el riesgo quirúrgico y la probabilidad de sangrado. (31)

En pacientes ya en uso de DOAC se propone la herramienta de HAS-BLED como predictora de riesgo de sangrado por sus características que contemplan: hipertensión, disfunción renal o hepática, EVC, historial de sangrado o predisposición para el mismo, INR alto, adultos mayores, drogas y/o alcohol. (32)

Se sugiere que este tipo de herramientas sean implementadas en la consulta preanestésica y por lo tanto en cirugías de tipo electivo. Se sugiere la validación de este tipo de herramientas para la población del INCMNSZ.

**Recomendación 3.** Se recomienda el seguimiento con pruebas de laboratorio para monitoreo de la coagulación tales como Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo de Tromboplastina activado (TTP), INR y cuenta de plaquetas en cirugía electiva. (1C)

Las pruebas antes mencionadas permitirán valorar condiciones de probable anemia en el paciente previo a cirugía. Así como valorar una transfusión previa o adoptar conductas que permitan mejorar la hemoglobina, ya que la anemia es un factor de riesgo que impacta la morbimortalidad del paciente. Se debe tener en cuenta el uso de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios que pueden verse reflejados en los resultados de estas pruebas y valorar el riesgo beneficio de la suspensión de los mismos, siempre con seguimiento y control por medio de las pruebas de laboratorio ya mencionadas. (33)

Las pruebas de TP, TTP, muestran la actividad de la trombina, fibrinógeno, FV, FVII y FX. Brummel - Ziedi indican a la trombina como un posible marcador de riesgo de sangrado porque reflejan a actividad de los factores de coagulación de la vía extrínseca. (34)

Por otro lado, el Comité Británico de hematología junto con la Sociedad de hemostasia mostraron las pruebas de TP y TTP como marcadores para cálculo de riesgo de CID, junto con el fibrinógeno. Se tiene para esto una sensibilidad del 91% y una especificidad del 97%. (35)

**Recomendación 4.** Se recomienda la aplicación de algoritmos con metas predefinidas de diagnóstico y tratamiento, que incorporen métodos viscoelásticos para monitoreo individualizado en el caso de sangrado perioperatorio. (1C)

Irita Kazuo propone una sistematización de las conductas a adoptar durante un sangrado masivo transquirúrgico, toma como modelo los componentes de un código médico de urgencia y propone que se siga de la siguiente manera: 1ro orden o declaración de SM, 2do adoptar conductas que lo corroboren, 3ero comunicación con banco de sangre, 4to Asegurar perfusión tisular, 5to Tratamiento y reanimación. (36)

**Recomendación 5.** Se sugiere una evaluación preoperatoria de función plaquetaria con antecedentes de sangrado, sospecha de alguna patología que pueda afectar su función ó uso de antiplaquetarios. (2B)

Estcourt L. indica que al menos 74% de las transfusiones plaquetarias que se realizan son realizadas de manera profiláctica en pacientes con trombocitopenia y solo 15% son realizadas para prevenir el sangrado previo a cirugía en pacientes con patologías hematológicas. Los pacientes con trombocitopenia usualmente requieren algún procedimiento quirúrgico una baja cuenta plaquetaria es contraindicación relativa para la cirugía. Por lo tanto, es importante caracterizar y ver la función plaquetaria del paciente, previo a un procedimiento quirúrgico ya que podría favorecer el SM. (37)

Es recomendable la conducta de la valoración de la función plaquetaria porque según el estudio Cochrane “Prophylactic platelet transfusions prior to surgery for people with a low platelet count”, si la conducta profiláctica de transfusión plaquetaria no se realiza existen un mayor riesgo de sangrado con un mayor uso de hemoderivados en el transquirúrgico. Además aumenta el riesgo de infecciones de herida quirúrgica y TRALI (Lesión aguda pulmonar asociada a transfusión). (38)

**Recomendación 6.** Se recomienda comenzar el protocolo de Control de Daños (CD), y adoptar una conducta quirúrgica que permita detener el SM, Shock hemorrágico y /o coagulopatía, inmediatamente que este sea identificado. (1B)

Uno de los principales pilares de la Resucitación por medio de estrategia de Control de Daños es la corrección de coagulopatías tempranas debido a la pérdida de componentes sanguíneos. Una de las mayores recomendaciones, es el abordaje guiado por metas. (39)

Análisis de la cantidad de hemoderivados y factores de coagulación transfundidos en pacientes en shock hemorrágico y que estaban basados en protocolos de CD mostraron un aumento en la sobrevivencia de plaquetas transfundidas posterior al control de la hemorragia. La coagulopatía es favorecida por hipotermia y por el volumen de cristaloides utilizado. (40)

**Recomendación 7.** Se recomienda comenzar el protocolo de CD en situaciones donde se detecte hipotermia, acidosis, un sangrado de difícil acceso anatómico, un procedimiento quirúrgico prolongado y/o un abordaje quirúrgico sangrante no abdominal. (1C)

Principales índices a considerar, para adoptar una Estrategia de CD son: SM que requiera transfusión (10 unidades), acidosis metabólica (<pH,7.30), hipotermia (<35°C), tiempo transoperatorio (>90min), coagulopatía demostrada por laboratorio (TP prolongado, hipofibrinogenemia) y lactato >5mmol/litro. (40)

**Recomendación 8.** Se recomienda la medida de Trombina estándar para estimar la presencia de apixabán de manera cualitativa. (2B)

Los anticoagulantes inhibidores de Vit K y orales inhiben los factores de coagulación II, VII, IX y X por lo que prolongan el TP. Esto hace la prueba de coagulación para monitorización de la actividad de estos fármacos. (41)

En un estudio de 403 muestras se encontró que la prueba de PT/INR y ACT+ correspondía a niveles de concentración en sangre para rivaroxabán y dabigatrán con una sensibilidad del 95%, sin embargo, no fueron concluyentes para apixabán. Se tiene la necesidad de continuar monitorizando las variaciones del TP en los pacientes en uso de DOAC. (42)

Debido a que las pruebas habituales como son las medidas de PT son obtenidas en un intervalo de tiempo de 90min aprox. Se considera implementar pruebas POC para tener estimados de probable coagulopatía en intervalos de tiempo entre 5-10min. (33)

**Recomendación 9.** Se recomienda en caso de que un paciente haya sido detectado con anemia llevar un tratamiento correctivo entre 3- 8semanas antes de la cirugía, identificando la causa de esta (deficiencia de hierro, insuficiencia renal o inflamación). (1C)

El uso de hierro intravenoso o vía oral para el tratamiento preoperatorio de la anemia es un tratamiento de bajo costo y efectivo, se prefiere en eficacia al tratamiento IV sobre la vía oral, ya que reduce el tiempo de tratamiento e involucra pocas punciones. Se recomienda adecuar el tratamiento en base a los resultados de la anemia, es decir, tratamiento con ferritina en caso de microcitosis y con Vitamina B en caso de macrocitosis. En USA, el uso de Eritropoyetina se extiende como profilaxis en cirugías no cardíacas ni vasculares. Se recomienda una dosis de rHuEPO is 300 U kg<sup>-1</sup> día<sup>-1</sup>, diario de manera subcutánea por 10 días antes de la cirugía, el día de la cirugía y 4días posteriores a la misma. No se ha probado en cirugía de ortopédica que aumente el riesgo de trombosis en pacientes con uso de eritropoyetina. (43)

En pacientes estables hemodinámicamente, con hemoglobina por debajo de 7 g/dL, se recomienda transfusión previo a procedimiento quirúrgico y en pacientes inestables hemodinámicamente se recomienda una meta de Hb de 10g/dL. (44)

**Recomendación 10.** Se recomienda el uso de Hierro intravenoso como suplemento en caso de preparación prequirúrgica. (1B)

**Recomendación 11.** Se recomienda, en caso de anemia preoperatoria, el uso de terapia combinada con Hierro IV y eritropoyetina, restringiendo la política de transfusión. (1C)

El Consenso de Frankfurt recomienda fuertemente restringir el uso de Paquetes Globulares como transfusión en pacientes con Hemoglobina de 12g/dL, y adoptar medidas preoperatorias de Hierro IV y Eritropoyetina. En un estudio de cohortes en pacientes con artroplastia de cadera y rodilla conducido en Italia mostro que la eritropoyetina reducía la necesidad de transfusión (RR 0.05, [95% CI, 0.00-0.77] tratados con eritropoyetina contra RR 0.43 [95% CI, 0.28-0.64], no tratados con este agente. En este estudio se mostró que el impacto de la mortalidad por el uso de Eritopoyetina a 45días se reducía (RR, 0.93 [95% CI, 0.43-2.01]), también disminuyó el riesgo de isquemia intestinal (RR, 0.50 [95% CI, 0.09-2.71]), y para riesgo de eventos tromboembólicos también hubo una reducción significativa (RR, 0.39 [95% CI, 0.09-1.66]). (45)

**Recomendación 12.** Se recomienda en pacientes tratados crónicamente con Aspirina (ASA), salvo en aquellos con STENT coronario, la suspensión de ASA para procedimientos quirúrgicos por lo menos 3 días antes. (1B)

**Recomendación 13.** Se recomienda esperar 4 semanas después de la colocación de STENT ó de 3-12 meses después de un STENT medicado, junto con ASA o inhibidores de P2Y12, salvo si la cirugía es Urgente o Emergente. (1A)

Las guías Europeas de Manejo de sangrado perioperatorio severo indican que dependiendo de la cirugía se debe suspender la aspirina como límite 3 días antes. Aunque las Guías Americanas de riesgo cardiovascular para cirugía no cardíaca recomiendan un periodo mayor de 5-7 días de suspensión. En pacientes con STENT medicado se recomienda no intervención de 3-12 meses después del procedimiento de colocación del STENT y para no medicado 1 mes como mínimo. Por lo tanto, si la cirugía es electiva se deberá contemplar su suspensión. (21)

En pacientes con una dosis de aspirina de 100mg es razonable continuar con la terapia antes de cirugía, salvo si se considera una cirugía de alto riesgo de sangrado, es decir, valorar el riesgo beneficio de la no suspensión. (29)

Un metaanálisis que incluye 41 estudios con 49 590 pacientes, comparó el riesgo de sangrado del perioperatorio con y sin tratamiento con aspirina, se concluyó que las complicaciones por sangrado aumentan hasta un 50% con dosis de aspirina totales, pero no llevaron a sangrado masivo. Sin embargo, en pacientes con alto riesgo cardiovascular la no adherencia al tratamiento con ASA o la supresión después de 4 meses con STENT medicados o hasta 1 mes en STENT no medicados aumentaba el riesgo 3 veces de eventos cardio vasculares mayores. (46)

**Recomendación 14.** Se recomienda una dosis de protamina 1 mg por cada 100 IU de Heparina No Fraccionada (HNF) IV, UFH en las siguientes 2 a 3hrs de su administración. (1A)

La Heparina no fraccionada se une a ATIII y neutraliza la trombina y el factor Xa, Debido a la cinética de la heparina el efecto de la heparina dura 2- 3hrs. La protamina es inmunogénica, la rápida administración puede causar bradicardia e hipotensión. (47)

**Recomendación 15.** Se recomienda una terapia de puenteo en pacientes con alto riesgo de trombosis (fibrilación auricular CHADS<sub>2</sub>>4 ó pacientes con válvula cardíaca protésica). El puenteo de ser para warfarina deberá ser 5 días antes del procedimiento y Acenocumarol 3 días antes. (1C)

Steinberg et al. analizó 2803 pacientes, a los cuales se interrumpió la terapia de anticoagulación en varios procedimientos quirúrgicos. Los pacientes se puentearon indiscriminadamente por medio de la clasificación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC se esperaba que en mayor valor hubiera mayor incidencia de sangrado. Sin embargo, los pacientes con menor puntaje en la clasificación tuvieron mayor incidencia de sangrado (5% vs. 1.3%; razón de momios: 3.84; p < 0.0001). Se recomienda un puenteo ajustado a cada paciente debido a que los pacientes con mayor puntaje de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC s también son pacientes que por sus características tienen mayor riesgo de sangrado. (48)

**Recomendación 16.** Para cirugías de alto riesgo de sangrado: Se recomienda que los Anticoagulantes Orales (DOAC) Rivaroxaban, Apixaban y Endoxaban sean suspendidos por 2 días antes del procedimiento con una TFG mayor a 30cc/min, no puenteo es necesario. (1C)

**Recomendación 17.** Se recomienda que el Dabigatrán se suspenda 3 días antes del procedimiento si el aclaramiento de creatinina es por arriba de 50cc/min, cuatro días si el aclaramiento se encuentra entre 30- 50 cc/min, no puenteo es necesario. La Reversión se logra con Idarucizumab. (1C)

Existen varios estudios clínicos aleatorizados como RE-LY para Dabigatrán, ROCKET-AF para Rivaroxabán, y ARISTOTLE con Apixabán los cuales comparan la eficacia del puenteo con posibles eventos tromboembólicos (TE), estos estudios concluyen que no existe un incremento de TE en los pacientes con puenteo contra los que si implementaron esta estrategia. En el estudio RE-LY, se realizó el puenteo 48hrs antes del procedimiento quirúrgico. (48)

En el estudio ENGAGE se documenta la disminución de la depuración renal del Rivaroxabán en pacientes con enfermedad renal crónica, por lo que se recomienda la disminución de la dosis en un 30% y para el puenteo se recomienda comenzar de 72hrs hasta 96hrs antes, en depuraciones inferiores CrCl inferiores a 50cc/min. (32)

**Recomendación 18.** Se sugiere individualizar la suspensión de Inhibidores de recaptura de Serotonina (SSRI). (2B)

Douglas- Thorton en un estudio con 1507pacientes con uso crónico de inhibidores de la serotonina, monitorizo el alto riesgo de sangrado obteniendo una prevalencia en 61.5% de pacientes que ya utilizaban un antiagregante plaquetario debido a la inhibición de los receptores de serotonina en las células plaquetarias. (49)

**Recomendación 19.** Se sugiere individualizar la suspensión de antiepilépticos, como ácido valproico que puede incrementar el sangrado. (2C)

Existen varios reportes que muestran la formación de un complejo antígeno- anticuerpo, el cual puede evitar la agregación plaquetaria en pacientes que utilicen ácido valproico. En caso de hemorragia activa se indica transfusión de concentrado plaquetario a la dosis de 10 a 15 mL/kg.1. (50)

**Recomendación 20.** Se recomienda el uso de desmopresina como primera línea de tratamiento para procedimientos de bajo riesgo de sangrado en enfermedad de Von Willebrand (VW), El estándar es 0.3 µg/kg disuelto en 50cc de solución salina IV a pasar a 20- 30min y repetir 12- 24hrs 72hrs máximo. (1C)

Después de la identificación de los desórdenes hematológicos el uso de Desmopresina es recomendado en pacientes con Hemofilia moderada tipo A y con Enfermedad de von Willebrand. Rossaint propone la dosis de 0.3mg/kg, en pacientes que utilicen agentes antiplaquetarios y/o enfermedad de von Willebrand. (51)

**Recomendación 21.** Se sugiere el control perioperatorio en pacientes con defectos en la generación plaquetario por medio de Desmopresina y en el transoperatorio en caso de sangrado por medio de antifibrinolíticas. (2C)

La administración de Desmopresina resulta en una reducción de transfusión de Paquetes Globulares. Equivalente al 25% con respecto a los casos en los que no se utilizó, y una reducción del 23% en pacientes con uso de agentes antiplaquetarios tratados con Desmopresina. En todos los casos, si bien hubo una reducción del número utilizado de PG, no hubo en si una disminución en el requerimiento de transfusión. (52)

Es necesario tener en cuenta el efecto vasodilatador de la Desmopresina, el efecto vasodilatador induce hipotensión arterial, taquicardia reactiva y rubicundez. Se documentan efectos de oliguria, hipervolemia e hiponatremia. (51)

**Recomendación 22.** Se recomienda el uso de factor rFVIIa, solo en pacientes con tromboastenia de Glanzmann que van a cirugía. (1C)

Pacientes con deficiencia congénita de FVII se aconseja se use una dosis de rFVIIa a 15–30 lg kg. Una dosis cada 6 hrs es recomendada hasta que se termine el sangrado y cada 12hrs en pacientes con tromboastenia de Glanzmann, con anticuerpos HLA y/o GPIIb/IIIa, 39 bolos 80–120 lg kg. Una antes y durante la intervención con dosis cada 2hrs. Se sugiere también para desórdenes plaquetarios como el Síndrome de Bernard-Soulier. (53)

**Recomendación 23.** Se recomienda que una medida de Hb baja al detector SM sea un indicador de probable coagulopatía. (1B)

**Recomendación 24.** Se recomienda la monitorización continua de la Hb como medida comparativa en el transquirúrgico de SM. (1B)

En sangrado activo existe un espacio en que la concentración de Hemoglobina (Hb) y Hematocrito (Hcto) contribuyen a la Hemostasia, sin embargo, existe evidencia donde a partir de una cifra baja de Hematocrito ya no puede haber una hemostasia asegurada y comienza la coagulopatía. Hardy sugiere que en el contexto de un sangrado masivo y/o una transfusión masiva, el hematocrito se conserve en 35%, ya que es el mínimo necesario para una hemostasia sostenida. La literatura varía entre el uso de las cifras de Hcto o Hb, sin embargo, en pacientes sin anemia macrocítica la cifra de Hb correspondiente a 35% de Hcto es 10- 11.5g/dL. Las guías Europeas de Manejo perioperatorio de sangrado masivo también sugieren una vigilancia por medio de métodos POC, como la gasometría. En este caso nosotros recomendamos el uso seriado de tomas gasométricas para el control Hb, Hcto y Lactato. (54)

Existen predictores que son utilizados para calcular el riesgo de una transfusión masiva los puntos que se usan en estos son: Presión arterial Sistólica < 90 mm Hg, hemoglobina < 11 g/dL, and Frecuencia cardiaca > 120 lpm y en el caso del INCMNSZ cirugía con alto riesgo de sangrado. Este método de identificación tiene una sensibilidad (Transfusión masiva > 2, 85% sensibilidad de transfusión masiva en 24 h) y un alto predictor negativo con valor de menos 2, NPV 89% los cuales no reciben transfusión masiva. Se considera en otra calculadora la hipotermia < 35.5°C, edad > 60a, lactato > 2.5 mmol/L. (55)

Figuereido et al., en un estudio multicéntrico de cohortes con 6402 pacientes, mostró que la relación entre la Hb medida con métodos POC y la Hb medida por laboratorio tienen relación importante. En

el tranquirúrgico se puede relacionar por lo tanto con una medida de coagulopatía y dar seguimiento a la reanimación por medio de este método en SM. Las Medidas de Hb por método POC y por laboratorio muestran los siguientes resultados: POC-Hbhosp y Hb-Labhosp (área debajo de la curva ROC de 0.92 y 0.89, respectivamente). (56)

**Recomendaciones 25.** Se recomienda mantener cifras de Hb entre 7- 9g/dL, durante SM en pacientes no nefrópatas. (1C)

En el metaanálisis que involucró seis ensayos aleatorizados conducidos en 1325 pacientes en Cuidados Intensivos, 31.4% de los pacientes recibieron transfusión de manera restrictiva comparados con un umbral liberal de reposición de hemoderivados. El número promedio de paquetes globulares transfundidos fue 3 unidades y la media de Hemoglobina antes de la transfusión 6.6g/dL. No existió diferencia en la mortalidad a 30 días (RR, 0.97 [95%CI, 0.82- 1.15]), se demostró una mortalidad estadísticamente no significativa en la mortalidad en el grupo de umbral restrictivo (RR, 0.88 [95% CI, 0.76-1.02]). Se sugiere un umbral de 7g/dL para pacientes no nefrópatas, El Consenso de Frankfurt recomienda que se tengan rangos umbral de Hb correspondientes a 7-9g/dL. (45)

**Recomendaciones 26.** Se recomienda monitorización del lactato sérico y/o Déficit de base como medidas que estimen la perfusión tisular durante el SM ó el shock hemorrágico. (1B)

Abramson et al. mostraron que el lactato sérico correlaciona con la supervivencia del paciente si se mantiene por debajo de 5 mmol /L. Vincent et al. mostraron que el valor de lactato sérico predice la sobrevivencia en un estudio en pacientes en choque hipovolémico. Este estudio mostró que, los cambios en la concentración del lactato proveen una evaluación objetiva de la respuesta a la terapia de reanimación y sugiere mediciones repetidas para la determinación del pronóstico en estos pacientes. (39)

**Recomendación 27.** Se recomienda una estrategia de reposición restringido de volumen para alcanzar una presión sanguínea adecuado hasta que el SM sea detenido. (1B)

Schreiber publicó en 2015 demostró que la supervivencia a 24hrs en un grupo de 192 pacientes con shock hipovolémico tratados con un régimen restringido de líquidos (250cc en bolo y continuar con bolos similares) fue superior comparados con pacientes que fueron reanimados con volumen establecido liberal (2L en bolo). Después de 24hrs el 5% de pacientes en el grupo con restricción de líquidos murió, contra 15% del grupo de pacientes con resucitación estándar (razón de momios, 0.39; 95% CI, 0.12-1.26). (57)

En la revisión de Schol. donde 1397 pacientes en cirugía electivas fueron sometidos a un protocolo de manejo de líquidos: 693 pacientes en protocolo restrictivo y 704 pacientes a un protocolo liberal. Pocos pacientes experimentaron complicaciones [RR], 0.65; 95% intervalo de confianza [CI], 0.55-0.78. Se concluyo que comparados el régimen restrictivo resulto en una reducción del 35% en complicaciones. (58)

**Recomendación 28.** Se recomienda evitar la hipervolemia secundaria a cristaloides o coloides salvo que sobre pase una precarga óptima. (1B)

Garnacho-Montero hace como recomendación el uso de solución Ringer Lactato, seguida por soluciones balanceadas como principal línea de reanimación. De las soluciones coloides recomienda el uso de Albúmina y aconseja el uso de HES en pacientes que no tenga tendencia a la falla renal. (59)

**Recomendación 29.** Se recomienda, en caso de SM, adoptar un monitoreo invasivo ó no invasivo o no invasivo del gasto cardiaco para la respuesta a fluidos. Se desaconseja el uso de PVC o pulmonar para este mismo fin. (1B)

Se recomienda el uso de PVC y su reducción como técnica anestésica en cirugía hepática debido a que es una medida directa de la perfusión hepática y de la autorregulación que tiene este órgano para manejar su circulación. (60)

Un metaanálisis que incluyó a 283 pacientes y midió las pérdidas hemáticas en pacientes sometidos a resección hepática, en un grupo controlado por medio de PVC y otro grupo control sin medidas de PVC. El uso de PG fue significativamente menor en el primer grupo (MD = -391.95, 95%CI: -559.35--224.56, P < 0.00001). En otros parámetros medidos no hubo diferencias significativas en las medidas de función renal o hepática posteriores a la cirugía en ambos grupos. (61)

Tavernier propuso el uso de la variación de pulso (VPP) como predictor de la respuesta a fluidos, en su estudio comparo las medidas de la PVC contra la característica de la curva de VPP. La VPP tuvo un mejor desempeño y predicción que la PVC para la respuesta a fluidos en protocolos de reanimación: 0.89 (95% CI: 0.86-0.92) para VPP, comparado con 0.57 (95% CI: 0.54-0.59) para PVC (P < 10). En sangrado masivo se recomienda el uso de medidas de reanimación en pacientes con ventilación mecánica y ritmo cardiaco sinusal, de manera a llevar una reanimación por metas. (62)

**Recomendación 30.** Se recomienda se utilicen soluciones cristaloides isotónicas, Ringer Lactato y/ ó Plasmalyte en el paciente en SM. (1A)

En un total de 13,347 pacientes en sepsis, a los que se administró soluciones balanceadas (Sol. Ringer-lactato / Plasmalyte) contra solución salina al 0.9%. El cristaloides balanceado dio una menor incidencia de lesión renal en los primeros 30 días (4.7% vs. 5.6%; razón de momios, 0.82; 95% CI, 0.70 to 0.95; P=0.01). (63)

**Recomendación 31.** Se recomienda el uso restringido de soluciones balanceadas (electrolitos balanceados) y evitar la solución salina, con el objetivo de conservar la normovolemia. (1B)

Smith CA y Schemer mostraron en un estudio de 24pacientes donde compararon la administración de Plasmalyte contra Solución Salina 0.9% y midieron los efectos en el balance hidroelectrolítico en 24hrs. Los pacientes tratados con solución salina requirieron magnesio. La administración de Plasmalyte disminuyó los requerimientos de magnesio suplementario y por lo tanto los costos de tratamiento. (64)

**Recomendación 32.** Se recomienda el uso de coloides como medida de reanimación teniendo no como primera línea de tratamiento. (1C)

Los coloides según lo publicado en un metaanálisis de Obergonzo presentaron una tasa de efectividad de 1.5 con respecto a los cristaloides, sin embargo, hay una gran heterogeneidad entre los 935 estudios incluidos (95% intervalo de confianza, 1.36-1.65).

**Recomendación 33.** Se recomienda en situaciones de SM transquirúrgico un protocolo de transfusión 1:1:1. Se debe tener comunicación con el Banco de Sangre una vez que se determina y confirma el inicio del protocolo de Control de Daños. (1C)

En el estudio PROPPR, se analizaron 680 y se compararon dos grupos de reanimación con estrategias de transfusión 1:1:1 y 1:1:2, no se encontraron diferencias en mortalidad a 24hrs y 30 días. En el grupo de protocolo 1:1:1 se experimentaron menos muertes debido a sangrado posterior a la cirugía de CD en las primeras 24hrs. Los estudios posteriores y revisiones sistemáticas como Muirhead - Weiss y Godier solo confirman que esta cifra es adecuada en protocolos de sangrado masivo. (19)

**Recomendación 34.** Se recomienda el tratamiento temprano de deficiencias de factores de coagulación, en base a medidas de laboratorio o TEG. Los factores de la coagulación pueden ser administrados por medio de concentrados, crioprecipitados o plasma dependiendo del tipo de sangrado, deficiencia o los recursos disponibles. (1B)

Durante una hemorragia masiva, se pierden células rojas, plasma y fibrinógeno, La reposición de PG pronta asegura cifras de hematocrito que permitan una oxigenación sostenida, sin embargo, existen productos y factores de la coagulación como son el fibrinógeno y las plaquetas que se van consumiendo. El objetivo de una transfusión 1:1:1 es substituir no solo Hb, si no otros factores como: el factor VII, VIII, fibrinógeno y factor de von Willebrand que se encuentran en los crioprecipitados y plasma fresco congelado. Existen además complejos protrombónicos que se pueden utilizar en sustitución de los factores perdidos. (54)

Cohen et al. en un estudio derivado del estudio PROMMTT, encontró que la coagulopatía asociada a choque hipovolémico crea una depleción de factores de la coagulación, tales como factor I, II, V, VII, VIII, IX y X, principalmente debido a la activación de la proteína C reactiva. Estos hallazgos han sido relacionados con un incremento en la mortalidad a 24hrs. Se recomienda un seguimiento de los factores de coagulación por medio de pruebas que puedan mostrar las deficiencias en la coagulación. Sin embargo, queda por demostrar la validez de las pruebas de tromboelastografía debido a que Campbell et al. indicaron posibles alteraciones en el resultado del TEG en la coagulopatía aguda. (65)

El Complejo Protrombínico incluye los factores de coagulación II, VII, IX y X, no incluye fibrinógeno ni factor V como reemplazo. Por lo que se sugiere llevar un control con métodos POC del estado de coagulación en trauma o en cirugía. Se sugiere utilizar los diferentes recursos según el estado de coagulación del paciente: plasma, fibrinógeno, complejo protrombínico, Factor XIII. (66)

El suplemento del FXIII fue probado en 22 pacientes en cirugía electiva, la dosis fue 30U/Kg contra placebo, el estudio confirmó que el factor mantenía la firmeza del coagulo usando métodos viscoelásticos; pero no mejoró las cifras de requerimientos de paquetes globulares con respecto al grupo control.(67)

**Recomendación 35.** Se recomienda que la transfusión de PFC sea evitada cuando no exista un sangrado continuo ó SM. (1B)

**Recomendación 36.** Se recomienda que el uso de PFC sea evitado para el tratamiento de hipofibrinogenemia. (1C)

Se recomienda la administración de Plasma Fresco Congelado en pacientes con concentraciones de fibrinógeno inferiores a 1.5 g /dL ó estado de hipofibrinogenemia. Sin embargo, no hay evidencia que indique el comportamiento profiláctico de transfusión de plasma previo a cirugía. La dosis recomendada perioperatoria que se recomienda es: 25– 50 mg/kg. (53)

**Recomendación 37.** Se recomienda que la cuenta de plaquetas este siempre por encima de  $50 \times 10^9/L$ , para cualquier procedimiento quirúrgico. (1C)

**Recomendación 38.** Se sugiere el mantenimiento de cuenta plaquetaria, por encima de  $100 \times 10^9/L$  en pacientes con SM. (2C)

**Recomendación 39.** Se sugiere en el caso de una cuenta plaquetaria inferior a  $50 \times 10^9/L$ , la administración de una aféresis plaquetaria o 4- 8 unidades individuales, antes de cualquier procedimiento quirúrgico. (2C)

Una aferesis plaquetaria (6 unidades) se aconseja ser administrados con 6 PG y 6 PFC, lo que aumentara de  $30- 60 \times 10^9$  el conteo plaquetario. (55)

Las cifras aceptadas para la transfusión de plaquetas durante un protocolo de resucitación son: plaquetopenia menor de  $50 \times 10^9 /L$  para un procedimiento quirúrgico o plaquetas inferiores a  $100 \times 10^9 /L$  en un sangrado masivo. (68)

Un estudio con 17 ensayos clínicos aleatorizados examino el papel profiláctico de la transfusión plaquetaria, indica que si reduce los rangos de sangrado significativamente; pero no de mortalidad. En pacientes sometidos a cirugía con patologías hematológicas malignas, el umbral de transfusión se estableció en  $10 -20 \times 10^9 /L$  plaquetas. Con respecto a la Vía Aérea y trombocitopenias severas, en un estudio con 166 pacientes con trombocitopenia de  $30 \times 10^9 /L$  plaquetas sometidos a manipulación de la vía aérea solo reporto 1 caso de epistaxis no continua. Por lo que Nagrebetsky et al. proponen cambiar los umbrales de transfusión para cirugía electiva de  $50$  a  $20 \times 10^9 /L$  de cuenta plaquetaria. En un estudio retrospectivo de 150 pacientes trombocitopénicos sometidos a broncoscopia solo uno presento sangrado al momento de la succión continua. Un subgrupo de pacientes con cuenta plaquetaria de  $30 \times 10^9 /L$ , no demostraron episodios de sangrado significativo. (69)

**Recomendación 40.** Se recomienda la administración de vasopresor junto con la administración de fluidos en presencia de una hipotensión no controlada y que pueda no ser compatible con la vida.(1C)

El objetivo del uso de vasopresores en sangrado masivo puede ayudar a obtener un relativo equilibrio hemodinámico junto con la reanimación. En la hipotensión permitida con una PS inferior a 90mmHg, los vasopresores permitirán una adecuada presión de perfusión. (70)

La Norepinefrina es un vasopresor importante por sus efectos en los receptores alfa-adrenérgicos, es usada por lo general en pacientes en choque séptico, y tiene acción arterio-venosa. (71)

Un estudio doble ciego aleatorizado probó la seguridad de la Vasopresina en bolos 4 IU e infusión de 2.4 IU/h por 5 h. El grupo tratado con vasopresina redujo sus requerimientos menores de cristaloides ó hemoderivados que el grupo control ( $p = 0.04$ ). (72)

**Recomendación 41.** Se recomiendan el uso de agentes inotrópicos en caso de disfunción miocárdica. (1C)

En el caso de pacientes cardiopatas que van a cirugía electiva, con riesgo cardiovascular alto se sugiere mejorar las condiciones generales. La función cardiaca se ve afectada por el tipo de cirugía (urgencia ó emergencia, el tiempo quirúrgico, y/ ó principalmente por el sangrado. La presencia de disfunción miocárdica requiere de uso de inotrópico como dobutamina ó epinefrina. Puede sospecharse, la disfunción miocárdica cuando hay poca respuesta a fluidos o vasopresor. (73)

**Recomendación 42.** Se recomienda el uso de Ácido Tranexámico (TAX) en pacientes con probabilidades de SM según la valoración preoperatoria ó en SM. En el caso de SM la administración lo más pronto que se pueda a la detección y hasta 3hrs, con una dosis de carga de 1gr en 10min y otra infusión de 1gr para 8hrs. (1A)

El TAX disminuye el número de transfusiones y de pérdidas sanguíneas con o sin Epinefrina como adyuvante. En pacientes sometidos a Artroplastia Total de Cadera en un estudio llevado en 703 pacientes, (RR = 0.57, 95% CI 0.38-0.86,  $P = 0.006$ ) disminuyó perdidas y requerimientos de transfusión. (74)

En un ensayo clínico aleatorizado en 204 pacientes sometidos a procedimiento de HIPEC por patología maligna se demostró la disminución de requerimientos de transfusión transoperatoria asociada al uso de TAX, de 4.2- 1.8 unidades, y de 6. 0.2 unidades. (75)

**Recomendación 43.** Se recomienda la administración de TAX 15mg/kg (ó 1gr) IV y el uso de complejo protrombínico (25-50 U/kg) si el SM amenaza la vida y no hay antídotos específicos disponibles para agentes anticoagulantes orales. (2C)

Tornkvist M et al., hacen una revisión sistematizada que involucra a 4783 pacientes tratados con anticoagulantes orales y dependientes de Vitamina K. Se midió la eficacia de la reversión por medio del INR inferior a 1.5. Se trataron con Plasmas Frescos Congelados (PFC) y con Complejo Protrombínico, el tromboembolismo ocurrió en 4.5% en los pacientes tratados con PFC contra 1.6% en los pacientes con CP. (76)

El Consejo Australiano recomienda en el caso de pacientes con uso de DOAC y necesidad de cirugía urgente que puede ser aplazada hasta 12hrs, la hemodiálisis como medida de reversión de estos agentes, principalmente para Dabigatrán y si no se cuenta con Idarizucimab. La hemodiálisis disminuirá hasta un 60% la actividad del fármaco. En el caso de cirugía de Emergencia este mismo Consejo evaluo el uso de Complejo Protrombínico 25-50 U/kg + TAX 15-30mg/kg. Sobre todo en pacientes que presenten sangrado masivo. (77)

**Recomendación 44.** Se recomienda ácido tranexámico para el tratamiento de la fibrinólisis medida por métodos viscoelásticos, y como conducta profiláctica en cirugías con alto riesgo de sangrado ó en pacientes con uso de Agentes Antiplaquetarios. (1C)

Tanto Zhang P y Wang como Liu utilizaron el TAX IV en cirugías de artroplastia de rodilla, cadera y fractura de fémur. En los estudios mencionados, el TAX se administró previo procedimiento y mostró una reducción en el uso de paquetes globulares ( [RD] = -0.172, P = 0.000), aunque menor disminución en las cifras de hemoglobina posteriores a procedimiento quirúrgico. (78)

El Consenso Francés para la hemostasia perioperatoria recomienda en pacientes con uso de antiplaquetarios o no el TAX es recomendado en caso de procedimiento donde se prevean sangrado masivo. (52)

**Recomendación 45.** Se recomienda, en caso de usar una estrategia de sustitución con Factores de la Coagulación (FC) y/o Complejos Protrombínicos, sea guiada por medio de cifras de laboratorio o métodos viscoelásticos (TEG). (1C)

En pacientes con riesgo de coagulopatía por sangrado masivo, SteinP et al. realizó un estudio de cohortes, mostró que el número de hemoderivados transfundidos en una reanimación guiada por metas por medio de Tromboelastografía redujo en un 50% (3.6 vs 7.5 %) el uso de Paquetes Globulares. Lo mismo pasó en la administración de agentes de la coagulación, por lo que se recomienda, una reanimación guiada por medios viscoelásticos y /o de laboratorio (TP, TTP, Fibrinógeno). (79)

**Recomendación 46.** No se recomienda utilizar el factor VII de coagulación recombinante activado (rFVIIa), como primera línea de tratamiento. (1B)

Se desaconseja el uso de factor VII porque no se ha probado una eficacia en la reversión de DOAC, sin embargo, su acción trombogénica es alta. (80)

Un estudio de cohortes que involucró pacientes en sangrado masivo comparó la administración de rFVIIa contra placebo. El resultado fue un incremento de eventos tromboembólicos especialmente en población geriátrica. La efectividad para la hemostasia en pacientes con: hemorragia intracraneal, en trasplante hepático, en cirugía hepatobiliar, en pacientes con patología hepática de base no quedó demostrada y es asociada a alta probabilidad de eventos tromboembólicos. (40)

**Recomendación 47.** Se recomienda revertir los efectos de agentes antitrombóticos en pacientes con sangrado activo. (1C)

Bar-Natan M, Hymes KB indican que en cirugía neurológica con sangrado severo y en cirugía de urgencia el uso de agentes antitrombóticos se recomienda, ya que se alcanza la reversión de esos agentes. (35)

**Recomendación 48.** En pacientes tratados con agentes inhibidores de Factor X (rivaroxabán, apixabán) y /o inhibidor de Trombina (dabigatrán), se recomienda la administración de concentrados protrombínicos a una dosis inicial de 25 -50 IU / /kg , preferirlo antes de la transfusión por plasma durante el SM. Considerar transfusión de plasma si no se detiene el sangrado. (1B)

Recomendación 49. Se sugiere en SM en pacientes tratados con Dabigatrán considerar el uso del antídoto (Idarucizumab). (2A)

En las diferentes pruebas de laboratorio para los DOAC Dabigatrán presenta un TP y TTP prolongado, Rivaroxabán un TP prolongado y Apixabán se detecta solo con niveles de factor Xa. En el caso de cirugías urgentes ó que puedan ser postergadas hasta 12hrs en pacientes con uso de Dabigatrán se puede considerar la hemodiálisis. En cirugías de emergencia la reversión de estos agentes se recomienda por medio de Complejo Protrombínico 25-50 IU/kg, + ácido Tranexámico 15-30 mg/kg. (81)

Los datos del registro Dresden DOAC se analizaron, y se encontró que de 1776 pacientes en uso de DOAC, los casos que se consideraron con necesidad de revertir se les administro Complejo Protrombínico, la dosis fue 18-47UI/kg. De estos la hemorragia se estabilizó en 5/6 de la población, el sexto restante fue por que recibió la dosis mas baja. Se estableció por lo tanto la dosis de reversión es 25–50 IU/kg. (82)

El Grupo de Trabajo Frances en Hemostasia Perioperatoria (GIHP) condujo un estudio multicentrico en 732 pacientes con sangrado severo. Se tomo que 208/732 (28%) y 73/732 (10%) recibieron 4F-PCC (either Confidex®/Beriplex®, Octaplex® or Kanokad®) En 44% y 37% de aquellos que recibieron este agente la hemostasia fue cuasitotal. (52)

RE-VERSE AD fue un estudio de cohortes que incluía 503 pacientes con sangrado masivo los cuales requirieron intervención quirúrgica inmediata. Aquellos pacientes a los que se les administro el agente Idarucizumab normalizaron su TP de manera total. Actualmente es el único agente con aprobación de la FDA como reversor de Dabigatrán. (83)

**Recomendación 50.** Se recomienda revertir los anticoagulantes orales de factores dependientes de Vitamina K, en un sangrado activo con el uso de complejo protrombínico 5mg IV y/ó + Vit K 5-10mg IV fitometadiona. (1A)

El Consenso Australiano en el uso warfarina indica que la Vitamin K<sub>1</sub> es su agente reversor, se acepta la vía oral pero es recomendable administrarla IV. Para mayor efecto se prefiere el uso de Complejo Protrombínico sobre el Plasma Fresco, pero para mantener el efecto es necesario combinarlo con Vitamin K. (84)

**Recomendación 51.** Se sugiere tratamiento con concentrados plaquetarios en un paciente con sangrado activo y que se haya documentado el uso de agentes antiplaquetarios. (2C)

Un estudio en pacientes con trauma severo revelo un incremento en la mortalidad en pacientes con plaquetas con hipofunción (20 vs 2.1%). Por lo que es necesario corregir esa cifra y aumentar por transfusión la eficacia plaquetaria. (85)

Sharma, en un metanálisis que junto 30 estudios observacionales sometidos en cirugía cardiaca concluyeron que en un algoritmo que incluya un método de diagnóstico función plaquetaria, y que administrar plaquetas debido a disfunción de las mismas, reduce el sangrado y los requerimientos de paquetes globulares. (86)

**Recomendación 52.** Se sugiere para pacientes con claro sangrado transoperatorio relacionado a la aspirina una transfusión plaquetaria (dosis: 0.7 × 10<sup>11</sup> por cada 10 kg de peso paciente), lo mismo para clopidogrel. (2C)

Existen diferencias en la reversión de agentes antiplaquetarios es decir entre la Aspirina y tienopirindinas por medio de la transfusión plaquetaria. Estudios In vitro y en pacientes mostraron

un mayor requerimiento de unidades plaquetarias para conseguir neutralizar el efecto de Prasugrel y clopidogrel. Se recomienda una dosis de 0.5 to 0.7 x10<sup>11</sup> por cada 10 kg (1 unidad).

(87) El tiempo de neutralización de cada agente es necesario tenerlo en cuenta: Aspirina es 2hrs, Prasugrel y clopidogrel 6hrs para su reversión total. (88)

**Recomendación 53.** Se recomienda en caso de SM, el paciente con enfermedad VW se deberá tratar con plasma y factores de la coagulación según protocolo de reanimación. (2C)

**Recomendación 54.** Se sugiere la administración de desmopresina (0.3 µg/kg) en pacientes con fármacos antiplaquetarios o enfermedad de Von Willebrand. (2C)

Por otro lado, se ha comentado sobre el uso de Desmopresina como agente reversor, debido a que se usa principalmente en enfermedad de von Willebrand (0.3 µg/kg). Algunos estudios sugieren cierta eficacia con el uso de agentes antiplaquetarios en cirugías de urgencias. Sin embargo, su eficacia no ha sido probada ni su seguridad. (53)

**Recomendación 55.** Se recomienda como práctica de rutina, incluir pruebas continuas de hemostasia, utilizando: pruebas tradicionales de laboratorio (PT, cuenta de plaquetas y fibrinógeno por método de Clauss); o pruebas POC Por medio de métodos viscoelásticos (TEG) e INR. (1C)

En sangrado masivo un modelo de coagulopatía mostró que en acidemia pH 7.1, el fibrinógeno tiene actividad nula, la cuenta plaquetaria tiene una actividad por debajo de 34% y la generación de trombina por debajo se encuentra por debajo de 51%. Este estado correlaciona con prolongación de las pruebas de coagulación TP, TTP y ACT, además de que las pruebas viscoelásticas TEG, muestran un ángulo y una amplitud máxima disminuidos. En un estudio retrospectivo de 38520 pacientes en sangrado masivo, la mortalidad incremento con la coagulopatía y la hipotermia (razón de momios, 3.03; 95% CI, 2.62-3.51). Lo que hace evidente la necesidad de tomas seriadas de las pruebas de coagulación y factores, para poder sistematizar el tratamiento y evitar la coagulopatía. (55)

**Recomendación 56.** Se recomienda el tratamiento con fibrinógeno o crioprecipitados si el SM es por hipofibrinogenemia (menos de 1.5g/L, diagnosticado por métodos viscoelásticos, TEG ó Método de Clauss). (1C)

En un ensayo clínico, se encontró que para cirugía de trasplante de Hígado los niveles de fibrinógeno en plasma eran mayores cuando fueron medidos por medio del TEG que al ser medidos por método de Clauss, se vuelve menor esta brecha cuando la medida de fibrinógeno es menor que 1 g/L. (89) En un estudio en 27 pacientes con hipofibrinogenemia se compararon las medidas de fibrinógeno por dos métodos diferentes: el Método de Clauss y el TP correlacionado con antígeno de fibrinógeno. El método de Clauss correlacionó de manera adecuada con los parámetros de coagulación TT (pb0.002) ó TTP (pb0.02). (90)

**Recomendación 57.** Se sugiere un suplemento inicial de fibrinógeno 3-4g. Esto es equivalente a 15-20 unidades individuales de crioprecipitados. Dosis subsecuentes deberían ser guiadas por Tromboelastografía y/o medición de niveles de fibrinógeno. (2C)

El uso de métodos viscoelásticos es esencial en el periodo de reanimación, debido a que usualmente la firmeza del coagulo disminuye en respuesta a los fluidos administrados porque favorece la hiperfibrinólisis. El fibrinógeno es uno de los principales factores de la coagulación en agotarse por lo tanto disminuye la capacidad de agregación plaquetaria. Las guías europeas sugieren detección temprana de hiperfibrinólisis y por lo tanto reposición temprana de fibrinógeno, para mantener concentraciones mayores a 1.5-2 g/L, durante el SM. (91)

Varios estudios retrospectivos mostraron que la administración de fibrinógeno y crioprecipitados puede revertir la coagulopatía, monitorizados por medio de métodos viscoelásticos. El nivel de fibrinógeno es un predictor independiente de mortalidad a 24hrs y 28 días ( $P < 0.001$ ). Por lo que se sugiere un suplemento inicial de fibrinógeno 3-4g, en SM. (92)

**Recomendación 58.** Se recomienda el uso de pruebas de coagulación lo más cercanas a la detección de SM. (1C)

El objetivo principal es monitorizar el estado de la coagulación, así como la perfusión tisular sistemáticamente. (93)

Recomienda que en presencia de un sangrado masivo se documenten pruebas de coagulación (TP, TTP, INR y cuenta de plaquetas), al inicio del sangrado. (94)

**Recomendación 59.** Se recomienda en una reanimación basada en Protocolo 1:1:1, por coagulopatía, que esta reanimación sea guiada por monitoreo con estándares de laboratorio (PT, TTP >1.5 a lo normal) o Métodos viscoelásticos (TEG). (1C)

**Recomendación 60.** La reanimación por POC con TEG de factores de la coagulación (fibrinógeno y concentrados) puede reducir costos asociados a transfusión en cirugías como trasplante hepático o de alto riesgo de sangrado. (1C)

Beckett comparó varios métodos para detectar la actividad del fibrinógeno durante el sangrado masivo, encontró que los valores de métodos viscoelásticos (TEG y ROTEM) tuvieron una correlación fuerte con la firmeza y la amplitud del coagulo, . ROTEM obtuvo una mayor correlación con el método de Clauss ( $\rho=0.87$  vs.  $0.75$ ). Clínicamente la Amplitud del coágulo del TEG y MCF del ROTEM ambas medidas mostraron una correlación adecuada con el requerimiento de plasma, ambos predijeron de manera adecuada la hipofibrinogenemia (fibrinógeno  $< 1$  g/L). Así mismo se obtuvieron medidas adecuadas de cambios (alargamiento) en el tiempo de coagulación y la lisis de este en pacientes en tratamiento con fibrinógeno. (95)

En 17 estudios que involucraron 1493 pacientes, sometidos a cirugías de alto riesgo de sangrado, el uso de tromboelastografía se utilizó para medir la tendencia de la coagulación durante la reposición de hemoderivados, se obtuvo una reducción en el uso de Paquetes globulares (RR (95% CI) 0.86 (0.79–0.94); I<sup>2</sup> = 0%, 10 ensayos, 832 participantes), plasma fresco congelado (RR (95% CI) 0.57 (0.33–0.96); I<sup>2</sup> = 86%, 10 ensayos, 832 participantes) y plaquetas (RR (95% CI) 0.73 (0.60–0.88); I<sup>2</sup> = 0%, 10 estudios, 832 participantes). (96)

**Recomendación 61.** Se recomienda un examen de laboratorio de pruebas de coagulación, si se sospecha de uso de agentes anticoagulantes. (1C)

No se encuentra un uso directo de los métodos viscoelásticos y las pruebas de anticoagulación, sin embargo, si hay relación con las pruebas de TP para los inhibidores de antitrombina, de TP y TTP para los inhibidores anticoagulantes del Factor Xa. En el caso de los anticoagulantes orales antagonistas de vitamina K se recomienda más su vigilancia por medio del INR. (97)

**Recomendación 62.** Se recomienda el uso de POC como prueba para la función plaquetaria junto con pruebas tradicionales para monitorización de pacientes en SM y con sospecha de disfunción plaquetaria. (2C)

Los métodos viscoelásticos no son capaces de distinguir entre tipos de anticoagulantes orales, entre la mala producción de factores de la coagulación o uso de agentes modificadores. Sin embargo, estos métodos permiten entender si existe algún problema de formación del coágulo o de lisis del mismo. La amplitud máxima está relacionada con la actividad del fibrinógeno y de las plaquetas. (98)

**Recomendación 63.** Se recomienda que las medidas de resucitación continúen con una estrategia “guiada por metas” sea por pruebas de laboratorio de coagulación y en el INCMNSZ por medio del TEG. (1B)

El Concepto de Copenhague propone un abordaje que se basa entre una reanimación con volúmenes fijos y una reanimación guiada por metas. Inicialmente los productos son transfundidos de manera 1:1:1. La prueba de viscoelasticidad se toma una vez adoptado el protocolo 1:1:1. Ya que se tienen los resultados de la formación del coágulo, terapia de reanimación se ajusta a metas propias de la necesidad del paciente. (99)

Nardi et al. en un estudio multicéntrico italiano se mostró el impacto de un protocolo temprano de soporte a la coagulación. En este protocolo la coagulación es monitorizada por medio de pruebas viscoelásticas. El tratamiento inicial, es compatible con el concepto de Copenhague, se basa en identificar signos clínicos de choque y en los resultados de análisis gasométrico. De acuerdo con el nuevo protocolo, los pacientes en choque reciben un estándar de 2gr de concentrado de fibrinógeno. La comparación de la sangre o paquetes globulares consumidos, mortalidad y costos fueron comparados antes y después del inicio del protocolo, lo que se encontró fue una reducción en la transfusión de plasma y plaquetas ( $P < 0.05$ ) además se observó una disminución en el uso de Paquetes Globulares, y en la mortalidad. (100)

**Recomendación 64.** Se recomienda evitar la hipoxemia. (1A)

**Recomendación 65.** Se recomienda una normoventilación, o en dado caso una ventilación que ayude a compensar estados de acidosis. (1B)

Chun Dk et al., indica en un metaanálisis que involucró a 25 estudios clínicos aleatorizados, con 16037 pacientes graves con sepsis, infarto al miocardio, enfermedad vascular cerebral, que fueron sometidos a cirugía de urgencia. Se compararon una estrategia conservadora de oxigenación contra una estrategia liberal. Se concluyó que una oxigenación superior a 94-96% es deletérea con un impacto en la mortalidad a 30 días (RR 1.14, 95% CI 1.01-1.29,  $I^2=0\%$ ). (101)

Con respecto a la ventilación mecánica el uso de  $FiO_2$  con objetivos de saturación de 88–92% comparados con  $FiO_2 > 95\%$  no influyeron de manera negativa en la supervivencia de los pacientes. (102)

La ventilación con volúmenes tidales bajos y PEEP se recomienda durante cirugías, principalmente en cirugías que están en riesgo de desarrollar SIRA. (103)

**Recomendación 66.** Se recomienda el seguimiento de parámetros del Hematocrito/ Hemoglobina, lactato sérico, y déficit de base durante el SM, de manera a monitorizar perfusión tisular, oxigenación tisular y la velocidad de pérdida sanguínea. Este seguimiento puede ser complementado con Variabilidad de Presión de Pulso, PVI y oxigenación central. (1C)

Las pruebas dinámicas que permiten medir los cambios en la curva de pulso, han proliferado recientemente. La variación de presión de pulso VPP y la variación de la presión sistólica SVV se derivan del análisis de la curva de presión arterial, una usa el perímetro de la arteria medida, para trazar la curva derivada de la presión arterial comparada con el volumen latido.

Shin *et al.* investigaron 33 trasplantes hepáticos durante la fase anhepática para determinar el poder predictivo de la PVC, PAOP y SVV. Con un valor de corte de 8% y una sensibilidad del 89% mas una especificidad del 80% , el Área bajo la curva fue 0.894 del SVV comparada con 0.57(PVC) Y 0.6 (PAOP). El autor indica que puede ser una medida adoptable para medir la reanimación y como media indirecta del gasto cardiaco.

El monitoreo hemodinámico del gasto cardiaco y el volumen latido puede ser extrapolado de pacientes con traumatismo a pacientes programados para cirugía electiva y podría proveer de medidas objetivas para mejor manejo de los vasopresores. (104)

**Recomendación 67.** Se recomienda la hipotensión permisiva con el objetivo de mantener la Presión Sistólica (PS) en un rango de 80- 90 mmHg y la Presión Arterial Media (PAM) en un rango de 50-60mmHg hasta la comprobación de que el sangrado haya sido detenido mientras la cirugía no sea neurológica. (1C)

Durante la hemorragia masiva en modelos animales y algunos estudios prospectivos en humanos han demostrado que controlar el sangrado aumenta la supervivencia esto se logra por medio de una transfusión guiada por metas y una hipotensión controlada. El límite bajo para la hipotensión “controlada” aún se encuentra en debate. Para cirugías de trauma y neurocirugía de columna se recomienda una presión sistólica. (52)

En cirugías de control de daños como laparotomía y toracotomía un estudio manejó Presiones Arteriales Medias de 50 mm Hg vs 65mmHg no se encontró una estadística significativa entre el riesgo de complicaciones como lesión renal, infarto o evento cerebral vascular entre la presión media mas baja comparada contra la presión media alta [65.5 (11.6) vs 69.1 (13.8),  $p = 0.07$ ]. Por lo que en un sangrado masivo una MAP controlada de 50mmHg puede ser adoptada durante el transquirúrgico. (105)

**Recomendación 68.** Se recomienda medidas de calor con el objetivo de mantener la normo termia en pacientes con SM de manera a optimizar la coagulación. (1C)

La hipotermia altera la función plaquetaria e impide la función de coagulación 10% por cada grado que disminuya, favorece la fibrinólisis. (106)

La hipotermia favorece la morbi-mortalidad en un 80% en pacientes en sangrado activo, así como mayores requerimientos de hemoderivados. Como se vio en un estudio de 604 pacientes en sangrado masivo [OR 1.87; 95% CI 1.18–3.0; p = 0.007]. (107)

**Recomendación 69.** Se recomienda en una cirugía de resección hepática los siguientes umbrales:

- mantener cuenta plaquetaria  $> 50 \times 10^9/l$ ;
- mantener niveles de fibrinógeno  $> 1.5 \text{ g/l}$  o al menos  $> 1 \text{ g/l}$ ;
- mantener el tiempo de protrombina TP  $> 50\%$ ;
- cifra de hemoglobina para el inicio de transfusión  $7 \text{ g/dl}$ , mantener valores de hemoglobina entre  $7 \text{ and } 9 \text{ g/dl}$ ;
- uso de terapia antifibrinolítica (ácido tranexámico) cuando la hiperfibrinólisis es sospechada o probada. (2A) (108)

**Recomendación 70.** Se recomienda una PVC baja con una conducta restrictiva de fluidos durante cirugía hepática. (1B)

El uso de una estrategia de reposición de volumen liberal en un paciente cirrótico podría tener consecuencias inadecuadas. Una reposición agresiva puede quedarse estancada en el lecho esplácnico con una mejoría mínima en el gasto cardiaco. La dilución de los factores de la coagulación particularmente los coloides, pueden llevar a disminución en la formación del coagulo. La reducción en la PVC y de ahí de la presión en la vena porta puede reducir la dilatación de los vasos colaterales y de ahí minimizar el sangrado venoso quirúrgico. La PVC permite llevar a cabo métodos de restricción de volumen, flebotomía, uso de diuréticos como el manitol, volúmenes tidales bajos y evitar altos PEEP. (109)

El volumen restrictivo medido por PVC en las cirugías de resección hepática, Cochrane no encontró una asociación en la reducción en la transfusión (RRR = 0.72; 95%CI: 0.45 to 1.14), sin embargo, Massicotte et al, reportaron mayor estabilidad hemodinámica y mejor pronóstico en las cirugías de resección hepática. Porque mantener un PVC restringida permite mantener mejores concentraciones de factores de la coagulación. (110)

**Recomendación 71.** Se recomienda la monitorización de calcio ionizado y mantener los niveles en un rango normal durante SM. (1C)

**Recomendación 72.** Se sugiere la administración de cloruro Calcio para corregir la hipocalcemia. El objetivo debe ser la normocalcemia ( $>0.9 \text{ mmol /l}$ ). (1B)

La concentración normal de calcio ionizado debe encontrarse en el rango de  $1.1\text{--}1.3 \text{ mmol/L}$ , este electrólito esta influido por el Ph, un 0.1 unidad incrementa cuando el pH disminuye aproximadamente  $0.05 \text{ mmol/L}$ . El calcio ionizado permite la estabilización y polimerización de la fibrina y por lo tanto una disminución de este electrolito tiene un impacto en la formación del coagulo. (111)

La contractilidad del Corazón también se ve disminuida en concentraciones plasmáticas bajas de calcio ionizado. La transfusión masiva disminuye la concentración plasmática de este por la cantidad de potasio en los paquetes globulares y se puede desarrollar una hipocalcemia ( $\text{Ca}^{2+} < 1.12$ ), asociada a acidosis y cuenta de plaquetas baja. (112)

En la transfusión masiva si los niveles de Calcio ionizado disminuyen a 0.8 mmol/L, se asocia a arritmias cardiacas. Por lo que se recomienda que los niveles de Calcio ionizado se mantengan en rangos normales. Para la corrección de la hipocalcemia se prefiere el cloruro de calcio al gluconato de calcio ya que el primero contiene 270mg por 10cc contra el gluconato de calcio que contiene 90mg de calcio por cada 10cc. (113)

**Recomendación 73.** Se recomienda la política de un donador único en transfusión de plasma de manera a prevenir la Lesión Aguda de Pulmón por Transfusión. (1C)

La lesión aguda pulmonar asociada a daño por transfusión (TRALI) ocurre en las primeras 6hrs de una transfusión de plasma que este en alguno de los hemoderivados transfundidos. El reporte SHOT 2014 reporto 2 muertes en 1681 pacientes y 7 casos de morbilidad. Hovaguimian indica que el plasma debe ser administrado en un esquema 1:2 ó 1:1 con respecto a los paquetes globulares. Las infusiones de plasma deben ser calentadas y administradas rápidamente después de filtrarse. Las complicaciones asociadas con la administración del plasma pueden ser la lesión pulmonar aguda, la sobrecarga cardiaca asociada a transfusión, sepsis e incompatibilidad ABO.

La organización para el uso de plasma ha implementado que los donadores sean hombres solamente, pues al parecer existe mayor patogénesis en los productos plasmáticos derivados de mujeres. Un metanálisis en 10 estudios de donadores masculinos de plasma 95- 100% reporto una reducción significativa del riesgo de TRALI. (114)

La clave de reducir la reacción de sobrecarga cardiaca asociada a transfusión es prevenir su recurrencia. Se debe identificar los factores de riesgo: edades extremas de la vida, sexo femenino, un balance positivo anterior a 24hrs, transfusión previa con disfunción del ventrículo izquierdo que lleva a una falla cardiaca congestiva. (115)

## **5. Evaluación los resultados, ¿es efectiva la herramienta?**

Analizar el impacto de la aplicación de la evidencia sobre el proceso y los resultados de la atención al paciente.

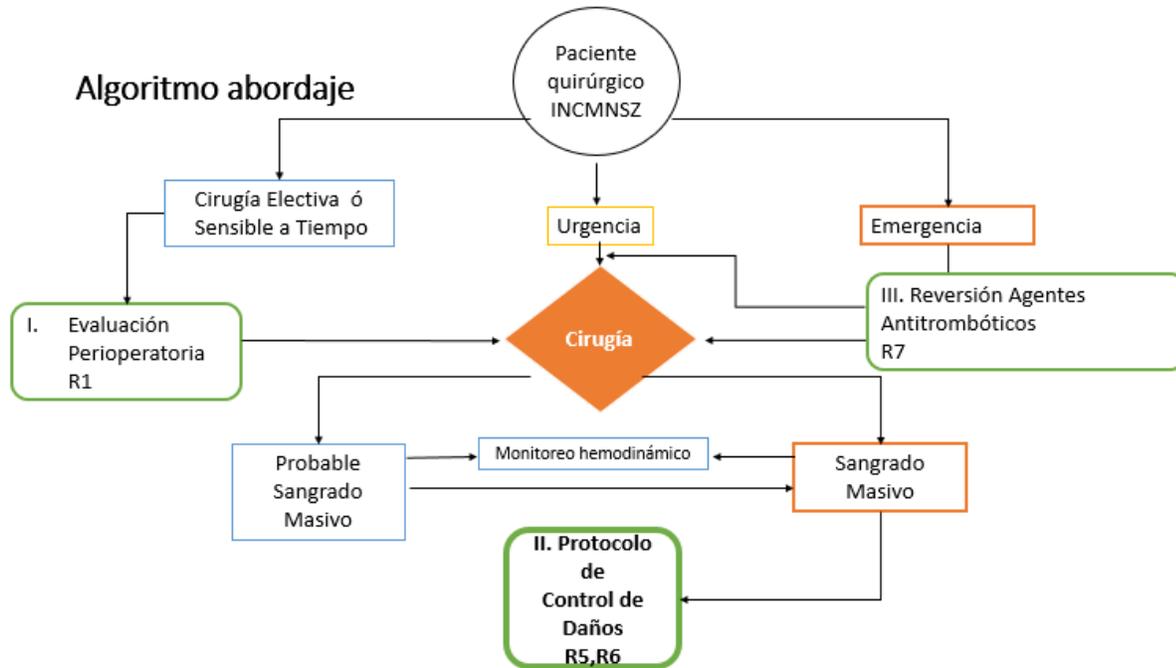
Impacto a futuro.

Se proponen:

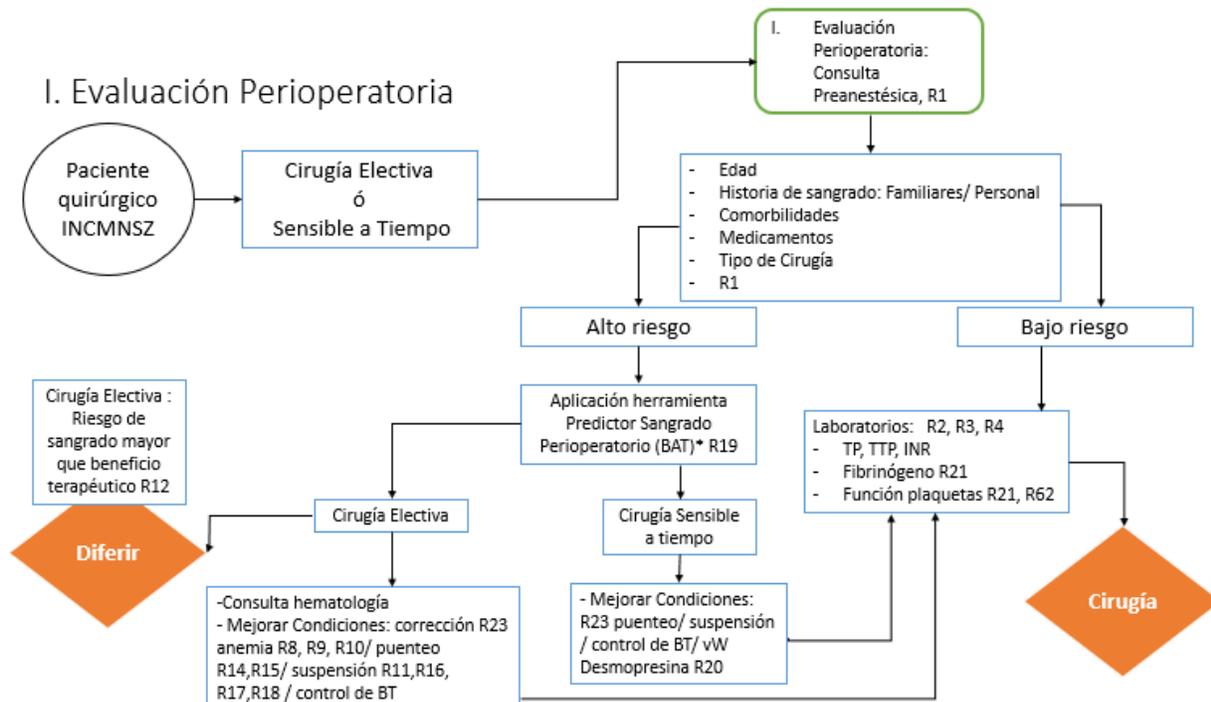
1. Validar los algoritmos en las cirugías dentro del INCMNSZ.
2. Validar por medio de ECA la Herramienta BAT, para cálculo de sangrado en la consulta preoperatoria.
3. Métodos de detección de factores de la coagulación en poblaciones con patologías hepáticas o renales

## Resultados

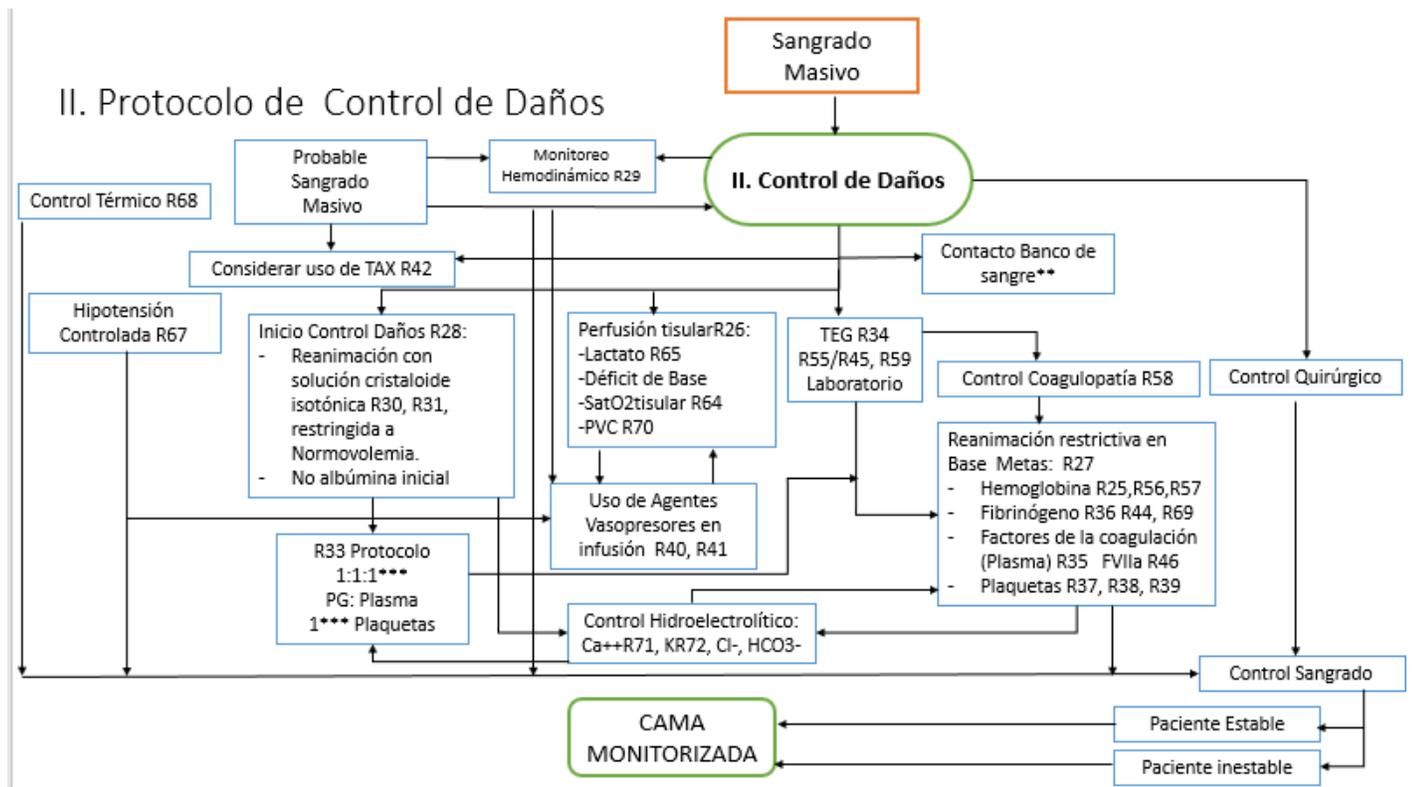
Algoritmos asociados a las recomendaciones antes descritas. R# corresponde a la numeración de cada una de las recomendaciones hechas y el número para consulta posterior por el usuario en caso de SM.



Algoritmo 1 . Abordaje del paciente. Imagen cortesía del Autor.

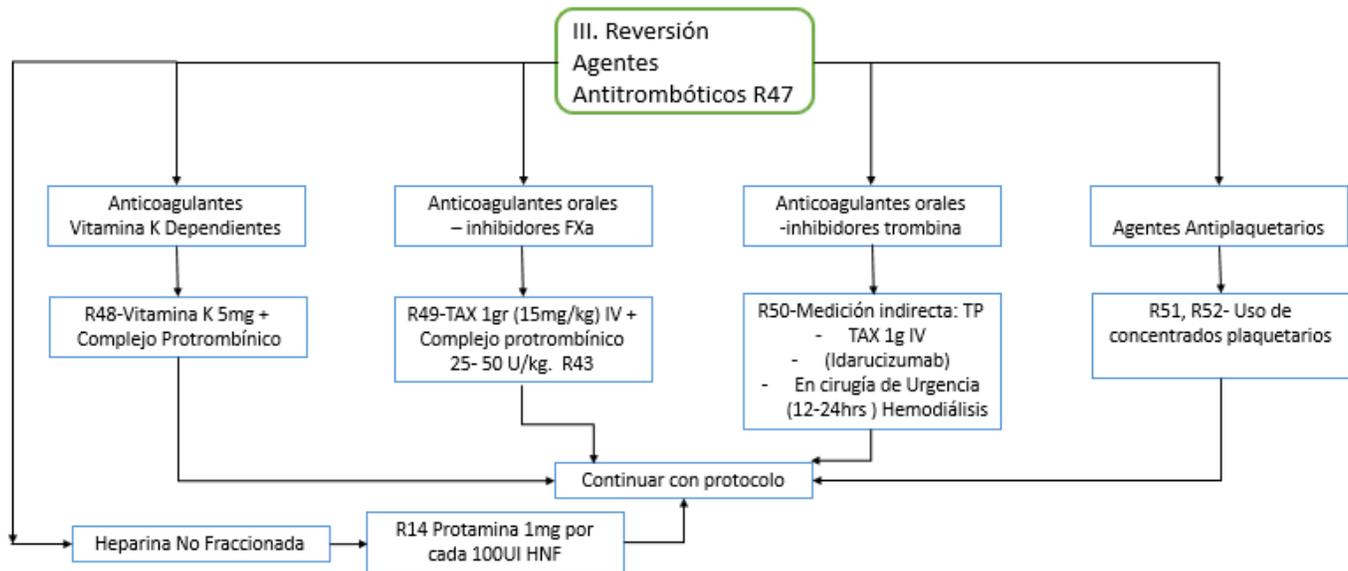


Algoritmo 2. Evaluación Perioperatoria. Imagen cortesía del Autor.



Algoritmo 3. Protocolo para Sangrado Masivo activo. Imagen cortesía del Autor.

## III. Reversión Agentes Anticoagulantes



Algoritmo 4. Reversión de Agentes Anticoagulantes. Imagen cortesía del Autor.

## VI. Conclusiones

1. ¿Cuál es la definición de sangrado masivo y cuáles son los criterios que definen el riesgo de sangrado masivo en consulta preanestésica?  
Existen varias definiciones de SM, la que se acepta como objetiva por el autor de esta guía es 150ml/min en 60min.  
Existen varios factores que definen como un procedimiento de riesgo de SM: con respecto al paciente, edad, historial de sangrado, comorbilidades y medicamentos. Con respecto al procedimiento la cirugía de alto riesgo de sangrado.
2. ¿Reanimación Balanceada ó con cristaloides, cuál es la opción adecuada?  
Queda restringido el uso de cristaloides con solución balanceada a mantener una normovolemia. Sin embargo, la base de la reanimación queda a cargo de los hemoderivados, que se deben infundir en 1:1 RBC y Plasma, mas plaquetas, teniendo una reanimación guiada por medidas de perfusión tisular y métodos que permitan un seguimiento inmediato de la coagulación.
3. ¿Qué medidas farmacológicas se pueden usar en caso de Sangrado Masivo?  
La meta es evitar a hipotensión no controlada por lo que se recomienda el apoyo vasopresor de a Norepinefrina y Adrenalina.  
De manera a controlar el sangrado se aconseja el uso de ácido tranexámico ó un agente protrombótico.  
En el caso de la reanimación guiada por metas se debe tener en cuenta el uso de fibrinógeno, Complejo Protrombínico y/o plaquetas según sea el estado de la coagulación del paciente.  
En el caso de medicación con Anticoagulantes, si son anti vitamina K se recomienda el uso de Complejo Protrombínico mas vitamina K. Si son anticoagulantes directos y/o agentes antiplaquetarios se recomienda el uso de aféresis plaquetarias. En el caso de hipofibrinogenemia el uso de fibrinógeno para mantener niveles adecuados.  
En caso de pacientes con defectos en la coagulación se debe evaluar el caso y evaluar la sustitución del factor correspondiente.  
Todo esto si en no se han podido suspender ó puentear los fármacos que el paciente toma por ser de urgencia la naturaleza del procedimiento.
4. ¿Por qué monitorizar por medio de fibrinógeno y método de Clauss?  
El SM involucra riesgo de hipofibrinogenemia por fibrinólisis, es recomendado mantener niveles de fibrinógeno por arriba de 2g/dL para evitar este estado. El método de Clauss es el método directo de medida de fibrinógeno y el PT es un método indirecto, según se cuente con los estudios, se recomienda monitorizar el nivel de fibrinógeno.
5. ¿Cuál es la ventaja de utilizar métodos Point-of- Care (POC) de viscoelastometría con respecto a los métodos convencionales como TP o Método de Clauss?
6. E tiempo que toma el resultado de ambas pruebas como el método de Clauss o PT es mayor al que se requiere para tener un monitoreo continuo o respuesta rápida durante un sangrado activo; por lo que se prefiere actualmente monitorizar el fibrinógeno por medio de métodos POC, Viscoelásticos. Por las características de la prueba, permite dar seguimiento no solo a los niveles y función del fibrinógeno, también a la función plaquetaria, además se documentan las deficiencias de factores de la coagulación. Por todas estas características el TEG es una herramienta que debe ser utilizada durante la reanimación guiada por metas en el SM.

7. ¿Qué intervenciones generales se deben llevar a cabo en un paciente con Sangrado Masivo?

El objetivo principal es evitar la triada de Acidosis, Hipotermia y Coagulopatía. Las intervenciones por lo tanto deben estar encaminadas hacia resolver o prevenir cualquiera de estos tres caminos. Primero se debe asegurar de usar métodos de control térmico externos para mantener la normotermia, durante y después del SM.

La hipotensión terapéutica con cifras de presión sistólica recomendadas entre 80-90mmHg durante el sangrado activo.

Mantener monitoreo de la Oxigenación tisular y adoptar un protocolo de Control de Daños, tanto quirúrgico como anestesiológico.

8. ¿Cuáles son las complicaciones de la transfusión masiva?

Existen 3 complicaciones principales posibles en una transfusión masiva. TRALI, que es una lesión pulmonar por leucocitos, principalmente por transfusión de plasma. Su riesgo se disminuye al restringir la transfusión utilizando TEG y una conducta guiada por metas. Además se recomienda sólo usar hemoderivados leucodepletados.

TACO ó Transfusion-associated circulatory overload, la sobre carga asociada a la transfusión donde se identifica edema pulmonar en las primeras 6hrs después de la transfusión, se puede restringir con métodos guiados por metas para lograr cifras de hemoglobina y perfusión tisular adecuados sin sobre pasar la normovolemia.

Por último, la intoxicación por citrato, esta se puede evitar dando seguimiento al equilibrio electrolítico durante la reanimación y sustituyendo el cloruro de calcio que corresponda.

## Apéndices

### Apéndice 1

Búsqueda en operador booleano, Términos generales y Términos MeSH

Pregunta PICO	Términos utilizados	Artículos encontrados y utilizados	Búsqueda MeSH
1	Surgery, anesthesia, Hemorrhage, bleeding, blood loss, humans. Perioperative, peri-operative, intraoperative, intra-operative, postoperative, post-operative, PACU. Consensus development conference, Blood Coagulation Disorders. Hip or knee, spinal surgery, liver, hepat, prostat, pancreat, Whipple, kidney transplant, renal transplant, variceal, peptic ulcer.	42 /13	((("anaesthesia"[All Fields] OR "anesthesia"[MeSH Terms] OR "anesthesia"[All Fields])) AND ("haemorrhage"[All Fields] OR "hemorrhage"[MeSH Terms] OR "hemorrhage"[All Fields])) AND ("hemorrhage"[MeSH Terms] OR "hemorrhage"[All Fields] OR ("blood"[All Fields] AND "loss"[All Fields])) OR "blood loss"[All Fields]) AND Perioperative[All Fields] AND intraoperative[All Fields]) AND ((Review[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND hasabstract[text] AND "2009/06/26"[PDat] : "2019/06/23"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])
1	Monitoring anticoagulant, DOACs, antiplatelet, Platelet Aggregation Inhibitors, antithrombin, anti factor Xa, platelet, Thrombin, factor Xa, inhibitor, rivaroxaban, apixaban.	8/ 6	((("anaesthesia"[All Fields] OR "anesthesia"[MeSH Terms] OR "anesthesia"[All Fields])) AND perioperative[All Fields] AND ("anticoagulants"[Pharmacological Action] OR "anticoagulants"[MeSH Terms] OR "anticoagulants"[All Fields] OR "anticoagulant"[All Fields]) AND ("rivaroxaban"[MeSH Terms] OR "rivaroxaban"[All Fields]) AND ("apixaban"[Supplementary Concept] OR "apixaban"[All Fields])) AND ((Review[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND hasabstract[text] AND "2014/06/25"[PDat] : "2019/06/23"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])
2	Fluid or volume, hypovolemia, crystalloid, colloid, hyperoncotic, hypertonic, albumin, dextran, starch hydroxyethylstarch, isotonic	544/ 124	((("blood transfusion"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "transfusion"[All Fields])) OR "blood transfusion"[All Fields] OR ("blood"[All Fields] AND "component"[All Fields] AND

	<p>saline, gelatin, anaemia, tissue oxygenation haemoglobin, viscosity, osmolarity. Functional capillary density, glycocalyx, fluid restriction, protocol based fluid.</p>		<p>"transfusion"[All Fields]) OR "blood component transfusion"[All Fields] OR "blood component transfusion"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "component"[All Fields] AND "transfusion"[All Fields])) AND ("blood transfusion"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "transfusion"[All Fields]) OR "blood transfusion"[All Fields]) AND ("haemorrhage"[All Fields] OR "hemorrhage"[MeSH Terms] OR "hemorrhage"[All Fields]) AND ("surgery"[Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "surgery"[All Fields] OR "general surgery"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "general surgery"[All Fields])) AND ((Review[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND hasabstract[text] AND "2014/06/25"[PDat] : "2019/06/23"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])</p>
2	<p>Blood component transfusion, blood transfusion, Hemorrhage. Plasma, Erythrocyte Transfusion, Platelet Transfusion, cryoprecipitate coagulum, hybrid shock, resuscitation.</p>	<p>29/20 110/21</p>	<p>((("resuscitation"[MeSH Terms] OR "resuscitation"[All Fields]) AND protocol[All Fields] AND ("hemorrhage"[MeSH Terms] OR "hemorrhage"[All Fields] OR ("blood"[All Fields] AND "loss"[All Fields]) OR "blood loss"[All Fields])) AND ((Review[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND hasabstract[text] AND "2014/06/25"[PDat] : "2019/06/23"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms]) (("blood transfusion"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "transfusion"[All Fields]) OR "blood transfusion"[All Fields] OR ("blood"[All Fields] AND "component"[All Fields] AND "transfusion"[All Fields]) OR "blood component transfusion"[All Fields] OR "blood component transfusion"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "component"[All Fields] AND</p>

			"transfusion"[All Fields]) AND ("haemorrhage"[All Fields] OR "hemorrhage"[MeSH Terms] OR "hemorrhage"[All Fields]) AND ("resuscitation"[MeSH Terms] OR "resuscitation"[All Fields]) AND ((Review[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND hasabstract[text] AND "2014/06/25"[PDat] : "2019/06/23"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])
3	Fibrinogen, Prothrombin, von Willebrand, protein C. Anti-fibrinolytic, tranexamic acid, aprotinin, aminocaproic acid, trasylol amicar, DDAVP or. Vasopressin, norepinephrine, prothrombin complex concentrates, recombinant FVIIa.	34/19	((("haemostasis"[All Fields] OR "hemostasis"[MeSH Terms] OR "hemostasis"[All Fields]) AND ("surgery"[Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR "surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "surgery"[All Fields] OR "general surgery"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "general surgery"[All Fields]) AND ("tranexamic acid"[MeSH Terms] OR ("tranexamic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "tranexamic acid"[All Fields])) AND ((Review[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND hasabstract[text] AND "2014/06/25"[PDat] : "2019/06/23"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])
3	Desmopressin or vitamin K or rFVIIa., Antifibrinolytic Agents, Tranexamic Acid, coagula, hemostasia	57/15	((("deamino arginine vasopressin"[MeSH Terms] OR ("deamino"[All Fields] AND "arginine"[All Fields] AND "vasopressin"[All Fields]) OR "deamino arginine vasopressin"[All Fields] OR "desmopressin"[All Fields]) AND ("vitamin k"[MeSH Terms] OR "vitamin k"[All Fields])) OR (("recombinant FVIIa"[Supplementary Concept] OR "recombinant FVIIa"[All Fields] OR "rfviiia"[All Fields]) AND ("antifibrinolytic agents"[Pharmacological Action] OR "antifibrinolytic agents"[MeSH Terms] OR "antifibrinolytic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antifibrinolytic agents"[All Fields]) AND ("tranexamic acid"[MeSH Terms] OR ("tranexamic"[All

			Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "tranexamic acid"[All Fields]) AND coagula[All Fields] AND hemostasia[All Fields]) AND ((Review[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND hasabstract[text] AND "2014/06/25"[PDat] : "2019/06/23"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms]) // ("deamino arginine vasopressin"[MeSH Terms] OR ("deamino"[All Fields] AND "arginine"[All Fields] AND "vasopressin"[All Fields]) OR "deamino arginine vasopressin"[All Fields] OR "desmopressin"[All Fields]) AND ("hemorrhage"[MeSH Terms] OR "hemorrhage"[All Fields] OR ("blood"[All Fields] AND "loss"[All Fields]) OR "blood loss"[All Fields])) AND ((Review[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND hasabstract[text] AND "2014/06/25"[PDat] : "2019/06/23"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])
4	Laboratory, platelet function, test parameters, fibrinogen, antifibrinolytic drug. Fibrinogen Clauss, Clauss Methode, PT-derived fibrinogen, Diagnosis, Dysfibrinogenemia. Fibrinogene concentrate, haemorrhage management, acoagulopathy.	5	(Clauss[All Fields] AND ("fibrinogen"[MeSH Terms] OR "fibrinogen"[All Fields]) AND ("haemorrhage"[All Fields] OR "hemorrhage"[MeSH Terms] OR "hemorrhage"[All Fields])) AND ((Review[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND hasabstract[text] AND "2014/06/25"[PDat] : "2019/06/23"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms]) // ("fibrinogen"[MeSH Terms] OR "fibrinogen"[All Fields]) AND Clauss[All Fields] AND ("haemorrhage"[All Fields] OR "hemorrhage"[MeSH Terms] OR "hemorrhage"[All Fields]) AND ("organization and administration"[MeSH Terms] OR ("organization"[All Fields] AND "administration"[All Fields]) OR "organization and administration"[All Fields] OR "management"[All Fields] OR "disease management"[MeSH Terms] OR ("disease"[All Fields] AND "management"[All Fields]) OR "disease management"[All Fields])) AND ((Review[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND hasabstract[text] AND

			"2014/06/25"[PDat] : "2019/06/23"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])
5	Antithrombins, coagulation, platelet function, D-dimerviscolastic, tests. Point-of-Care Systems.		((("point-of-care testing"[MeSH Terms] OR ("point-of-care"[All Fields] AND "testing"[All Fields]) OR "point-of-care testing"[All Fields] OR ("point"[All Fields] AND "care"[All Fields] AND "testing"[All Fields]) OR "point of care testing"[All Fields]) AND viscoelastic[All Fields] AND rotem[All Fields] AND teg[All Fields] AND ("haemorrhage"[All Fields] OR "hemorrhage"[MeSH Terms] OR "hemorrhage"[All Fields])) AND ((Review[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND hasabstract[text] AND "2014/06/25"[PDat] : "2019/06/23"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])
5	Blood Coagulation Tests, Point-of-Care Testing, viscoelastic haemostatic assays, ROTEM, TEG.	26/21	(viscoelastic[All Fields] AND ("hemostatics"[Pharmacological Action] OR "hemostatics"[MeSH Terms] OR "hemostatics"[All Fields] OR "hemostatic"[All Fields]) AND assays[All Fields]) AND ((Review[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND hasabstract[text] AND "2014/06/25"[PDat] : "2019/06/23"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])
6	Temperature, thermal or hypothermia, warming, thermogenesis, pH, acid-base bicarbonate, parameters, hematocrit, hemoglobin, serum lactate, base deficit. Blood Pressure, therapeutic hypotension.	42/17	((("temperature"[MeSH Terms] OR "temperature"[All Fields] OR "body temperature"[MeSH Terms] OR ("body"[All Fields] AND "temperature"[All Fields]) OR "body temperature"[All Fields]) AND ("hypothermia"[MeSH Terms] OR "hypothermia"[All Fields]) AND warming[All Fields] AND ("haemorrhage"[All Fields] OR "hemorrhage"[MeSH Terms] OR "hemorrhage"[All Fields])) AND ((Review[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND hasabstract[text] AND "2014/06/25"[PDat] : "2019/06/23"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])
6	Temperature, thermal or hypothermia, warming, thermogenesis, pH, acid-base bicarbonate, parameters, hematocrit, hemoglobin, serum lactate.	6	((("temperature"[MeSH Terms] OR "temperature"[All Fields] OR "body temperature"[MeSH Terms] OR ("body"[All Fields] AND "temperature"[All Fields]) OR "body temperature"[All Fields]) AND ("hypothermia"[MeSH

			Terms] OR "hypothermia"[All Fields]) AND ("haemorrhage"[All Fields] OR "hemorrhage"[MeSH Terms] OR "hemorrhage"[All Fields])) AND ((Review[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND hasabstract[text] AND "2014/06/25"[PDat] : "2019/06/23"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])
7	Hemorrhage, Blood Coagulation Disorders, Disseminated Intravascular Coagulation, TRALI, Transfusion Related Lung Injury.	15/5	((("transfusion-related acute lung injury"[MeSH Terms] OR ("transfusion-related"[All Fields] AND "acute"[All Fields] AND "lung"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "transfusion-related acute lung injury"[All Fields] OR "trali"[All Fields]) AND ("blood transfusion"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "transfusion"[All Fields]) OR "blood transfusion"[All Fields] OR "transfusion"[All Fields]) AND Related[All Fields] AND ("lung injury"[MeSH Terms] OR ("lung"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "lung injury"[All Fields])) AND ((Review[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND hasabstract[text] AND "2014/06/25"[PDat] : "2019/06/23"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])
7	Hemoglobin, acute renal failure, hematocrit or acetate or lactate or vasopressor viscosity, osmolarity. Citratum intoxication, calcium, Ca2+, hypocalcem.	68/40	((("Nat Protoc"[Journal] OR "CSH Protoc"[Journal] OR "protocols"[All Fields]) AND massive[All Fields] AND ("blood transfusion"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "transfusion"[All Fields]) OR "blood transfusion"[All Fields]) AND ("complications"[Subheading] OR "complications"[All Fields])) AND ((Review[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND hasabstract[text] AND "2014/06/25"[PDat] : "2019/06/23"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms]) // ("complications"[Subheading] OR "complications"[All Fields]) AND massive[All Fields] AND ("blood transfusion"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "transfusion"[All Fields]) OR "blood transfusion"[All Fields] OR "transfusion"[All Fields])) AND ((Review[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND hasabstract[text] AND

			"2014/06/25"[PDat] : "2019/06/23"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])
--	--	--	--

**Tabla 2. Búsqueda MeSH y número de artículos encontrados sin filtros de búsqueda.**

## **Anexo 2.** Criterios para asignar el grado de evidencia: GRADE

Tipo de evidencia

Ensayos aleatorizados: alta

Estudio observacional: baja

Cualquier otra evidencia: muy baja

Disminuir el grado si

– Limitación importante (–1) o muy importante (–2) en la calidad del estudio

– Inconsistencia importante (–1)

– Alguna (–1) o máxima (–2) incertidumbre sobre si la evidencia es directa o indirecta

– Información imprecisa o escasa (–1)

– Alta probabilidad de sesgo de información (–1)

Aumentar el grado si

– Evidencia de asociación fuerte: riesgo relativo significativo  $> 2$  ( $< 0,5$ ) basado en evidencia consistente derivada de 2 o más estudios observacionales, sin factores de confusión plausibles (+1)<sup>46</sup>

– Evidencia de asociación muy fuerte: riesgo relativo significativo  $> 5$  ( $< 0,2$ ) basado en evidencia directa, sin amenazas importantes para la validez (+2)<sup>46</sup>

– Evidencia de un gradiente dosis respuesta (+1)

– Todos los factores de confusión plausibles habrían reducido el efecto (+1)

## VII. Bibliografía

1. Egea-Guerrero, J. J., Freire-Aragón, M. D., Serrano-Lázaro, A., Quintana-Díaz, M., de Trauma, G. D. T., & de SEMICYUC, N. (2014). Objetivos y nuevas estrategias de resucitación en el paciente traumatizado grave. *Medicina Intensiva*, 38(8), 502-512.
2. Simmons, J. W., & Powell, M. F. (2016). Acute traumatic coagulopathy: pathophysiology and resuscitation. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 117(suppl\_3), iii31-iii43.
3. Latchana N, Hirpara DH, Hallet J, Karanicolas PJ. Red blood cell transfusion in liver resection. *Langenbecks Arch Surg*. 2019 Feb;404(1):1-9. doi:10.1007/s00423-018-1746-2. Epub 2019 Jan 3. Review. PubMed PMID: 30607533.
4. Hayter, M. A., Pavenski, K., & Baker, J. (2012). Massive transfusion in the trauma patient: Continuing Professional Development. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 59(12), 1130-1145.
5. Online Appendix Common Procedures and Associated Procedural Bleed Risk, American College of Cardiology. [http://jacciaccc.org/Clinical\\_Document/PMAC\\_Online\\_Appendix.pdf](http://jacciaccc.org/Clinical_Document/PMAC_Online_Appendix.pdf)
6. Douketis, J. D., Spyropoulos, A. C., Spencer, F. A., Mayr, M., Jaffer, A. K., Eckman, M. H., ... & Kunz, R. (2012). Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 141(2), e326S-e350S.
7. Yücel, N., Lefering, R., Maegele, M., Vorweg, M., Tjardes, T., Ruchholtz, S., ... & Rixen, D. (2006). Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-Score: probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 60(6), 1228-1237.
8. Williams, B., McNeil, J., Crabbe, A., & Tanaka, K. A. (2017). Practical use of thromboelastometry in the management of perioperative coagulopathy and bleeding. *Transfusion medicine reviews*, 31(1), 11-25.
9. Kozek-Langenecker, S. A., Ahmed, A. B., Afshari, A., Albaladejo, P., Aldecoa, C., Barauskas, G., ... & Haas, T. (2014). Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*, 34(6), 332-395.
10. Ball, C. G. (2014). Damage control resuscitation: history, theory and technique. *Canadian Journal of Surgery*, 57(1), 55.
11. Maegele, M., Lefering, R., Yucel, N., Tjardes, T., Rixen, D., Paffrath, T., ... & AG Polytrauma of the German Trauma Society (DGU). (2007). Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury*, 38(3), 298-304.
12. Stainsby, D., MacLennan, S., & Hamilton, P. J. (2000). Management of massive blood loss: a template guideline. *British journal of anaesthesia*, 85(3), 487-491.
13. Borgman, M. A., Spinella, P. C., Perkins, J. G., Grathwohl, K. W., Repine, T., Beekley, A. C., ... & Holcomb, J. B. (2007). The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 63(4), 805-813.

14. Godier, A., Bacus, M., Kipnis, E., Tavernier, B., Guidat, A., Rauch, A., ... & Garrigue-Huet, D. (2016). Compliance with evidence-based clinical management guidelines in bleeding trauma patients. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 117(5), 592-600.
15. Stein, P., Kaserer, A., Sprengel, K., Wanner, G. A., Seifert, B., Theusinger, O. M., & Spahn, D. R. (2017). Change of transfusion and treatment paradigm in major trauma patients. *Anaesthesia*, 72(11), 1317-1326.
16. Hardy, J. F., de Moerloose, P., & Samama, C. M. (2006). Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Canadian Journal of Anesthesia*, 53(2), S40.
17. Maegele, M., Gu, Z. T., Huang, Q. B., & Yang, H. (2017). Updated concepts on the pathophysiology and the clinical management of trauma hemorrhage and coagulopathy. *Chinese Journal of Traumatology*, 20(3), 125-132.
18. Holcomb, J. B., Del Junco, D. J., Fox, E. E., Wade, C. E., Cohen, M. J., Schreiber, M. A., ... & Cotton, B. A. (2013). The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMTTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA surgery*, 148(2), 127-136.
19. Holcomb, J. B., Tilley, B. C., Baraniuk, S., Fox, E. E., Wade, C. E., Podbielski, J. M., ... & Cohen, M. J. (2015). Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1: 1: 1 vs a 1: 1: 2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *Jama*, 313(5), 471-482.
20. Hunt, H., Stanworth, S., Curry, N., Woolley, T., Cooper, C., Ukoumunne, O., ... & Hyde, C. (2015). Thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) for trauma-induced coagulopathy in adult trauma patients with bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
21. Kozek-Langenecker, S. A., Ahmed, A. B., Afshari, A., Albaladejo, P., Aldecoa, C., Barauskas, G., ... & Haas, T. (2017). Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology First update 2016. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*, 34(6), 332-395.
22. Schöchl, H., Maegele, M., & Voelckel, W. (2016). Fixed ratio versus goal-directed therapy in trauma. *Current Opinion in Anesthesiology*, 29(2), 234-244.
23. Williams-Johnson, J. A., McDonald, A. H., Strachan, G. G., & Williams, E. W. (2010). 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. *West Indian Medical Journal*, 59(6), 612-624.
24. Beaumont, G. F., & Sánchez Mendiola, M. (2001). La colaboración Cochrane en México. *Anales Médicos de la Asociación Médica del Centro Médico ABC*, 46(3), 130-136.
25. Djulbegovic, B., Guyatt, G. H., & Ashcroft, R. E. (2009). Epistemologic inquiries in evidence-based medicine. *Cancer control*, 16(2), 158-168.
26. Haynes, R. B., Devereaux, P. J., & Guyatt, G. H. (2002). Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 7(2), 36-38.
27. Evidence-Based Medicine Working Group. (1992). Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *Jama*, 268(17), 2420.

28. Marzo-Castillejo, M., & Alonso-Coello, P. (2006). Clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones: GRADE Working Group. *Atención Primaria*, 37(1),
29. National Blood Authority (NBA). Patient Blood Management Guidelines: Module 1 Critical Bleeding/Massive Transfusion. Canberra, Australia: NBA; 2011.
30. Minka J.A. Vries, Fraser Macrae, Patricia J. Nelemans, Gerhardus J.A.J.M. Kuiper, Rick J.H. Wetzels, Polly Bowman, Paul W.M. Verhezen, Hugo ten Cate, Robert A.S. Ariëns and Yvonne M.C. Henskens, Assessment and determinants of whole blood and plasma fibrinolysis in patients with mild bleeding symptoms, *Thrombosis Research*, 10.1016/j.thromres.2018.12.004, (2018).
31. Kwok, A. C., Lipsitz, S. R., Bader, A. M., & Gawande, A. A. (2011). Are targeted preoperative risk prediction tools more powerful? A test of models for emergency colon surgery in the very elderly. *Journal of the American College of Surgeons*, 213(2), 220-225.
32. Hellenbart, E. L., Faulkenberg, K. D., & Finks, S. W. (2017). Evaluation of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vascular health and risk management*, 13, 325.
33. Meybohm P, Müller MM, Zacharowski K. [Preoperative Preparation: Patient Blood Management - What is Optimal?]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2017 May;52(5):326-340. doi: 10.1055/s-0042-108925. Epub 2017 May 22. Review. German. PubMed PMID: 28561148.
34. Negrier, C., Shima, M., & Hoffman, M. (2019). The central role of thrombin in bleeding disorders. *Blood reviews*
35. Bar-Natan M, Hymes KB. Management of Intraoperative Coagulopathy. *Neurosurg Clin N Am*. 2018 Oct;29(4):557-565. doi: 10.1016/j.nec.2018.06.007. Review. PubMed PMID: 30223968.
36. Irita, K. (2011). Risk and crisis management in intraoperative hemorrhage: Human factors in hemorrhagic critical events. *Korean journal of anesthesiology*, 60(3), 151.
37. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassey SJ, Hersey P, Kerr JP, et al. and the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. *British Journal of Haematology* 2017;176:365-94. [DOI: 10.1111/bjh.14423]
38. Estcourt, L. J., Malouf, R., Doree, C., Trivella, M., Hopewell, S., & Birchall, J. (2018). Prophylactic platelet transfusions prior to surgery for people with a low platelet count. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9).
39. Lamb, C. M., MacGoey, P., Navarro, A. P., & Brooks, A. J. (2014). Damage control surgery in the era of damage control resuscitation. *British journal of anaesthesia*, 113(2), 242-249.
40. Pohlman TH, Walsh M, Aversa J, et al. Damage control resuscitation. *Blood Rev* 2015; 29:251–262.
41. Yang R, Moosavi L. Prothrombin Time. [Updated 2019 Jul 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544269/>
42. Ebner, M., Birschmann, I., Peter, A., Spencer, C., Härtig, F., Kuhn, J., ... & Poli, S. (2017). Point-of-care testing for emergency assessment of coagulation in patients treated with direct oral anticoagulants. *Critical Care*, 21(1), 32.
43. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Kozek-Langenecker S, Shander A, Richards T, Pavía J, Kehlet H, Acheson AG, Evans C, Raobaikady R, Javidroozi M, Auerbach M. 'Fit to fly': overcoming barriers to preoperative haemoglobin optimization in surgical patients. *Br J Anaesth*. 2015 Jul;115(1):15-24. doi: 10.1093/bja/aev165. Review. PubMed PMID: 26089443.

44. Steinbicker AU. Role of anesthesiologists in managing perioperative anemia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2019 Feb;32(1):64-71. doi: 10.1097/ACO.0000000000000671. Review. PubMed PMID: 30531608.
45. Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, Aranko K, Aubron C, Burger R, Carson JL, Cichutek K, De Buck E, Devine D, Fergusson D, Folléa G, French C, Frey KP, Gammon R, Levy JH, Murphy MF, Ozier Y, Pavenski K, So-Osman C, Tiberghien P, Volmink J, Waters JH, Wood EM, Seifried E; ICC PBM Frankfurt 2018 Group. Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA.* 2019 Mar 12;321(10):983-997. doi: 10.1001/jama.2019.0554. PubMed PMID: 30860564.
46. Authors/Task Force Members, Kristensen, S. D., Knuuti, J., Saraste, A., Anker, S., Bøtker, H. E., ... & Heyndrickx, G. R. (2014). 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *European heart journal*, 35(35), 2383-2431.
47. Johansson, P. I., Stensballe, J., Oliveri, R., Wade, C. E., Ostrowski, S. R., & Holcomb, J. B. (2014). How I treat patients with massive hemorrhage. *Blood*, 124(20), 3052-3058.
48. Rechenmacher, S. J., & Fang, J. C. (2015). Bridging anticoagulation: primum non nocere. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(12), 1392-1403.
49. Thornton, J. D., Agarwal, P., & Sambamoorthi, U. (2016). Use of selective-serotonin reuptake inhibitors and platelet aggregation inhibitors among individuals with co-occurring atherosclerotic cardiovascular disease and depression or anxiety. *SAGE open medicine*, 4, 2050312116682255.
50. Riker, R. R., Gagnon, D. J., Hatton, C., May, T., Seder, D. B., Stokem, K., & Fraser, G. L. (2017). Valproate protein binding is highly variable in ICU patients and not predicted by total serum concentrations: a case series and literature review. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 37(4), 500-508.
51. Desborough MJ, Oakland K, Brierley C, Bennett S, Doree C, Trivella M, Hopewell S, Stanworth SJ, Estcourt LJ. Desmopressin use for minimising perioperative blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jul 10;7:CD001884. doi: 10.1002/14651858.CD001884.pub3. Review. PubMed PMID: 28691229; PubMed Central PMCID: PMC5546394.
52. Godier A, Garrigue D, Lasne D, Fontana P, Bonhomme F, Collet JP, de Maistre E, Ickx B, Gruel Y, Mazighi M, Nguyen P, Vincentelli A, Albaladejo P, Lecompte T; French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP). Management of antiplatelet therapy for non-elective invasive procedures or bleeding complications: Proposals from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis (GFHT), in collaboration with the French Society for Anaesthesia and Intensive Care (SFAR). *Arch Cardiovasc Dis.* 2019 Mar;112(3):199-216. doi: 10.1016/j.acvd.2018.10.004. Epub 2019 Jan 6. PubMed PMID: 30621917.
53. Godier A, Greinacher A, Faraoni D, Levy JH, Samama C-M. Use of factor concentrates for the management of perioperative bleeding: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16:170–4.
54. Muirhead, B., & Weiss, A. D. (2017). Massive hemorrhage and transfusion in the operating room. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 64(9), 962-978.

55. Simmons, J. W., & Powell, M. F. (2016). Acute traumatic coagulopathy: pathophysiology and resuscitation. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 117(suppl\_3), iii31-iii43.
56. Figueiredo, S., Taconet, C., Harrois, A., Hamada, S., Gauss, T., Raux, M., & Duranteau, J. (2018). How useful are hemoglobin concentration and its variations to predict significant hemorrhage in the early phase of trauma? A multicentric cohort study. *Annals of intensive care*, 8(1), 76.
57. Schreiber MA, Meier EN, Tisherman SA, Kerby JD, Newgard CD, Brasel K, Egan D, Witham W, Williams C, Daya M, et al. A controlled resuscitation strategy is feasible and safe in hypotensive trauma patients: results of a prospective randomized pilot trial. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;78(4): 687–95 discussion 695-687.
58. Schol PB, Terink IM, Lancé MD, Scheepers HC. Liberal or restrictive fluid management during elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2016 Dec;35:26-39. doi: 10.1016/j.jclinane.2016.07.010. Epub 2016 Aug 4. Review. PubMed PMID: 27871539.
59. Garnacho-Montero, J., Fernández-Mondéjar, E., Ferrer-Roca, R., Herrera-Gutiérrez, M. E., Lorente, J. A., Ruiz-Santana, S., & Artigas, A. (2015). Cristaloides y coloides en la reanimación del paciente crítico. *Medicina Intensiva*, 39(5), 303-315.
60. Bonofiglio FC (2017) Anesthesia in Liver Resections: Review. *J Anesth Crit Care Open Access* 8(5): 00318. DOI: 10.15406/jaccoa.2017.08.00318 *J Anesth Crit Care Open Access* 2017, 8(5): 00318
61. Li, Z., Sun, Y. M., Wu, F. X., Yang, L. Q., Lu, Z. J., & Yu, W. F. (2014). Controlled low central venous pressure reduces blood loss and transfusion requirements in hepatectomy. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(1), 303.
62. Llau, J. V., Acosta, F. J., Escolar, G., Fernández-Mondéjar, E., Guasch, E., Marco, P., ... & Torradella, P. (2016). Documento multidisciplinar de consenso sobre el manejo de la hemorragia masiva (documento HEMOMAS). *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 63(1), e1-e22.
63. Self, W. H., Semler, M. W., Wanderer, J. P., Wang, L., Byrne, D. W., Collins, S. P., ... & Shaw, A. D. (2018). Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *New England Journal of Medicine*, 378(9), 819-828.
64. Cortés, D. O., Barros, T. G., Njimi, H., & Vincent, J. L. (2015). Crystalloids versus colloids: exploring differences in fluid requirements by systematic review and meta-regression. *Anesthesia & Analgesia*, 120(2), 389-402.
65. Cohen, M. J., Kutcher, M., Redick, B., Nelson, M., Call, M., Knudson, M. M., ... & Myers, J. G. (2013). Clinical and mechanistic drivers of acute traumatic coagulopathy. *The journal of trauma and acute care surgery*, 75(10), S40.
66. Grottke O, Levy JH. Prothrombin complex concentrates in trauma and perioperative bleeding. *Anesthesiology* 2015; 122: 923–31.
67. Korte WC, Szadkowski C, Gähler A, Gabi K, Kownacki E, Eder M, Degiacomi P, Zoller N, Devay J, Lange J, Schnider T. Factor XIII substitution in surgical cancer patients at high risk for intraoperative bleeding. *Anesthesiology* 2009; 110: 239–45.
68. Auten, JD, Lunceford, NL, Horton, JL et al. The safety of early fresh, whole blood transfusion among severely battle injured at US Marine Corps forward surgical care facilities in Afghanistan. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015; 79: 790–796.
69. Nagrebetsky A, Al-Samkari H, Davis NM, Kuter DJ, Wiener-Kronish JP. Perioperative thrombocytopenia: evidence, evaluation, and emerging therapies. *Br*

- J Anaesth. 2019 Jan;122(1):19-31. doi: 10.1016/j.bja.2018.09.010. Epub 2018 Oct 25. Review. PubMed PMID: 30579402.
70. Lou X, Lu G, Zhao M, Jin P. Preoperative fluid management in traumatic shock: a retrospective study for identifying optimal therapy of fluid resuscitation for aged patients. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(8):e9966.
  71. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2016. *Crit Care Med*. 2017;45(3):486–552.
  72. Cohn SM, McCarthy J, Stewart RM, Jonas RB, Dent DL, Michalek JE. Impact of low-dose vasopressin on trauma outcome: prospective randomized study. *World J Surg*. 2011;35(2):430–9
  73. Krishnamoorthy V, Rowhani-Rahbar A, Gibbons EF, Rivara FP, Temkin NR, Pontius C, Luk K, Graves M, Lozier D, Chaikittisilpa N, et al. Early systolic dysfunction following traumatic brain injury: a cohort study. *Crit Care Med*. 2017;45(6):1028–36.
  74. Wang Z, Zhang HJ. Comparative effectiveness and safety of tranexamic acid plus diluted epinephrine to control blood loss during total hip arthroplasty: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2018 Sep 21;13(1):242. doi: 10.1186/s13018-018-0948-1. Review. PubMed PMID: 30241543; PubMed Central PMCID: PMC6151011.
  75. Sargant N, Roy A, Simpson S, Chandrakumaran K, Alves S, Coakes J, Bell J, Knight J, Wilson P, Mohamed F, Cecil T, Moran B. A protocol for management of blood loss in surgical treatment of peritoneal malignancy by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Transfus Med*. 2016 Apr;26(2):118-22. doi: 10.1111/tme.12301. Epub 2016 Mar 31. PubMed PMID: 27030339.
  76. Tornkvist M, Smith JG, Labaf A. Current evidence of oral anticoagulant reversal: a systematic review. *Thromb Res* 2018;162:22–31.
  77. National Health and Medical Research Council (NHMRC). Talking with your patients about Complementary Medicine – a Resource for Clinicians. 2014. Available at: <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications/cam001> [accessed 19 January 2015]
  78. Zhang P, Bai J, He J, Liang Y, Chen P, Wang J. A systematic review of tranexamic acid usage in patients undergoing femoral fracture surgery. *Clin Interv Aging*. 2018 Sep 4;13:1579-1591. doi: 10.2147/CIA.S163950. eCollection 2018. Review. PubMed PMID: 30233155; PubMed Central PMCID: PMC6130291.
  79. Stein, P., Kaserer, A., Sprengel, K., Wanner, G. A., Seifert, B., Theusinger, O. M., & Spahn, D. R. (2017). Change of transfusion and treatment paradigm in major trauma patients. *Anaesthesia*, 72(11), 1317-1326.
  80. Eider García Pérez, Sorkunde Telletxea Benguria, Karmelo Intxaurreaga Fernández and Miguel Arzuaga Esquino, Hemorragia aguda del lecho quirúrgico tras la reintroducción de rivaroxabán, *Revista Argentina de Anestesiología*, 74, 2, (80), (2016).
  81. Tran, H., Joseph, J., Young, L., McRae, S., Curnow, J., Nandurkar, H., ... & McLintock, C. (2014). New oral anticoagulants: a practical guide on prescription, laboratory testing and peri-procedural/bleeding management. *Internal medicine journal*, 44(6), 525-536.
  82. Hoffman, M., Goldstein, J. N., & Levy, J. H. (2018). The impact of prothrombin complex concentrates when treating DOAC-associated bleeding: a review. *International journal of emergency medicine*, 11(1), 55.

83. Pollack CV, Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med.* 2017;377(5):431–441. doi: 10.1056/NEJMoa1707278.
84. Tran, H. A., Chunilal, S. D., Harper, P. L., Tran, H., Wood, E. M., & Gallus, A. S. (2013). An update of consensus guidelines for warfarin reversal. *Medical Journal of Australia*, 198(4), 198-199.
85. Docherty, AB, O'donnell, R, Brunskill, S et al. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. *Br Med J.* 2016; 352: i1351
86. Corredor C, Wasowicz M, Karkouti K, Sharma V. The role of point-of-care platelet function testing in predicting postoperative bleeding following cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* 2015;70:715–31.
87. Schoener L, Jellinghaus S, Richter B, Pfluecke C, Ende G, Christoph M, et al. Reversal of the platelet inhibitory effect of the P2Y12 inhibitors clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor in vitro: a new approach to an old issue. *Clin Res Cardiol* 2017;106:868–74.
88. Bertling A, Fender AC, Schu" ngel L, Rumpf M, Mergemeier K, Geißler G, et al. Reversibility of platelet P2Y12 inhibition by platelet supplementation: ex vivo and in vitro comparisons of prasugrel, clopidogrel and ticagrelor. *J Thromb Haemost* 2018.
89. Yang Lu, K. A. Tanaka, E. Abuelkasem, R. M. Planinsic, and T. Sakai, "Clinical applicability of rapid thrombelastography and functional fibrinogen thrombelastography to adult liver transplantation," *Liver Transplantation*, vol. 20, no. 9, pp. 1097–1105, 2014.
90. Miesbach, W., Schenk, J., Alesci, S., & Lindhoff-Last, E. (2010). Comparison of the fibrinogen Clauss assay and the fibrinogen PT derived method in patients with dysfibrinogenemia. *Thrombosis research*, 126(6), e428-e433.
91. Hayakawa, M, Gando, S, Ono, Y, Wada, T, Yanagida, Y, and Sawamura, A. Fibrinogen level deteriorates before other routine coagulation parameters and massive transfusion in the early phase of severe trauma: a retrospective observational study. *Semin Thromb Hemost.* 2015; 41: 35–42
92. Rourke, C, Curry, N, Khan, S et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 1342–1351
93. Johansson PI, Stensballe J, Oliveri R, Wade CE, Ostrowski SR, Holcomb JB. How I treat patients with massive hemorrhage. *Blood Oct 7 2014.* <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-05-575340>[Epub ahead of print].
94. Kudo, D., Yoshida, Y., & Kushimoto, S. (2017). Permissive hypotension/hypotensive resuscitation and restricted/controlled resuscitation in patients with severe trauma. *Journal of Intensive Care*, 5(1), 11.
95. Henry T. Peng, Bartolomeu Nascimento, and Andrew Beckett, "Thromboelastography and Thromboelastometry in Assessment of Fibrinogen Deficiency and Prediction for Transfusion Requirement: A Descriptive Review," *BioMed Research International*, vol. 2018, Article ID 7020539, 24 pages, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/7020539>.
96. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, et al. Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in bleeding patients: a systematic review with metaanalysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia* 2017;72(4):519–31.

- Clin N Am. 2018 Oct;29(4):557-565. doi: 10.1016/j.nec.2018.06.007. Review. PubMed PMID: 30223968.
97. Tran, H., Joseph, J., Young, L., McRae, S., Curnow, J., Nandurkar, H., ... & McLintock, C. (2014). New oral anticoagulants: a practical guide on prescription, laboratory testing and peri-procedural/bleeding management. *Internal medicine journal*, 44(6), 525-536.
  98. Benes, J., Zatloukal, J., & Kletecka, J. (2015). Viscoelastic methods of blood clotting assessment—a multidisciplinary review. *Frontiers in medicine*, 2, 62.
  99. Johansson, P. I., Stensballe, J., Oliveri, R., Wade, C. E., Ostrowski, S. R., & Holcomb, J. B. (2014). How I treat patients with massive hemorrhage. *Blood*, 124(20), 3052-3058.
  100. Nardi, G., Agostini, V., Rondinelli, B., Russo, E., Bastianini, B., Bini, G., ... & Ranaldi, G. (2015). Trauma-induced coagulopathy: impact of the early coagulation support protocol on blood product consumption, mortality and costs. *Critical Care*, 19(1), 83.
  101. Chu DK, Kim LH, Young PJ, Zamiri N, Almenawer SA, Jaeschke R, Szczeklik W, Schunemann HJ, Neary JD, Alhazzani W. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10131):1693–705.
  102. Panwar R, Hardie M, Bellomo R, Barrot L, Eastwood GM, Young PJ, Capellier G, Harrigan PW, Bailey M, Investigators CS, et al. Conservative versus liberal oxygenation targets for mechanically ventilated patients. A pilot multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(1):43–51.
  103. Spahn, D. R., Bouillon, B., Cerny, V., Duranteau, J., Filipescu, D., Hunt, B. J., ... & Samama, C. M. (2019). The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma. *Critical care*, 23(1), 98.
  104. Marx, G., Schindler, A. W., Mosch, C., Albers, J., Bauer, M., Gnass, I., ... & Maurer, T. (2016). Intravascular volume therapy in adults: Guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany. *European journal of anaesthesiology*, 33(7), 488.
  105. Carrick, MM, Morrison, CA, Tapia, NM et al. Intraoperative hypotensive resuscitation for patients undergoing laparotomy or thoracotomy for trauma: early termination of a randomized prospective clinical trial. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016; 80: 886–896
  106. Kutcher ME, Howard BM, Sperry JL, Hubbard AE, Decker AL, Cuschieri J, Minei JP, Moore EE, Brownstein BH, Maier RV, et al. Evolving beyond the vicious triad: differential mediation of traumatic coagulopathy by injury, shock, and resuscitation. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;78(3):516–23.
  107. Reynolds BR, Forsythe RM, Harbrecht BG, Cuschieri J, Minei JP, Maier RV, Moore EE, Billiar EE, Peitzman AB, Sperry JL, et al. Hypothermia in massive transfusion: have we been paying enough attention to it? *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(2):486–91.
  108. Drolz, A., Ferlitsch, A., & Fuhrmann, V. (2018). Management of coagulopathy during bleeding and invasive procedures in patients with liver failure. *Visceral medicine*, 34(4), 254-258.
  109. Hughes MJ, Ventham NT, Harrison EM, Wigmore SJ. Central venous pressure and liver resection: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2015 Oct;17(10):863-71. doi: 10.1111/hpb.12462. Epub 2015 Aug 20. Review. PubMed PMID: 26292655; PubMed Central PMCID: PMC4571753.
  110. Donohue, C. I., & Mallett, S. V. (2015). Reducing transfusion requirements in liver transplantation. *World journal of transplantation*, 5(4), 165.

111. R Rossaint, B Bouillon, V Cerny, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*, 20 (2019), p. 100
112. Giancarelli A, Birrer KL, Alban RF, Hobbs BP, Liu-DeRyke X. Hypocalcemia in trauma patients receiving massive transfusion. *J Surg Res*. 2016;202(1):182–7.
113. Lehmann M, Wallbank AM, Dennis KA, Wufsus AR, Davis KM, Rana K, Neeves KB. On-chip recalcification of citrated whole blood using a microfluidic herringbone mixer. *Biomicrofluidics*. 2015;9(6):064106.
114. Dammers D, El Moumni M, Hoogland II, Veeger N, Ter Avest E. Should we perform a FAST exam in haemodynamically stable patients presenting after blunt abdominal injury: a retrospective cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017;25(1):1.
115. Patwa AS, Cipot S, Lomibao A, Nelson M, Bramante R, Modayil V, Haines C, Ash A, Raio C. Prevalence of the “double-line” sign when performing focused assessment with sonography in trauma (FAST) examinations. *Intern Emerg Med*. 2015;10(6):721–4.