

Servicio de Hematología y Hemoterapia
Protocolo de Actuación en Hemorragia Masiva

Edición: 01
Fecha: 11/04/2022

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN EN HEMORRAGIA MASIVA

Elaborado por:

Dra. Itziar Carmona Zabala
Responsable Banco de Sangre

Revisado por:

Dr. Fernando Solano Ramos
Jefe Sº Hematología y Hemoterapia

Aprobado por:

Dirección Médica

Índice

Índice	2
Integrantes del Comité de Transfusión del HNSP:	3
Introducción y justificación:	3
Definición (1, 2):	4
Scores de diagnóstico de hemorragia masiva (3):	5
Activación del protocolo hemorragia masiva:	6
Tratamiento de la Hemorragia Masiva:	9
Manejo del paciente en tratamiento hemostático:	12
Hemorragia Obstétrica:	16
Riesgos y complicaciones (16):	17
Finalización del sistema de alerta de hemorragia masiva:	18
Auditorías y difusión del protocolo:	18
Anexos:	19
Abreviaturas:	19
Bibliografía:	20

Integrantes del Comité de Transfusión del HNSP:

- Dra. Itziar Carmona Zabala. Servicio de Hematología y Hemoterapia.
- Dr. Fernando Solano Ramos. Servicio de Hematología y Hemoterapia.
- Dra. Ela Pikula. Servicio de Anestesiología y Reanimación.
- Dra. Mónica García Aparicio. Servicio de Cirugía General.
- Dr. Santiago. Servicio de Cirugía General.
- Dra. Ana Granados. Servicio de Ginecología y Obstetricia.
- Dra. Almudena Simón. Servicio de Medicina Intensiva.
- Dra. Sheila Martín Barba. Servicio de Medicina Interna.
- Dr. Sánchez. Traumatología y Cirugía Ortopédica.
- Dr. Roberto Ornia. Servicio de Urgencias.
- Dra. Durán Ducon. Servicio de Urgencias.
- Lucía Herrera García. Enfermería Servicio Hematología y Hemoterapia.
- Maria Isabel Pérez. TEL Banco de Sangre. Servicio Hematología y Hemoterapia.
- Rubén Veiga. Supervisor Enfermería.

Introducción y justificación:

La muerte por hemorragia masiva representa un problema a nivel mundial y se estima que supone 1.9 millones de muertes por año. La causa mayoritaria son los traumatismos, responsables de un 50% de las muertes en las primeras 24 horas. Otras causas frecuentes a destacar son las hemorragias intra y postoperatorias, así como las hemorragias postparto y gastrointestinales, siendo éstas últimas una de las principales causas de muerte potencialmente reversibles.

A pesar de la falta de consenso y la discrepancia entre las diferentes estrategias en la administración de componentes sanguíneos, sí existe un alto nivel de evidencia del beneficio de desarrollar planes de actuación asistencial conjunta entre todos los servicios implicados en el manejo del paciente con hemorragia masiva.

La puesta en marcha de un protocolo para el tratamiento de la hemorragia masiva, tiene el objetivo principal de la puesta en marcha lo más rápidamente posible, del tratamiento más eficaz para cada paciente, optimizando la administración de componentes sanguíneos y ajustándolos a las necesidades en cada momento.

La evaluación de los casos en los que se aplique y su eficacia, así como su actualización periódica para poner en conocimiento este protocolo de todos los servicios implicados será una parte fundamental de este proyecto.

Definición (1, 2):

1. Hemorragia Masiva:

Se define hemorragia masiva como aquella que amenaza la vida y que requiere la administración urgente y masiva de hemoderivados.

Se puede realizar una estimación visual de la pérdida de la pérdida de sangre, para la activación temprana del protocolo. Equivalencias:

- Una gasa 10x10cm, completamente empapada tiene 32 mL de sangre
- Una compresa de gasa grande de 30x30cm, 75 mL
- Empapador, 200mL
- Cuando las sábanas de la camilla están empapadas de sangre de forma abundante, la pérdida es cercana a 1L.

El volumen sanguíneo total o volemia de una persona se estima según el peso corporal (alrededor de 70 ml/kg) y varía según el sexo y la talla.

Para detectar en situaciones agudas que una hemorragia puede ser masiva, pueden ser útiles diferentes criterios:

a) Atendiendo a la temporalidad (1):

- Pérdida sanguínea ≥ 150 ml/min durante ≥ 10 min.
- Pérdida del 50% del volumen sanguíneo en unas 3 horas.
- Pérdida de un volumen sanguíneo en 24 horas.
- Hemorragia que precise de 4 concentrados de hematíes en 1 hora y siga sangrando.

b) Atendiendo a parámetros clínicos:

- Pérdidas de sangre evidentes niveles III y IV de la clasificación de American College of Surgeons (tabla 1).
- Cualquier pérdida importante de sangre que provoca shock hemorrágico.
- Puntuación >2 en la escala ABC (Assessment of Blood Consumptions)
- Puntuación ≥ 15 en la escala TASH (Trauma-Associated Severe Hemorrhage).

	Clase I	Clase II	Clase III	Clase IV
Pérdida sanguínea (mL)	<750mL	750-1.500 mL	1.5000-2.000mL	> 2.000 mL
Pérdida sanguínea (%)	< 15	15-30	30-40	>40
FC	< 100	100-120	120-140	>140
Pulso	Normal	Normal	Disminuido	Disminuido
FR	14-20	20-30	30-40	>35
Diuresis (mL/h)	>30	20-30	5-15	<5
Estado mental	Mínimamente ansioso	Moderadamente ansioso	Ansioso	Confusión, letargia
TA (mmHg)	Normal o aumentada	Disminuida	Disminuida	Disminuida
Fluidos necesarios	Cristaloides	Cristaloides	Cristaloides y sangre	Cristaloides y sangre

Tabla 1. Clasificación de pérdida sanguínea de American College of Surgeons

La hemorragia masiva viene asociada a coagulopatía en muchos casos. La corrección agresiva y precoz de la coagulopatía mejorará los resultados en el paciente con hemorragia masiva, ya que constituye un factor independiente de mortalidad. Se asocia frecuentemente a acidosis/hipoperfusión, hipotermia e hipocalcemia, lo que se conoce como triada letal, que asocia una mortalidad >90%. En la actualidad, se habla de la pentada letal, que añade a lo previo la hiperglucemia y la hipoxia.

2. Transfusión Masiva:

- Transfusión masiva (1): volumen sanguíneo = 70ml/kg, en niños 40 ml/kg
- La transfusión de la mitad de un volumen sanguíneo en 4h.
- Más de un volumen sanguíneo en 24h (en el adulto, un volumen sanguíneo representa aproximadamente el 7% del peso ideal y en los niños 7-8%).
- Administración de 10 o más unidades de concentrados de hematíes en las 24h que siguen al inicio del tratamiento.

Scores de diagnóstico de hemorragia masiva (3):

1. Índice de SHOCK (4)

$$\text{Índice de Shock (IS)} = \text{Frecuencia cardíaca} / \text{Tensión arterial sistólica}$$

Este índice se divide en cuatro grados según el resultado obtenido:

- I < 0,6
- II 0,6-1
- III 1-1,4
- IV > 1,4

A mayor grado de este índice, mayor gravedad del sangrado y peor pronóstico. Asimismo, los pacientes con grados III y IV van a presentar mayor necesidad de transfusión de hemocomponentes y fármacos hemostáticos.

2. TASH Score (5): 7 parámetros en el momento del ingreso y según la puntuación final (de 0 a 28) aumenta la probabilidad de transfusión masiva. Una puntuación mayor de 16 entrañaría una probabilidad de transfusión masiva de más del 50% y la puntuación máxima del 100%.

	Valor	Puntuación (puntos)
Hemoglobina (mg/dL)	<7	8
	< 9	6
	<10	4
	<11	3
	<12	2
Exceso bases (mmol/L)	<-10	4
	<-6	3
	<-2	1
TA sistólica (mmHg)	<100	4
	<120	1
Frecuencia cardíaca (lpm)	>120	2
Líquido libre intraabdominal (FAST)	+	3
Fractura pelvis inestable	+	6
Fractura abierta/desplazada fémur	+	3
Varón	+	1

Tabla 2: TASH Score: Trauma associated severe Hemorrhage score.

3. Sistema ABC (Assessment of Blood Consumptions)(6):

Mecanismo penetrante (1 punto en caso positivo, 0 en caso contrario)

- TA sistólica < 90 mmHg (0=no, 1= sí)
- FC > 120 lpm (0=no, 1=sí)
- FAST positivo (0=no, 1= sí)

Con 2 puntos existe una alta probabilidad de transfusión masiva (41%), 3 (48%) y con 4, 100%.

Activación del protocolo hemorragia masiva:

- Indicación para la activación del protocolo:
 - Shock hemorrágico grado III-IV (más de 1,5L o del 30% del volumen sanguíneo) que no haya respondido a la administración de 20mL/kg de cristaloides.
 - Existencia de una lesión hemorrágica con sangrado activo y previsión de transfusión de más de 4 concentrados de hematíes en las siguientes 2 horas.
- Criterios de exclusión: lesiones incompatibles con la vida y enfermedad terminal o irreversible, con previsión de fallecimiento en un breve periodo de tiempo.

- Modo de activación del protocolo:
 - La correcta identificación del paciente es un punto crítico de la seguridad transfusional. Si el paciente acude al Servicio de Urgencias y se encuentra en estado crítico y no puede suministrar la información necesaria o no se dispone de documentos de identificación, se procederá a filiarle con un número de historia provisional y se le colocará la pulsera, de forma que se pueda proceder a la trazabilidad de las muestras y los hemocomponentes.
 - El facultativo responsable del paciente debe realizar las peticiones y las siguientes llamadas informando de la activación del protocolo de hemorragia masiva. Debe indicar la localización, edad y peso aproximado del paciente.
- Secuencia de llamadas:

Primera llamada: TÉCNICO DE BANCO DE SANGRE (86057)

- Dará prioridad y garantizará el suministro de hemoderivados.
- Es fundamental registrar en la petición:
 - Nombre y apellidos del paciente
 - Número de historia
 - Ubicación del paciente
 - Busca y nombre del facultativo que activa el protocolo para la posterior comunicación.
 - Técnico que recoge el aviso
 - Hora de activación del protocolo
 - Peso aproximado del paciente (<> de 70 kg).
- Informará al Hematólogo de banco de sangre en turno de mañana o al de guardia de la activación del protocolo.
- Iniciará la descongelación de plasma: 2 unidades de 600 ml si > 70kg, 1 unidad de 600 ml si < 70 kg.
- Entregará 2 concentrados de hematíes (CH) 0 negativo (o isogrupo en caso de tener previas pruebas cruzadas) y a los 30 min 2 CH, 1 pool de plaquetas y 1 unidad de plasma (ajustada a peso).

Segunda llamada: LABORATORIO DE URGENCIAS (86002).

- Avisarán al facultativo responsable del laboratorio
- Poner a punto la determinación de FNG de Clauss
- Dar máxima prioridad a las muestras que se reciban en mano del paciente con hemorragia masiva y se validarán los resultados tan pronto como sea posible.

Tercera llamada: SUPERVISOR DE ENFERMERÍA

- Se llamará al supervisor/a que corresponda según la localización del paciente y se encargará de que estén disponibles los fármacos hemostáticos que figuran en el protocolo y que puedan ser necesarios hasta que se desactive el protocolo.
- Comunicará a Farmacia la activación del protocolo. INTERFONO 86260.
- Comunicará al Jefe de Celadores: Sólo en turno de mañana.
- A partir de las 15 horas y festivos: Avisar al Jefe de la Guardia.

Cuarta llamada: UCI BUSCA (26482) / REA (86321) si el paciente se ubica en quirófano: Debido a las altas probabilidades de que el paciente sea ingresado en UCI, es importante que estén al tanto de la existencia de un paciente con hemorragia masiva.

- El facultativo responsable de la activación del protocolo asignará a una persona de apoyo para crear las peticiones y facilitar la correcta comunicación con el banco de sangre e identificación de las muestras que van al laboratorio.
- Las dos peticiones a realizar son:
 - HEMODERIVADOS: Seleccionar en Peticiones → TRF Servicio de Transfusión → Transfusión masiva (serán paquetes de CH, plasma y Plaquetas).
 - ANALÍTICA: IMPORTANTE SELECCIONAR SIEMPRE PRIORIDAD URGENTE.
 - Hemograma.
 - Estudio básico de coagulación: INR, TP, TTPa y fibrinógeno.
 - Gasometría venosa
 - Bioquímica básica, función renal, transaminasas, incluida determinación de lactato y calcio iónico
- El enfermero/a se encargará de extraer los tubos y colocar la pulsera transfusional. Importante comprobar la correcta identificación del paciente.
- Las muestras serán llevadas en mano por el celador al banco de sangre y al laboratorio de urgencias.
- La periodicidad y contenido de las sucesivas analíticas de control se dejan a criterio del facultativo responsable.

Se recomienda repetir la gasometría venosa con calcio iónico, bioquímica con lactato y hemograma cada 30–60 minutos.

Tratamiento de la Hemorragia Masiva:

1. Objetivos:

Los objetivos de tratamiento de la hemorragia masiva van a ser detener la hiperfibrinólisis, asegurar la formación del coágulo, aumentar la producción de trombina y asegurar la funcionalidad plaquetaria.

- Objetivos clínicos:

- Temperatura > 35°C (usar calentadores de infusión para fluidos y sistemas de calentamiento externos si hipotermia severa).
- Hipotensión permisiva, tratando de mantener una TAS de 80-100 mmHg.
- Normoventilación: Saturación de oxígeno > 92%. En lesión cerebral aguda > 94%

- Objetivos analíticos:

- Hb > 7, excepto en pacientes con cardiopatía isquémica, que se benefician de un objetivo más liberal con hemoglobina próxima a 9 g/dL.
- Plaquetas > 50.000/ μ L (> 100.000 en TCE o politrauma)
- T Protrombina < 1,5 veces el normal (AP 60%, INR < 1.4)
- TTPA normal < 1,5 veces el normal (< 40 segundos)
- Fibrinógeno > 1,5 g/L (150 mg/dL)
- Calcio iónico: > 1,1 mmol/L
- pH > 7,2
- Lactato: < 4 mmol/L
- Déficit de bases < - 6.

2. Resucitación Inicial:

Se realizará con suero salino 0.9% a dosis inicial de 20-25 ml/kg a pasar en 20 minutos. Tras la sobrecarga inicial con cristaloides, alternar con coloides (Volumen 6%) para mantener los objetivos clínicos / hemodinámicos del apartado previo.

3. Hemocomponentes:

Transfusión precoz de hemoderivados: se realizará siguiendo el régimen transfusional:

- **Primer paquete:** 2 CH y a la media hora otros 2 CH, 1 unidad de plasma (15-20 ml/kg) y 1 pool de plaquetas. Se entiende una unidad de plasma como dosis de plasma ajustada a peso 10- 15 ml/kg (para un paciente de peso estimado 70 kg, corresponderían entre 1000-1400 ml: descongelar 2 unidades de plasmaféresis de 600 ml).

- Una vez sale del Banco de Sangre el primer paquete se preparan los siguientes paquetes (según régimen transfusional para mantener un ratio de CH-PFC-CP de 4:1:1). Así sucesivamente hasta que se desactiva la alerta de HM.
- La reposición de hemoderivados se realizará siguiendo el régimen transfusional indicado en la TABLA 3.
- No esperar al plasma descongelado para entregar los hematíes y las plaquetas. Seguir el orden de trasfusión CH – PFC – CP si es posible.
- Se anotarán las horas de inicio y fin del protocolo.

PAQUETE	TIEMPO (minutos/ hora)	HEMATÍES (unidades de CH)	PFC (unidades)	PLAQUETAS (pool)
1º	1 min / 0:00h	2 0 -	0	0
2º	30 min / 0:30h	2 isogrupo	1	1
3º	30 min / 1:00h	2 isogrupo	0	0
4º	30 min / 1:30h	2 isogrupo	1	1
5º	30 min / 2:00h	2 isogrupo	0	0
6º	30 min / 2:30h	2 isogrupo	1	1

Tabla 3: Contenido de los paquetes de hemocomponentes

4. Alternativas a los hemocomponentes:

- **Antifibrinolíticos (7–11):**
 - El ácido tranexámico (ATX) es un derivado sintético de la lisina que inhibe competitivamente la plasmina y el plasminógeno.
 - Existe evidencia sólida para su recomendación en todos los pacientes politraumatizados con hemorragia significativa (estudio CRASH), así mismo otros estudios han demostrado su eficacia en reducción de la hemorragia en cirugías electivas (principalmente cardiaca). Actualmente, con el estudio WOMAN, también se recomienda su uso en pacientes con hemorragia obstétrica.
 - Su uso debe ser lo más precoz posible, idealmente en la primera hora tras el trauma y siempre en las primeras 3 horas. La dosis recomendada es:
 - **1g IV a pasar en 10 minutos, seguido de 1g /8h a pasar en 5-10 min.**
 - Evitar su uso en hemorragia subaracnoidea y hematuria de origen renal.
- **Fibrinógeno (FBN):**
 - La hipofibrinogenemia es habitual en la coagulopatía que acompaña a la hemorragia masiva. Durante la reposición, el fibrinógeno es el primer factor que disminuye, correlacionándose con la evolución de la hemorragia.
 - Actualmente existen dos fuentes de fibrinógeno: el plasma fresco congelado (PFC) y el concentrado de fibrinógeno. No existe evidencia de superioridad de una fuente respecto a la otra. Se debe administrar por una vía diferente al tranexámico

- Se aconseja la administración de concentrado de FBN con el objetivo de mantener unos niveles de 150-200mg/dl.
- Se recomienda la **administración inicial de 2 g IV** (4 g IV en caso de hemorragia obstétrica) (25- 50 mg/Kg) (1) y posteriormente según evolución analítica.
 - Si fibrinógeno <100 mg/dL, administrar de nuevo 2 g
 - Si fibrinógeno 150-200 mg/dL y si persiste la hemorragia, administrar 1g.
- **Concentrado de complejo protrombínico (CCP):**
 - El concentrado de complejo protrombínico contiene los factores de coagulación vitamina K dependientes (II, VII, IX y X), además también contiene citrato de sodio, heparina sódica y antitrombina III.
 - En el campo de la transfusión masiva, su recomendación de uso se limita a la reversión urgente del efecto de fármacos antivitaminas K. No obstante, se podría valorar su uso en aquellas situaciones en las que la reposición transfusional y tratamiento médico/quirúrgico sean adecuados y persista hemorragia y coagulopatía refractaria, asumiendo el riesgo trombótico.
 - La dosis habitual del CCP (12) es de 15-20 UI/Kg, **dosis máximo habitual 2 viales de Prothromplex** (cada vial 600 UI). Se administra en bolo lento (2mL/min) no en perfusión. Se recomienda para pacientes > 70 kg administrar 2 ampollas, para < 70 kg 1 ampolla y control de INR en 20 minutos. Asociar una ampolla de vitamina K de 10 mg IV.

NO ADMINISTRAR AL MISMO PACIENTE PROTHROMPLEX Y NOVOSEVEN

	Vial (UI)	Después de la reconstitución con 20mL API (UI/mL)
Factor II	600	30
Factor VII	500	25
Factor IX	600	30
Factor X	600	30

Tabla 4: composición de Prothomplex

- **Factor VII activado recombinante (rFVIIa) (Novoseven) (2,13)**

- El rFVIIa interacciona con el factor tisular (FT) en el endotelio expuesto de la zona dañada; el complejo rFVIIa-FT inicia la cascada de la coagulación hasta la generación de trombina y finalmente la formación del coágulo de fibrina.
 - El uso de rFVIIa como tratamiento de la hemorragia incoercible no está recomendado en la guía española ni europea, además, se ha asociado a una tasa no despreciable de accidentes tromboembólicos más frecuentemente arteriales. Sin embargo, algunas guías de transfusión masiva, especialmente en el paciente politraumatizado, contemplan su uso ante el fracaso de las medidas convencionales.
 - La **dosis inicial a administrar sería de 90 mcg/kg** (2-5 min), con la posibilidad de repetir dosis a las 2-3 horas, como fuera de ficha técnica tras futilidad de las medidas anteriores.
 - Las situaciones donde **su uso podrá ser valorado** son: Sangrado masivo a pesar del soporte transfusional adecuado y donde haya fracasado el control quirúrgico y/o radiológico.
 - Para que pueda ser de utilidad se debe cumplir:
 - pH >7,2
 - Hto > 24%
 - T > 34°C
 - Fibrinógeno > 150 mg/dL
 - Plaquetas > 50.000/μL
 - No se administrará a: pacientes que se consideren insalvables, presenten arteriosclerosis avanzada conocidas, síndrome de aplastamiento, LMA promielocítica, hipersensibilidad al fármaco o un episodio tromboembólico en los últimos 3 meses.
- **Desmopresina:**
- La desmopresina tiene un efecto vasoconstrictor, incrementa los niveles de factor von Willebrand y mejora el funcionamiento plaquetario. No hay evidencia que recomiende su uso rutinario en el manejo de la hemorragia masiva. Se puede considerar su uso en pacientes en tratamiento con antiagregantes plaquetarios o uremia importante. La dosis aconsejada **es 0,3mcg/Kg**.

Manejo del paciente en tratamiento hemostático:

1. Pacientes antiagregados (2):

Ante hemorragias críticas en un paciente antiagregado, el método más eficaz de recuperar la actividad hemostática es la **administración de plaquetas**. Por otro lado, la desmopresina también puede ser de utilidad. Por lo tanto, se recomienda:

- Transfundir 1 pool de plaquetas si no se ha hecho previamente.
- Transfusión de 1-2 pool de plaquetas en pacientes antiagregados con HIC y que presenten plaquetas $< 100.000/\mu\text{L}$ (no precisen de neurocirugía urgente, en los casos de doble antiagregación o antiagregación simple con AAS o inhibidores de ADP especialmente clopidogrel).
- En los pacientes antiagregados con sangrado grave extracraneal que no responda a las medidas hemostáticas iniciales, se puede valorar un CP.
- DESMOPRESINA: Existe evidencia a favor del uso de desmopresina en pacientes antiagregados con sangrado en órgano crítico o grave, especialmente en el contexto de fracaso renal agudo con hiperuricemia (trombopatía urémica) que **no responda a las medidas hemostáticas habituales** incluidas transfusión de plaquetas. La dosis en estos casos será $0,3 \mu\text{g}/\text{kg}$ dosis única.

2. Pacientes anticoagulados:

a. Antivitamina K (12)

Los pacientes anticoagulados con fármacos antivitamina K (dicumarínicos: acenocumarol y warfarina), tienen déficit de los factores de coagulación vitamina K dependientes.

El CCP contiene estos factores de coagulación vitamina K dependientes y por tanto, en pacientes anticoagulados ($\text{INR} > 1.5$) con hemorragia vital, se aconseja revertir su efecto con la administración de CCP junto con finomenadiona.

- Administrar Prothromplex a dosis de **15-30U/kg y 10mg IV de vitamina K** en hemorragias graves.
- PFC: produce reversión de la anticoagulación subóptima, solo debe usarse si el Prothromplex no está disponible o en casos de necesidad de reversión con un evento isquémico reciente (< 3 meses).
- Dosis recomendada: Si $\text{INR} 1.5 - 3.9$ administrar $15 \text{ UI}/\text{kg}$. Si $\text{INR} 3.9-5$ administrar $20 \text{ UI}/\text{kg}$. Si $\text{INR} > 5$ administrar $30 \text{ UI}/\text{kg}$.

Recordar que el CCP no debe utilizarse para permitir una cirugía electiva o no urgente, en esos casos debe retrasarse el procedimiento de 6 a 12 horas y corregir el INR con vitamina K.

b. Heparina

El Sulfato de protamina neutraliza la heparina no fraccionada (HNF) y la heparina de bajo peso molecular (HBPM). Se debe administrar por vía IV lenta durante

un periodo aproximado de unos 10 minutos (velocidad infusión <5mg/min), o en infusión continua. No debe administrarse más de 50mg (5mL) en una sola dosis.

- HNF: Por cada 100 UI de HNF se debe administrar:
 - o < 30 min: 1 mg
 - o 30-60 min: 0.5-0.75 mg
 - o 60-120 min: 0.375 -0.5 mg
 - o > 120 min: 0.25-0.375 mg
- HBPM: según el tiempo transcurrido desde su administración subcutánea:
 - o < 8 h: 1mg/mg
 - o 8-12 h: 0.5 mg/mg
- El sulfato de protamina no es útil para la reversión de fondaparinux.

c. Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) (2,14,15)

Salvo para la reversión de Dabigatrán, no disponemos en España de agentes específicos que neutralicen la acción de estos fármacos. Existen guías de recomendaciones basadas en datos farmacocinéticos y farmacodinámicos, y en voluntarios sanos. Para valorar la necesidad de reversión, se deberá tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la última dosis del fármaco y la función renal del paciente.

La transfusión de PFC apenas revierte el efecto anticoagulante de estos ACOD por lo que no debe considerarse su uso.

- Inhibidor de la trombina (Dabigatran – Pradaxa®-):
 - o Revertir si TPTa >1 y toma en las 24 horas previas o en las 48 horas previas y FG <30ml/h.
 - o Idarucizumab 5mg iv en dosis única (1 vial de 2.5mg y a los 5 minutos otro) en bolo lento tras reconstituir en 50ml. Ver protocolo de uso de Idarucizumab.
 - o En ausencia de idarucizumab, Prothromplex 25-50 UI/Kg iv.
 - o Se puede valorar la administración de 15 mg/Kg o 1 g de ác. Tranexámico IV
 - o Debido a la eliminación renal, el dabigatrán puede ser dializado, no obstante, hay limitada experiencia en diálisis con el objeto de revertir su acción.
 - o Más información protocolo de reversión hospitalario.
- Inhibidores del factor Xa (Rivaroxaban -Xarelto®, apixaban -Eliquis®- o edoxaban – Lixiana®-):

- Revertir si TP >1 y toma en las 24 horas previas o en las 48 horas previas en caso de FG<30ml/h.
- Hasta la aprobación de Andexanet alfa por la Agencia Española del Medicamento, debe utilizarse CCP a dosis 25-50 UI/kg.
- Se puede valorar la administración de 15 mg/Kg o 1 g de ác. Tranexámico IV

La ficha técnica de Prothromplex recomienda dosificación por unidades/Kg. Se recomienda administrar un máximo de 2 viales (1200UI) y reevaluar la hemostasia en 20-30 minutos para minimizar las complicaciones trombóticas.

FÁRMACO	ANTÍDOTO
Dependientes de vit. K (Acenocumarol)	CCP 25-50 U/Kg + Fitomenadiona 10 mg
ACOD anti Xa	ATX 15 mg/Kg (o 1 g) + CCP (2C) (andexanet alfa no disponible)
ACOD anti IIa (Dabigatrán)	Idarucizumab 5 g en 2 dosis de 2.5 mg
HNF	Sulfato de protamina. Por cada 100 UI HNF: <ul style="list-style-type: none"> - < 30': 1 mg - 30-60': 0.5-0.75 mg - 60-120': 0.375-0.5 mg - > 120': 0.25-0.375 mg
HBPM	Sulfato de protamina <ul style="list-style-type: none"> - < 8h: 1 mg/mg - 8-12h 0.5 mg/mg
Antiagregantes	Desmopresina 0.3 µg/Kg +/- plaquetas

Tabla 5: Resumen antídotos antiagregación y anticoagulación

Hemorragia Obstétrica:

1. Peculiaridades de la hemorragia obstétrica:

La hemorragia posparto sigue siendo una de las principales causas de mortalidad materna en todo el mundo. La principal etiología de la hemorragia masiva obstétrica es la atonía uterina. Otras causas son la placenta previa, el desprendimiento prematuro de placenta, la placenta ácreta y el embolismo de líquido amniótico. Todas ellas se acompañan frecuentemente de coagulopatía de consumo con hiperfibrinólisis. Por tanto:

- Una concentración de fibrinógeno inferior a 200 mg/dl es altamente predictiva de hemorragia postparto severa, que se verá agravada en caso de trombopenia concomitante (<100.000 plaquetas).
- Una concentración superior a 400 mg/dl se asocia con un pronóstico más favorable.
- Es conveniente hacer un estudio de coagulación en toda paciente en el posparto inmediato y, si se desarrolla una hemorragia postparto, monitorizar la coagulación cada 30 minutos.

2. Manejo transfusional:

- Al igual que en la hemorragia masiva inducida por politraumatismo es necesario disponer de un paquete transfusional de rápida distribución balanceado entre CH:PLASMA:PLAQUETAS.

3. Manejo farmacológico:

- El objetivo del tratamiento es lograr la rápida contracción de las fibras uterinas y corregir, en caso de que aparezcan, la coagulopatía e hiperfibrinólisis.
- Manejo activo del alumbramiento (en todos los partos)
 - o Masaje uterino vigoroso
 - o Tracción controlada del cordón umbilical
 - o Fármacos uterotónicos:
 - o 10 UI syntocinon im tras salida del RN
 - o 10-20 UI de syntocinon en 500 cc de SF a 125 ml/h si hipotensión
 - o 10 UI de syntocinon en 50 cc de SF a pasar rápido.
- Parto/cesárea SIN factores de riesgo:
 - o Oxitocina IV 10-20U en 500 cc de SF o Ringer a 180 ml/h durante 45-60" y posteriormente 120 ml/h durante 2 horas
- Parto/cesárea CON factores de riesgo:

- Oxitocina IV 10-20U en 500 cc de SF o Ringer a 180 ml/h durante 45-60" y posteriormente 120 ml/h durante 2 horas + 3 comp (600 µg) de misoprostol rectal
- Cesárea CON/SIN factores de riesgo:
 - Carbetocina 100 µg en bolo lento \geq 1 min (fármaco de primera línea aunque actualmente no disponible)
- Ver apartados 5.1.1 y 5.1.2 Alternativas a los hemocomponentes sobre administración de antifibrinolíticos y fibrinógeno.

Riesgos y complicaciones (16):

- **Hipocalcemia:**
 - La toxicidad por citrato empleado en los hemocomponentes como anticoagulante es rara en condiciones normales. Sin embargo, en transfusiones masivas aumenta su frecuencia. Cada CH tiene aproximadamente 1,8- 1,9 g de citrato, que se une al calcio provocando hipocalcemia. Un paciente con función hepática normal puede metabolizar rápidamente el citrato a bicarbonato sin que haya repercusiones, en los pacientes que requieren transfusión masiva el metabolismo está enlentecido.
 - Administrar gluconato cálcico (10-20 ml) o cloruro cálcico (2-5 ml) preferible en casos de función hepática alterada, para asegurar cifras de calcio iónico $>$ 1,1mmol/L. (aprox. 1 ampolla de gluconato cálcico cada 4 concentrados de hematíes).
- **TACO (16)**
 - Sobrecarga de volumen asociada a transfusión. Se trata de un cuadro de edema pulmonar cardiogénico (presión venosa yugular elevada, S3 galope, elevada presión capilar pulmonar de enclavamiento, cardiomegalia en la Rx de tórax, elevación del proBNP) en un paciente sin enfermedad cardíaca asociada o sobrecarga de volumen cuando se inicia la transfusión. Suele responder a la administración de diuréticos.
- **TRALI (17)**
 - La lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión es una reacción adversa grave que cursa clínicamente con un síndrome de distrés respiratorio agudo que puede acompañarse de fiebre, taquicardia, taquipnea e hipotensión. Radiológicamente puede cursar con infiltrados pulmonares algodonosos bilaterales. Ocurre en el contexto de la transfusión de hematíes o plasma, con mayor frecuencia a las 2 horas del inicio de la transfusión, aunque también se ha descrito entre las 6-72 horas, lo que se denomina "TRALI tardío". La resolución habitualmente es rápida con recuperación funcional pulmonar completa. Tiene una mortalidad de 5%.

- Se trata de una reacción pulmonar inmunomediada por anticuerpos anti-HNA y anti-HLA. Para su diagnóstico de sospecha hay que integrar datos clínicos, analíticos y gasométricos, siendo de utilidad el proBNP pre y postrasfusional para el diagnóstico diferencial con la insuficiencia cardiaca aguda y el TACO. El diagnóstico definitivo se basa en la demostración de Ac anti HLA-I/II y anti-HNA en el suero de los donantes de los componentes transfundidos junto con la demostración de dichos antígenos en el receptor.
- **Complicaciones trombóticas asociadas a fármacos**
 - Las complicaciones tromboembólicas asociadas a la administración de Novoseven y Prothromplex varían desde la trombosis venosa profunda hasta el infarto de miocardio. Se estima este riesgo en 0,9%.

Finalización del sistema de alerta de hemorragia masiva:

1. Evaluación respuesta al tratamiento:
 - a. Normalización parámetros clínicos y analíticos.
 - b. Disminución de los requerimientos transfusionales y de las pérdidas.
2. Fin del protocolo:
 - a. Éxito del tratamiento: Hemorragia < 500 ml/ h con normalización los objetivos clínicos y analíticos. Avisar al Banco de Sangre o Hematólogo para disminuir la provisión de hemoderivados.
 - b. Fracaso terapéutico: decisión del médico encargado. En general necesidad de > 4 CH Hematíes / 15 min o > 3 h sin control de la hemorragia.

*Se debe **comunicar inmediatamente al Banco de sangre (86057)** la desactivación del protocolo de hemorragia masiva y devolver los hemoderivados no utilizados.*

Auditorías y difusión del protocolo:

Al iniciar un nuevo protocolo y su implementación, se irán modificando aquellos elementos que tras el inicio de la práctica clínica se consideren subsidiarios de ello. Para ello es de vital importancia el registro de casos y las auditorías rutinarias de forma que se pueda modificar y subsanar situaciones en las que se detecte algún elemento que pueda mejorar el protocolo y por tanto la asistencia y seguridad del paciente.

De cara a la correcta difusión del protocolo y para facilitar la aplicación del mismo en los distintos servicios implicados en el tratamiento de la hemorragia masiva, se dispondrá en aquellos espacios en los que sea de utilidad (Urgencias, plantas de hospitalización, UCI, REA) del Anexo II: Resumen del manejo de la hemorragia masiva. Se designarán formadores para realizar sesiones formativas al personal

sanitario implicado cada 6 meses / anualmente y se revisará el protocolo en los sucesivos Comités de Transfusión.

Anexos:

- ANEXO I: Guía de administración de fármacos por vía parenteral
- ANEXO II: Resumen protocolo de hemorragia masiva

Abreviaturas:

AP Actividad de protrombina

APTT Tiempo parcial de tromboplastina activada ATX Ácido tranexámico

AVK antivitamina K

CCP Concentrado de complejo protrombínico

CH Concentrado de hematíes

CRASH Clinical Randomisation of Antifibrinolytic in significant Haemorrhage FT
Factor tisular

FXa Factor de la coagulación X activado

GCS Glasgow Coma Scale

INR International normalized ratio

IV Intravenoso

Lpm Latidos por minuto

Min Minuto/s

PFC Plasma fresco congelado. proBNP Propéptido natriurético cerebral rFVIIa
Factor VII activado recombinante

rpm Respiraciones por minuto.

SDRA Síndrome de distrés respiratorio agudo TAS tensión arterial sistólica

TASH Trauma associated severe Hemorrhage score.

TRALI Transfusion related acute lung injury U Unidad

UCI Unidad de cuidados intensivos

UI Unidad internacional.

WOMAN World Maternal Antifibrinolytic Trial

Bibliografía:

1. Llau JV, Acosta FJ, Escolar G, Fernández-Mondéjar E, Guasch E, Marco P, et al. Documento multidisciplinar de consenso sobre el manejo de la hemorragia masiva (documento HEMOMAS). Med Intensiva [Internet]. 2015 Nov;39(8):483–504. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210569115001138>
2. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. Crit Care [Internet]. 2019 Dec 27;23(1):98. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-019-2347-3>
3. Burman S, Cotton BA. Trauma patients at risk for massive transfusion: the role of scoring systems and the impact of early identification on patient outcomes. Expert Rev Hematol [Internet]. 2012 Jan 10;5(2):211–8. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/ehm.11.85>
4. Terceros-Almanza LJ, García-Fuentes C, Bermejo-Aznárez S, Prieto-del Portillo IJ, Mudarra-Reche C, Sáez-de la Fuente I, et al. Predicción de hemorragia masiva. Índice de shock e índice de shock modificado. Med Intensiva [Internet]. 2017 Dec;41(9):532–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210569117300074>
5. Terceros-Almanza LJ, García-Fuentes C, Bermejo-Aznárez S, Prieto del Portillo IJ, Mudarra-Reche C, Domínguez-Aguado H, et al. Predicción de hemorragia masiva a nivel extrahospitalario: validación de seis escalas. Med Intensiva [Internet]. 2019 Apr;43(3):131–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210569117303649>
6. Cotton BA, Dossett LA, Haut ER, Shafi S, Nunez TC, Au BK, et al. Multicenter Validation of a Simplified Score to Predict Massive Transfusion in Trauma. J Trauma Inj Infect Crit Care [Internet]. 2010 Jul;69(1):S33–9. Available from: <https://journals.lww.com/00005373-201007001-00006>
7. Shakur H, Elbourne D, Gülmezoglu M, Alfirevic Z, Ronsmans C, Allen E, et al. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial. Trials [Internet]. 2010 Dec 16;11(1):40. Available from: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-6215-11-40>
8. Shakur H, Roberts I, Fawole B, Chaudhri R, El-Sheikh M, Akintan A, et al. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet [Internet]. 2017 May;389(10084):2105–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617306384>

9. Pabinger I, Fries D, Schöchl H, Streif W, Toller W. Tranexamic acid for treatment and prophylaxis of bleeding and hyperfibrinolysis. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2017 May 21;129(9–10):303–16. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00508-017-1194-y>
10. Roberts I, Shakur H, Coats T, Hunt B, Balogun E, Barnetson L, et al. The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Heal Technol Assess* [Internet]. 2013 Mar;17(10). Available from: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta17100/>
11. The CRASH trial protocol (Corticosteroid randomisation after significant head injury) [74459797]. *BMC Emerg Med* [Internet]. 2001 Dec 11;1(1):1. Available from: <http://bmccemergmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-227X-1-1>
12. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CAA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding. *Eur J Anaesthesiol* [Internet]. 2013 Jun;30(6):270–382. Available from: <http://journals.lww.com/00003643-201306000-00002>
13. Lin Y, Stanworth S, Birchall J, Doree C, Hyde C. Use of recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without hemophilia: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J* [Internet]. 2011 Jan 11;183(1):E9–19. Available from: <http://www.cmaj.ca/cgi/doi/10.1503/cmaj.100408>
14. Wiegele M, Schöchl H, Haushofer A, Ortler M, Leitgeb J, Kwasny O, et al. Diagnostic and therapeutic approach in adult patients with traumatic brain injury receiving oral anticoagulant therapy: an Austrian interdisciplinary consensus statement. *Crit Care* [Internet]. 2019 Dec 22;23(1):62. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-019-2352-6>
15. Weinberger J, Cipolle M. Optimal Reversal of Novel Anticoagulants in Trauma. *Crit Care Clin* [Internet]. 2017 Jan;33(1):135–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749070416300859>
16. Tinegate H, Birchall J, Gray A, Haggas R, Massey E, Norfolk D, et al. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. *Br J Haematol* [Internet]. 2012 Oct;159(2):143–53. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.12017>
17. Soni N. Transfusion related lung injury. TRALI. *Curr Anaesth Crit Care* [Internet]. 2009 Apr;20(2):93–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0953711209000052>