



Hospital Universitario La Paz

SaludMadrid

Comunidad de Madrid

en urgencias

Dr. M. Quintana

Servicio de Urgencias
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Declaración de conflicto de intereses

- **Charlas, estudios investigación y ayudas a congresos**

- Octapharma
- CLS Behring
- Lilly
- Grifols
- Fresenius

- **Pertenencia a Sociedades Científicas**

- Miembro de la Comisión de Transfusiones del HULP 2007- 2011
- Miembro del Documento de Sevilla “Alternativas a la Transfusión”
- Miembro de GIEMSA/ AWGE/NATA
- Socio ESCIM/SEMICYUC/SETS/SEMES/SOMIUCAM

- **Hospital Universitario La Paz. Madrid**

- **Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid**

Agradecimientos

• Dr. J.A. García Erce. Huesca

• Prof Dr. M. Muñoz. Málaga

• Dra. S. Fabra/ Dr. A.M. Borobia Madrid

• Dra A. Serrano/ Dr. JV Llau Valencia

• Grupo SEMICYUC de TyATSA .

• Grupo SEMES de A.T y A

NO
VAYAS
SOLO

queso



**VIII JORNADAS
FARMACEUTICAS
Sobre el Tratamiento de las
COAGULOPATÍAS
CONGÉNITAS**

Madrid, 2 3 y 4 de Diciembre de 2013

Organiza



**Hospital Universitario
La Paz**



Avalado



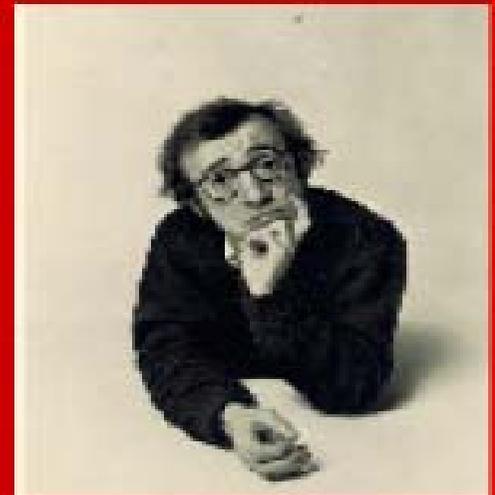
Coordinadores

Servicio de Farmacia
Dr. JA. Romero Garrido
Dra. A. Herrero Amoroso
Servicio de Hematología
Dr. V. Jiménez Yuste
Dirección Gerencia

**My brain –
it's my second
favorite organ.**



**My blood –
it's my second
favorite organ.**





**VIII JORNADAS
FARMACEUTICAS
Sobre el Tratamiento de las
COAGULOPATÍAS
CONGÉNITAS**

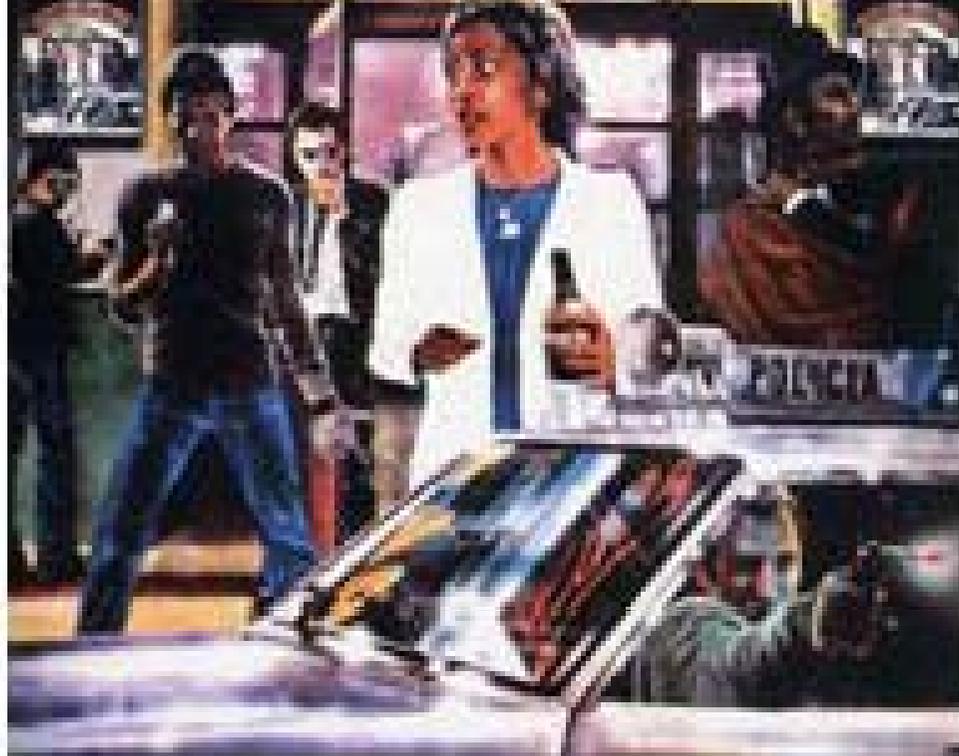
Madrid, 23 y 4 de Diciembre de 2013

CARMEN MALERA · FELIX ROTAETA · HECTOR ALTERIO

en

¿QUE HACE UNA CHICA COMO TU
EN UN SITIO COMO ESTE?

SESION CONTINUA
DESDE LAS 10 DE LA NOCHE



DVD
VIDEO

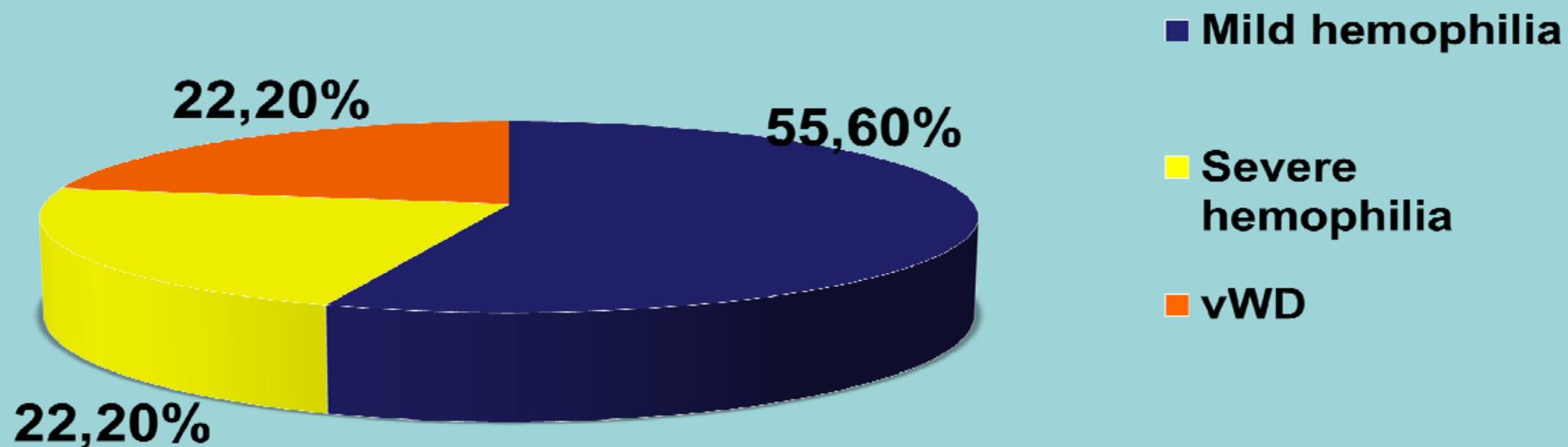
ACTRIZ PRINCIPAL: CARMEN MALERA · FOTOGRAFIA: JUAN DE PABLO
GUION: FERNANDO COLOMO · DIRECCION: JIMPU GUYARD
MONTAJE: JIMPU GUYARD · MÚSICA: JIMPU GUYARD
DISTRIBUCION: FERNANDO COLOMO · TELEVISIONES

JRB

si esperáis.....

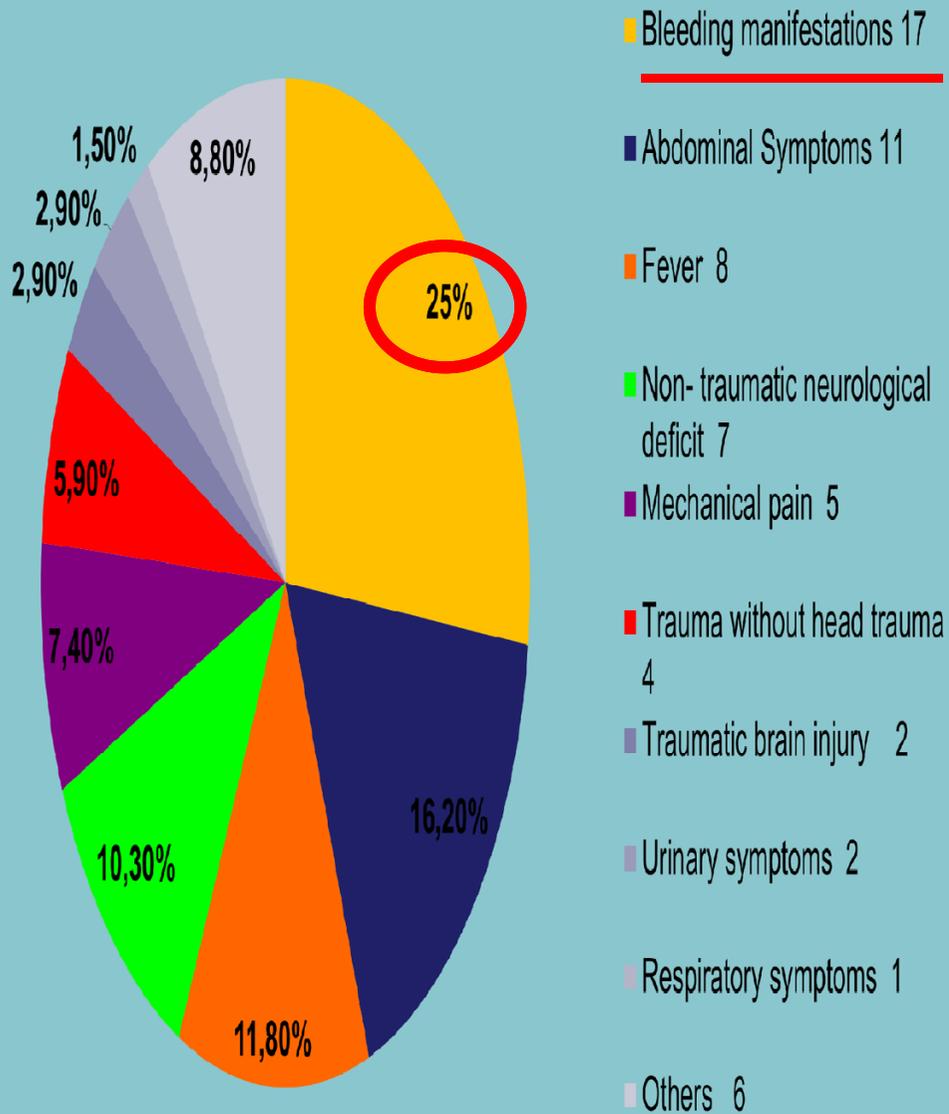
coagulopatías congénitas

Major bleeding

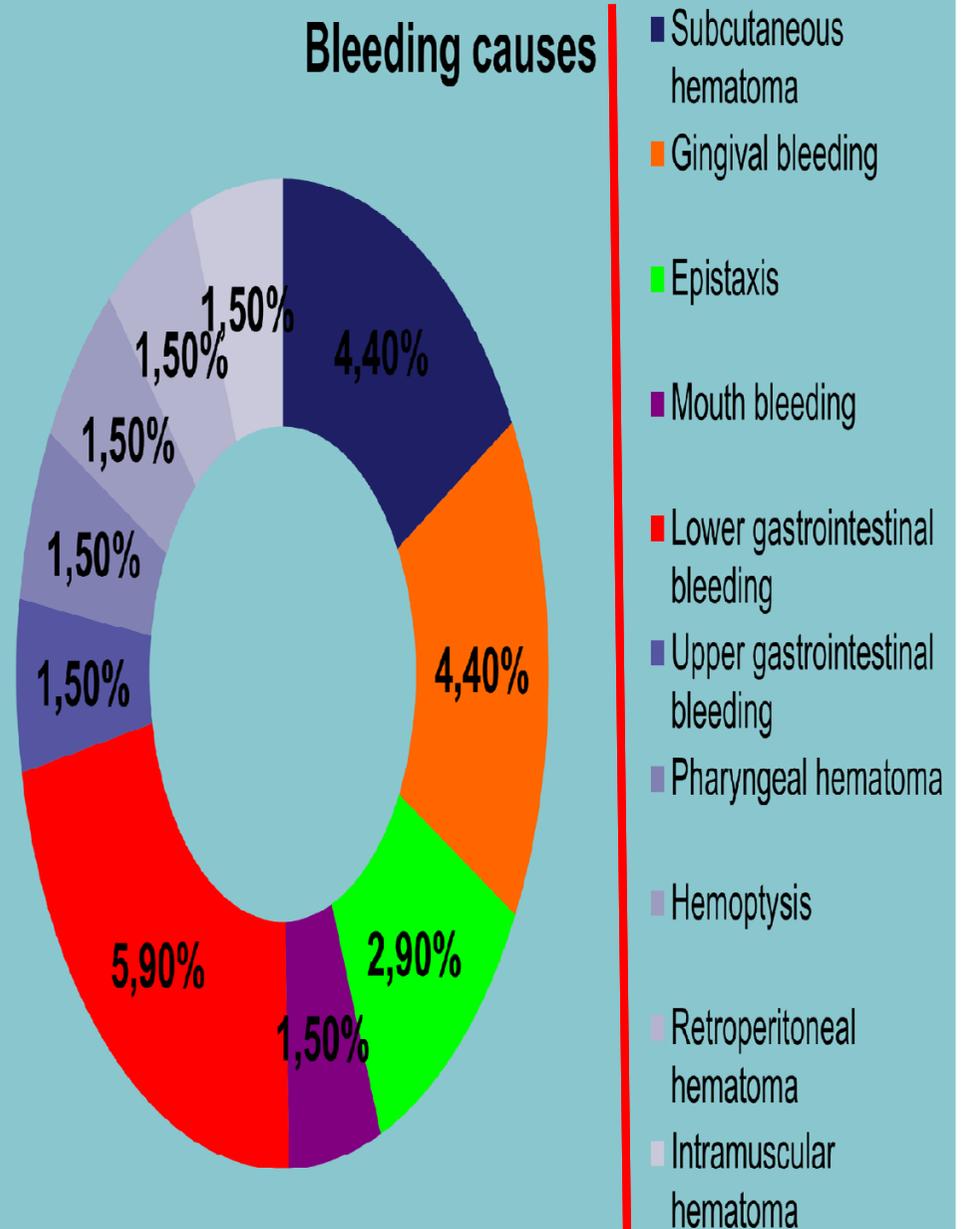


8-15 pacientes/mes

Emergency Department presentations



Bleeding causes



pero.....

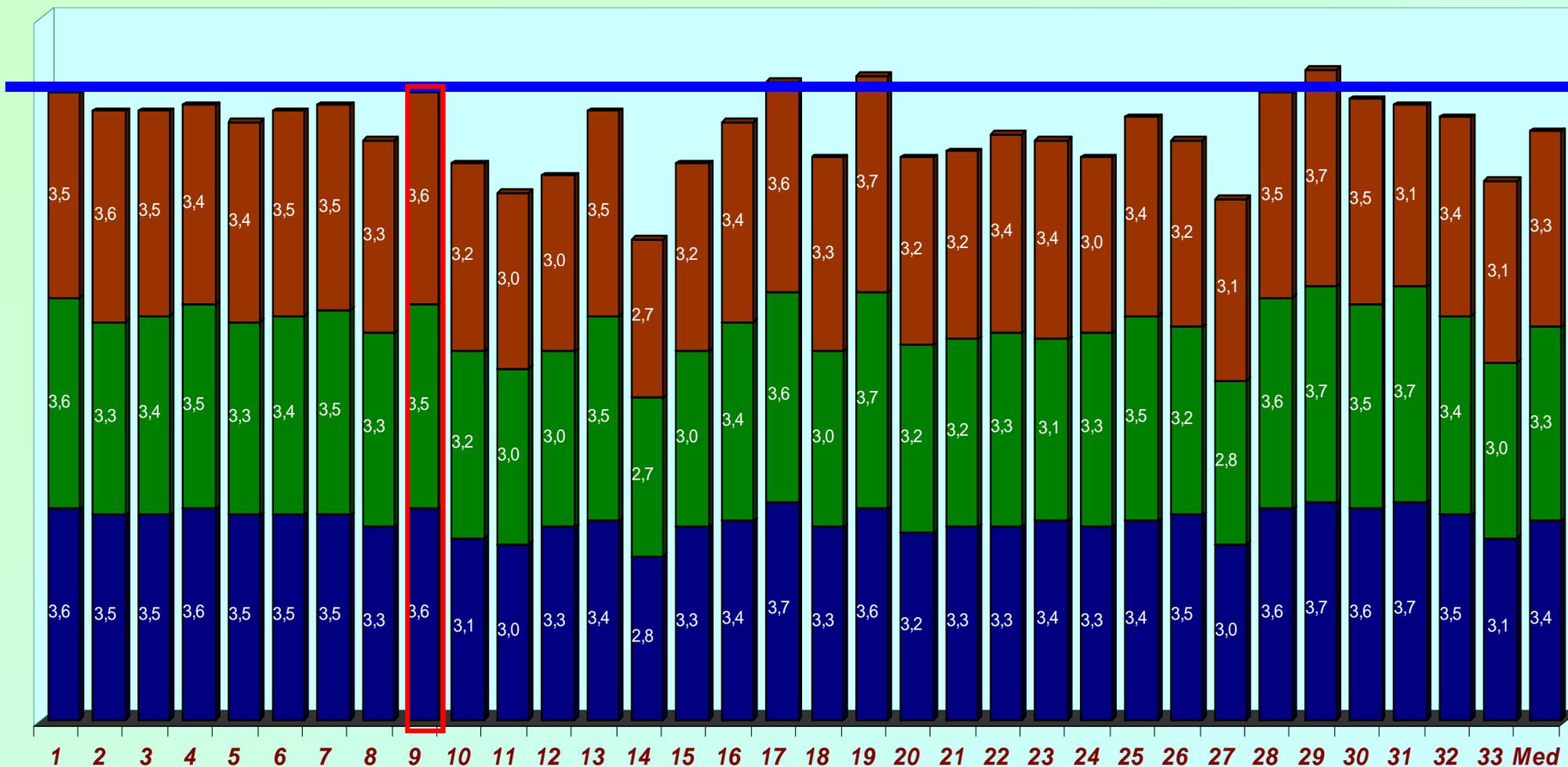


coagulopatías
adquiridas



**“ el Conejo blanco preguntó
¿por dònde empiezo?
empieza por el principio, y
cuando llegues al final,
entonces para
- le contestó con gravedad el
Rey ”**

Carrol, 1863



■ Contenido ■ Presentación ■ Relevancia en la práctica



...lo que sabemos

del sangrado en urgencias

www.rippenspreizer.de



**paciente con sangrado crítico
en urgencias**

**paciente crítico que sangra en
urgencias**

Por qué es un problema?

- **Definición subjetiva**
- **Dificultad diagnóstica**
- **Poco tiempo para tomar decisiones**
- **Proceso dinámico**
- **Dificultad en decidir la terapia más adecuada**



el sangrado crítico

Grados de Sangrado de la OMS

- 0** Ninguno.
- 1** Petequias, equimosis de menos de 2,5 cm, sangre oculta en heces u orina, leves pérdidas vaginales.
- 2** Hemorragia evidente que no requiera transfusión de concentrado de hematíes, aparte de las necesidades transfusionales rutinarias: epistaxis, hematuria, hematemesis, melenas.
- 3** Hemorragia que requiera la transfusión de 1 ó más concentrados de hematíes.
- 4** Hemorragia con amenaza vital, definida como una hemorragia masiva que causa compromiso hemodinámico o hemorragia dentro de un órgano vital (por ejemplo hemorragia intracaneal, pericárdica, pulmonar).

Definition of major bleeding in clinical investigations of anti-hemostatic medicinal products in non-surgical patients

S. SCHULMAN* and C. KEARON† ON BEHALF OF THE SUBCOMMITTEE ON CONTROL OF ANTICOAGULATION OF THE SCIENTIFIC AND STANDARDIZATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL SOCIETY ON THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS

*Coagulation Unit, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden and Department of Medicine, FHS-General Hospital, Hamilton, ON, Canada; and †Irenitersen General Hospital, Hamilton, ON, Canada

The guidelines of EMEA have also included ‘bleeding causing permanent treatment cessation’ among the criteria for major bleeding. However, this decision is extremely subjective and is influenced by a variety of factors other than the severity of bleeding. Therefore, this criterion has been excluded.

Some classification schemes have included ‘bleeding resulting in admission to hospital’ or ‘bleeding resulting in serious medical complications (e.g. myocardial infarction or ischaemic stroke)’ among the criteria for major bleeding. These criteria have not been included in the definition of major bleeding described above for the following reasons: (i) admission to hospital is influenced strongly by other factors such as support in the community, hospital bed availability and presence of comorbidity; and (ii) bleeding is extremely unlikely to be the primary cause of serious medical consequences without also satisfying one of the included criteria for major bleeding, and inclusion of this criterion has the potential to falsely classify a minor bleed as a major bleed because of the coincidental occurrence of conditions such as myocardial infarction or ischemic stroke.

‘Bleeding resulting in surgical intervention’ has not been included as a separate criterion as, if no other criteria for major bleeding have been satisfied, performance of surgical interventions will often be minor and not justify categorization as a major bleed.

As general principles, a definition of major bleeding needs to be based on objective criteria, and major bleeds are those that result in death, are life-threatening, cause chronic sequelae or consume major health-care resources. With this in mind, the Control of Anticoagulation Subcommittee recommends the following criteria for major bleeding in non-surgical patients:

- 1 Fatal bleeding, and/or
- 2 Symptomatic bleeding in a critical area or organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular or pericardial, or intramuscular with compartment syndrome, and/or
- 3 Bleeding causing a fall in hemoglobin level of 20 g L^{-1} (1.24 mmol L^{-1}) or more, or leading to transfusion of two or more units of whole blood or red cells.

Clasificación grados de Shock. ACSCOT

	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
Pérdida sangre	750 c.c. 15%	750-1500 15-30%	1500-2000 30-40%	>2000 >40%
Frec. pulso	<100	>100	>120 ↓	>140
TAS	N	N ↓	↓ ↓	
Presión P	N			
F. Resp.	14-20	20-30	30-40	>40
Diuresis	>30	20-30	5-15	-
Mental	Algo ansioso	Ansioso	Confuso. agitado	letárgico

Remplazo

(3x1) Crist.

Crist.

Crist. + sangre

Sangre

crítico = agudo

agudo = masivo

**refractario o que
requiere un tratamiento
de emergencia**

ORIGINAL ARTICLE

Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients

S. SCHULMAN* and C. KEARON† ON BEHALF OF THE SUBCOMMITTEE ON CONTROL OF ANTICOAGULATION OF THE SCIENTIFIC AND STANDARDIZATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL SOCIETY ON THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS

*Coagulation Unit, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden and Department of Medicine, HHS-General Hospital, Hamilton, ON, Canada; and †Henderson General Hospital, Hamilton, ON, Canada

As noted previously, even with the use of a standard definition of major bleeding, there is a subjective component to

Problema clínico

- **Causas primarias: lesión mecánica**
 - **lesión mecánica de órganos**
 - **Lesión mecánica de vasos**
- **Causas secundarias: coagulopatía**
 - **Coagulopatía asociada al sangrado**
 - **Coagulopatía asociada al tratamiento**

**Activación
Sistémica de
la
Coagulación**

**basal
asociada
derivada
añadida**

**Coagulopatía
Multifactorial**

**Coagulopatía
por Sangrado
Severa**

Fisiopatología de la Coagulopatía asociada al sangrado

- Defecto en la firmeza del coágulo debido a la deficiencia* de fibrinógeno y a la trombopenia
- Defecto en la estabilidad del coágulo debido a la hiperfibrinolisis y a la deficiencia de FXIII
- Prolongación de la formación del coágulo debido a deficiencia de varios factores por consumo

*Kozek-Langenecker S. Yearbook of Intensive care and Emergency Medicine 2007

Pruebas de rutina

Dificultad en reproducir el "escenario sangrante"

Detectan anomalías "groseras" pero no las identifican

aPTT > 1,8 ó INR > 1,5-1,8 aumenta la mortalidad 35%

TP es el marcador más sensible (cuando está alterado)

Las plaquetas se muestran como predictores independientes

- Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F (2008) Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. J Trauma 65:951–960
- Hess JR, Lindell AL, Stansbury LG, Dutton RP, Scalea TM (2009) The prevalence of abnormal results of conventional coagulation tests on admission to a trauma center. Transfusion 49:34–39
- Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Stahel PF, Vincent JL, Spahn DR (2010) Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. Crit Care 14:R52.
- MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M (2003) Early coagulopathy predicts mortality in trauma. J Trauma 55:39–44

**... en qué escenarios
ocurre?**

Hemorragía en el paciente politraumatizado

Hemorragia en otros pacientes

**Hemorragia en en el paciente
anticoagulado**

otros pacientes

polittrauma

**Un paciente traumatizado “resucitado”
es aquel en el que se ha
controlado el sangrado**

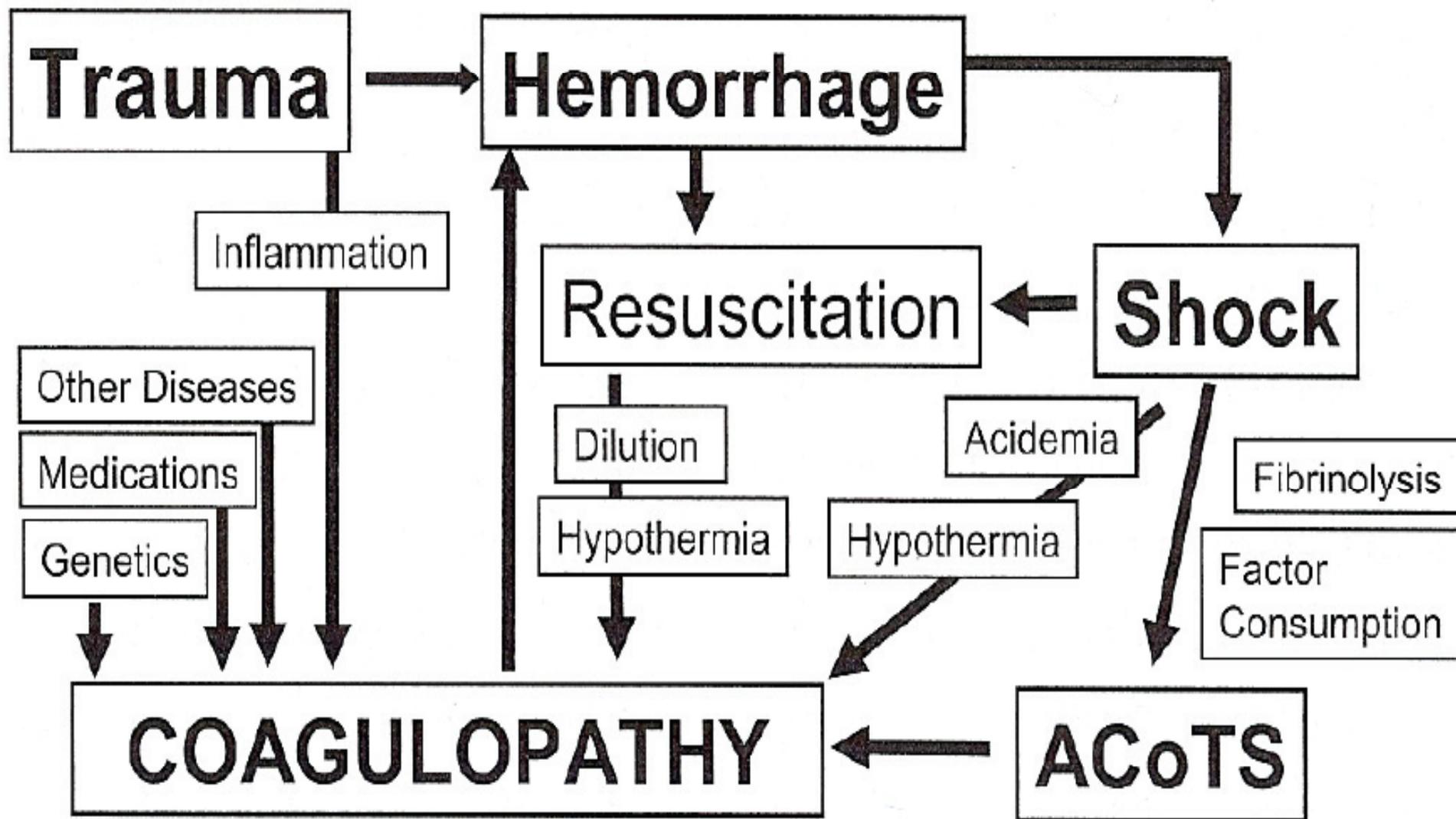
“Trauma Rules”-BMJ Publications, UK (Hodgets, Ed), 1997

Coagulopatía. Visión Clásica

- Dilución de factores por la resucitación.
- Pérdida de factores por la hemorragia.
- Tardía

Coagulopatía. Visión Actual

- Exposición Factor Tisular (trauma).
- Aumento Trombomodulina (hipoperfusión).
- Tiempo Protrombina precozmente elevado.
- Precoz



Posibles mecanismos de la EAC



	Mecanismo	Comentario
EAC	1-Lesión vaso, exposición factor tisular y colágeno. 2- Shock	Pérdida y Consumo plaquetas y FVII Activación PC (Anticoagulación Sistémica)
Dilución	1- Redistribución líquidos. 2- Cristaloides y/o coloides. 3- Transfusión CH/PFC bajas	2 lit =40% coagulopatía; 3 lit=50%; 4 lit =70% Dilución crítica tras 6 CH
Hipotermia	1-Enlentecimiento enzimático 2- Perdida activación plaquetar FvW-GP IbIX	5-10% descenso por cada °C Muerte por sangrado incontrolable si < 32°C
Acidosis	1- Disminución actividad Factores coagulación 2- Disminución síntesis fibrinogeno y aumento eliminación	50% con pH 7.2; 70% pH 7.0; 80% pH 6.8
Fibrinolisis	1- Liberación tPA 2- No liberación TAFI 3- Inactivación PAI-1	aPC (Hiperfibrinolisis)



- **Deterioro procoagulante**
- **Disfunción plaquetar**
- **Activación endotelial**



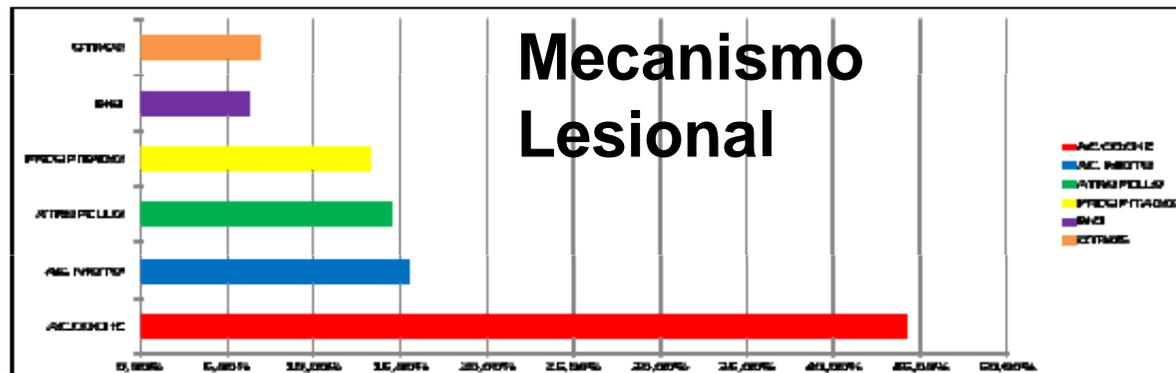
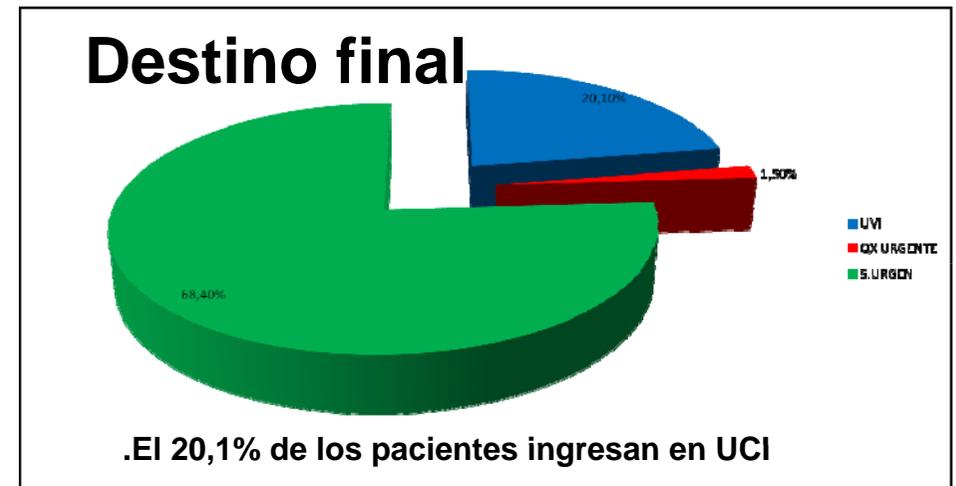
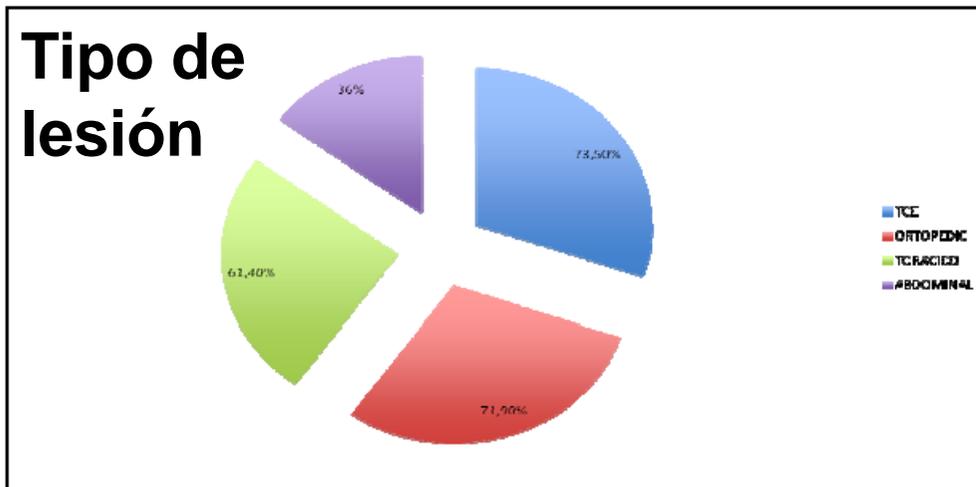
Cortesía Dra M^aJ Colomin

trauma = sangrado

POLITRAUMA

8%

- 427 pacientes politraumatizados atendidos durante el año 2012



anticoagulados

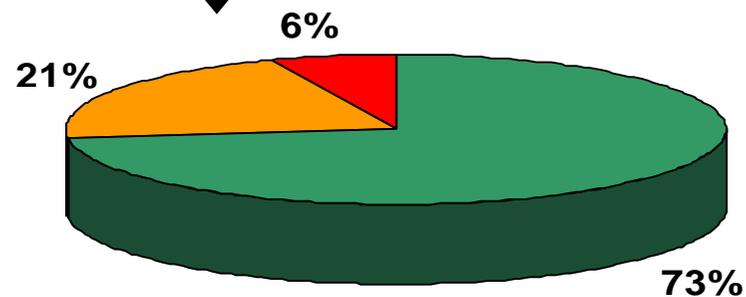
ANTICOAGULADOS
13950 pacientes

Nº DE DETERMINACIONES DE INR	Meda INR	RANGO	MEDIA DE EDAD DE PACIENTES
60.918	1,2	0,7 - 12,8	59 ± 22 años

48% INR < 1,8

42% INR 1,8 - 3,5

10% INR > 3,5



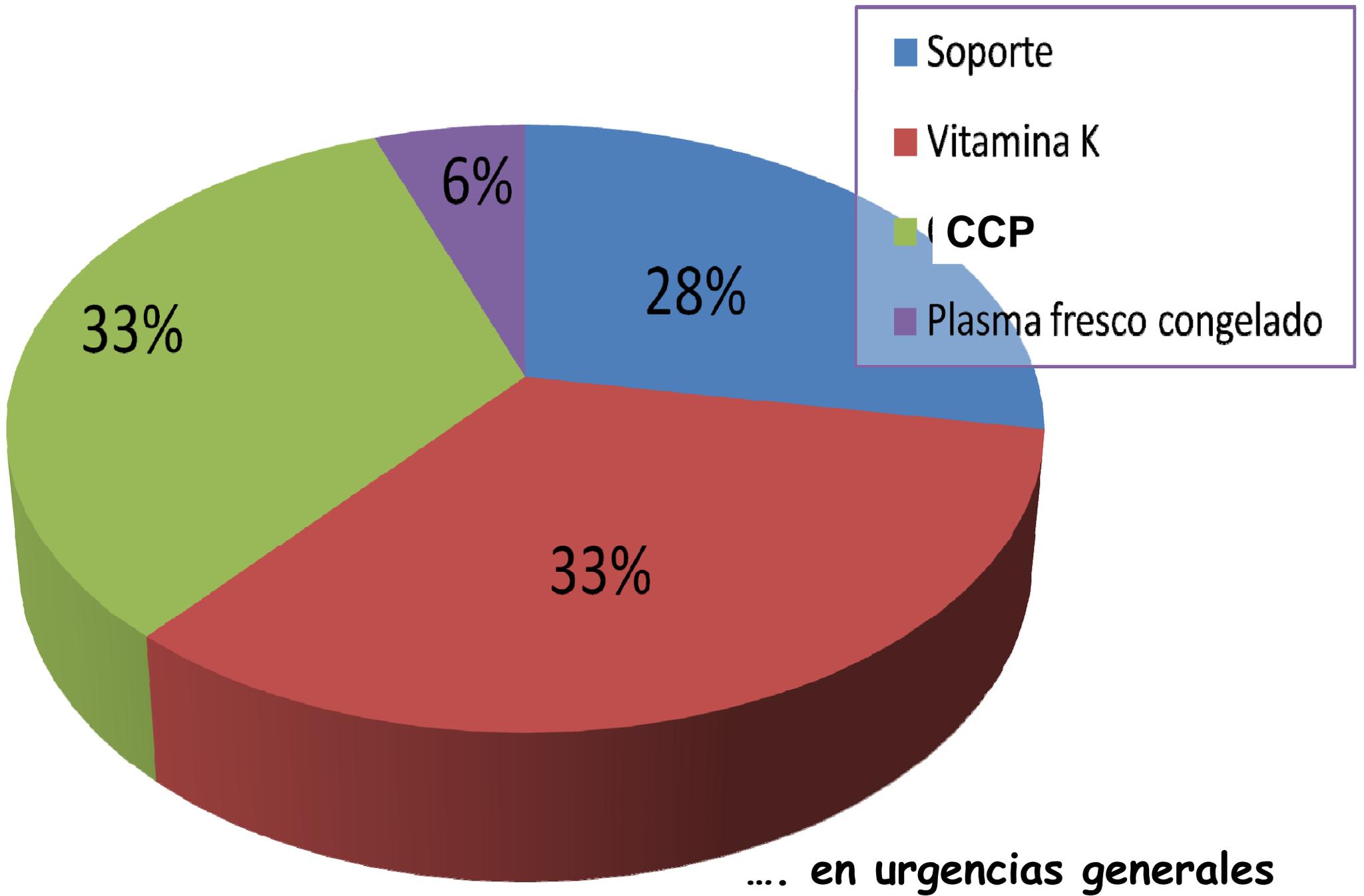
■ 3,5-5,5 ■ 5,5-8,5 ■ >8,5

Sin Complicaciones
23% (325)

Complicación Menor
75% (1046)

Complicación Mayor NO mortal
1,1% (15)

Complicación Mayor MORTAL
0,6% (8)



M Quintana et al. Experiencia del uso de los concentrados de complejo protrombínico en un servicio de urgencias hospitalario. Emergencias, 2013 (In press)

	Total (N=75)	Hemorragia Mayor (N=48)	Hemorragia Menor (N=8)	Cirugía ó Procedimiento Invasivo (N=15)	Elevación INR sin hemorragia (N=2)	Otras (N=2)	p
Datos demográficos							
Edad años [media (DE)]	77,2 (12,2)	77,4 (10,2)	81,4 (7,6)	73,6 (19,2)	85,5 (4,9)	73,5 (7,8)	0,514
Sexo [n (%) varón]	45 (60)	30 (62,5)	4 (50,0)	7 (46,6)	2 (100)	2 (100)	0,375
Antecedentes personales							
FA-Flutter [n (%)]	52(69,3)	38 (79,2)	5 (62,5)	6 (40)	2 (100)	1 (50)	0,050
Valvulopatía [n (%)]	9 (12)	4 (8,3)	1 (12,5)	3 (20)	0	1 (50)	0,339
Enfermedad tromboembólica [n (%)]	3 (4)	2 (4,2)	0	1 (6,7)	0	0	0,941
Hepatopatía de base [n (%)]	9 (12)	5 (10,42)	2 (25,0)	2 (13,3)	0	0	0,997
Tratamiento anticoagulante previo							
No tratamiento anticoagulante [n (%)]	9 (12)	3 (6,3)	1 (12,5)	5 (33,3)	-	-	0,074
Acenocumarol [n (%)]	61 (81,3)	40 (83,3)	7 (87,5)	10 (66,7)	2 (100)	2 (100)	0,498
Dabigatran [n (%)]	5 (6,7)	5 (10,4)	0	0	0	0	0,556
Datos del episodio agudo							
Puntuación ISTH [mediana (rango)]		4 (3-4)	3 (3-4)	-	-	-	1
Dosis CCP UI [media (DE)]	1271 (416)	1327 (455)	1200 (244)	1178 (372)	N.R	1000	0,561
Vitamina K [n (%)]	23 (30,7)	14 (29,2)	2 (25,0)	5 (33,3)	1 (50,0)	1 (50,0)	0,963
CH [n (%)]	35 (46,6)	24 (50,0)	4 (50,0)	5 (33,3)	1 (50,0)	1 (50,0)	0,855
PFC [n (%)]	18 (24)	12 (25,0)	1 (12,5)	4 (26,7)	0 (0,0)	1 (50,0)	0,720
Resultados							
INR ≤ 1,5 [n (%)]	54 (72)	36 (75)	7 (87,5)	9 (60)	0	2 (100)	0,086
Cese del sangrado [n (%)]	53 (70,6)	45 (93,8)	8 (100)	-	-	-	1,000
Hospitalización [n (%)]	61 (81,3)	36 (75,0)	7 (87,5)	15 (100)	1 (50,0)	2 (100)	0,155
Mortalidad intrahospitalaria [n (%)]	16 (21,3)	9 (18,8)	2 (25)	4 (26,7)	1 (50)	0	0,730
Mortalidad a 6 meses [n (%)]	1 (1,3)	1 (2,1)	0	0	0	0	1,000
Evento de TP a 6 meses [n (%)]	2 (2,7)	2 (4,2)	-	-	-	-	-

*CCP: Concentrado de Complejo Protrombínico. CH: Concentrados de hemafíes; PFC: Plasma fresco congelado. Hemorragia Mayor: Hemorragia intracraneal, hemorragia digestiva alta y baja, hematoma abdomino-pélvico y aneurisma aórtico roto. Hemorragia Menor: Hematoma en extremidades, epistaxis, hematuria, scalp con sangrado. N.R: No registrado.

M Quintana, AM Borobia, MA Rivera Núñez, AM Martínez Virto, S Fabra, M Sánchez Casado, JA García-Erce, CM Samama.

Use of prothrombin complex concentrates for urgent reversal of dabigatran in the emergency department.

Haematologica, 2013 (sep)



VOLUME 11
SUPPLEMENT 2
JULY 2013
ISSN 1538-7933

jth

**journal of
thrombosis and haemostasis**

**ABSTRACTS OF THE XXIV CONGRESS
OF THE INTERNATIONAL SOCIETY
ON THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS**

JUNE 29 - JULY 4, 2013

Use of protrombin complex concentrates for urgent reversal of dabigatran in the emergency department: a pilot study

Quintana M¹, Borobia AM¹, Martínez Virto A¹, Fabra S¹, Rivera A¹, Sánchez Casado MNM² and García Erce JA³

¹Hospital Universitario La Paz, Madrid; ²Hospital Virgen de la Salud, Toledo; ³Hospital San Jorge, Huesca, Spain

nuestros
escenarios.....

Un mes (octubre), que hubo 6206 ingresos. 243 casos en los que el Motivo de Consulta es por algún tipo de hemorragia (4% de los motivos de consulta).

- 64 HDA (26.4%)
- 54 HDB (22.2%)
- 52 Hematurias (21.4%)
- 31 Hemorragia cerebral (12.8%)
- 20 Epistaxis (8.2%)
- 14 Hematoma partes blandas (5.8%)
- Otros (8 casos; 3.3%)

El 39% (64 casos) se consideraron graves, es decir, fallecieron, requirieron ingreso, estancia en OSI, o pruebas invasivas

El 85% estaban anticoagulados (De ellos un 7% con alguno de los nuevos anticoagulantes, el resto con acenocumarol)

13 pacientes (5.3%) fallecieron

nuestros
problemas.....

confusiones “de” escenario

problemas “de” conocimiento



CASO N° 5

Cortesía Dra Serrano

Varón 65 años
Accidente tráfico: ciclista atropellado por
coche.



CASO CLÍNICO

**VARÓN 68 AÑOS
CAÍDA CASUAL DE UNA
ESCALERA DE 2 METROS DE
ALTURA.**

Testigo de Jehová

Cortesía Dra Fabra



Mujer 69 años
Motivo de Consulta:
Epistaxis masiva
Antiagregada



Cortesía Dra Rivera

TRAUMATISMO CRANEOENCEFALICO LEVE ?



Cortesía Dra Mtnez Virto

MUJER :86 AÑOS
Accidente casual: Golpe en la cabeza con un tubo metalico
Paciente anticoagulada con acenocumarol
por Fibrilación auricular y TEP .

hemos aprendido...

a identificar....

b-o-f



**BLOOD
ON
FLOOR**

a diagnosticar.....

Management of major blood loss: An update

P. I. JOHANSSON¹, S. R. OSTROWSKI¹ and N. H. SECHER²

¹Section for Transfusion Medicine, Capital Region Blood Bank and ²Department of Anaesthesiology, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Table 1

Thrombelastography treatment algorithm for actively bleeding patients implemented at Rigshospitalet, University of Copenhagen, Denmark.

TEG parameter	Treatment
R (11–14 min)	2 × FFP or 10 ml/kg
R > 14 min	4 × FFP or 20 ml/kg
MA (46–50 mm)	1 PC or 10 ml/kg
MA < 46 mm	2 PC or 20 ml/kg
Angle < 52°	2 × FFP or fibrinogen
Ly30 > 8%	Tranexamic acid

R, reaction time; alpha angle, clot dynamic amplitude; Ly30, lysis in percent 30 min after clot formation; FFP, fresh frozen plasma; PC, platelet concentrate.

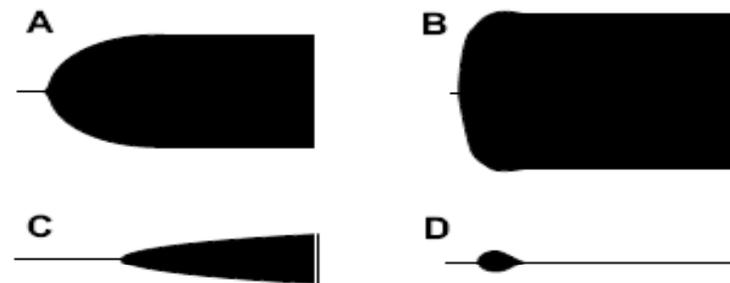
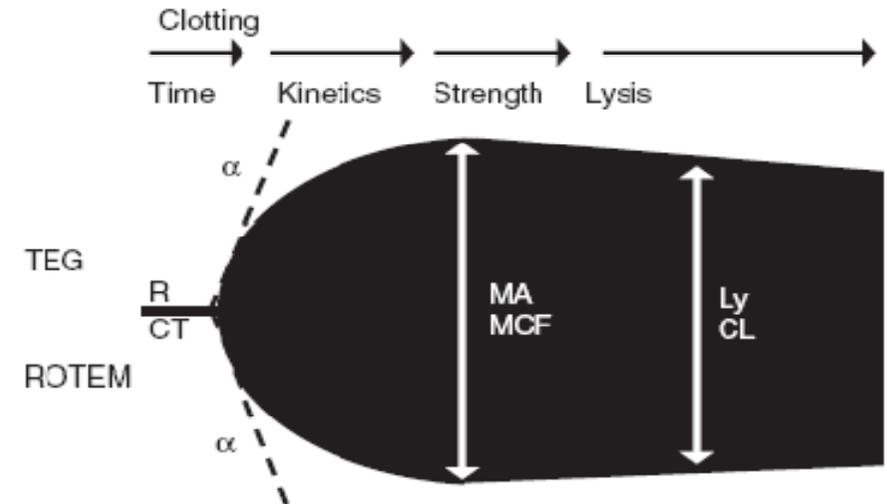


Figure 2
 Schematic presentation of various VHA tracings: A) Normal, B) Hypercoagulability, C) Hypocoagulability (thrombocytopenia/pathy) and D) Primary hyperfibrinolysis.

thrombelastograph (upper panel)/Rotational thromboelastometry (lower panel) trace indicating the commonly used parameters: reaction time (R); clotting time (CT), alpha angle (α), dynamic amplitude (MA)/maximum clot firmness (MCF) and lysis (CL).

Review Article

Monitoring patients at risk of massive transfusion with Thrombelastography or Thromboelastometry: a systematic review

A. J. WIKKELSOFF¹, A. AFSHARI², J. WETTERSLEV³, J. BROK^{4,5} and A. M. MOELLER^{1,6}

¹Department of Anesthesiology and Intensive Care, Herlev Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark, ²Rigshospitalet, Department of Anesthesiology, Juliane Marie Centre & Cochrane Anaesthesia Review Group and Copenhagen Trial Unit, Copenhagen, Denmark, ³Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research, Copenhagen, Denmark, ⁴Department of Paediatrics, Hvidovre Hospital, Hvidovre, Denmark, ⁵Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark and ⁶Cochrane Anaesthesia Review Group, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

Background: Thrombelastography (TEG) and Thromboelastometry (ROTEM) are viscoelastic whole-blood assays evaluating the haemostatic capacity of blood. These devices are used in algorithms to guide transfusion of haemostatic blood components.

Methods: The methods used for this study were systematic reviews with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials (RCTs) of TEG/ROTEM-based algorithm compared with standard treatment in patients with bleeding. Primary outcome was all-cause mortality. We searched the literature in seven databases (up to 31 October 2010), reference lists, registers of ongoing trials, and contacted authors and experts. We extracted data from included studies related to study methods, interventions, outcomes, bias risk and adverse events using Cochrane methodology. All trials irrespective of blinding or language status were included.

Results: Nine trials involving 776 participants were included. Eight trials involved cardiac surgery with an average blood loss of 390–960 ml, and one trial investigated liver transplantations.

One trial was classified as low-risk-of-bias trial. We found two ongoing trials. No impact was identified on mortality, amount of blood transfused, incidence of surgical reinterventions, time to extubation, or length of stay in hospital and intensive care unit. We identified a significant reduction in blood loss favouring the use of TEG/ROTEM [85 ml [95% confidence interval (CI) 29.4–140.7]] and in the proportion of patients receiving freshly frozen plasma and platelets [relative risk 0.39 (95%CI 0.27–0.57)]. **Conclusion:** There is currently weak evidence to support the use of TEG/ROTEM as a tool to guide transfusion in patients with severe bleeding. Further studies need to address other clinical settings and with larger blood losses.

Accepted for publication 15 August 2011

© 2011 The Authors
Acta Anaesthesiologica Scandinavica
© 2011 The Acta Anaesthesiologica Scandinavica Foundation

One trial was classified as low-risk-of-bias trial. We found two ongoing trials. No impact was identified on mortality, amount of blood transfused, incidence of surgical reinterventions, time to extubation, or length of stay in hospital and intensive care unit. We identified a significant reduction in blood loss favouring the use of TEG/ROTEM [85 ml [95% confidence interval (CI) 29.4–140.7]] and in the proportion of patients receiving freshly frozen plasma and platelets [relative risk 0.39 (95%CI 0.27–0.57)]. **Conclusion:** There is currently weak evidence to support the use of TEG/ROTEM as a tool to guide transfusion in patients with severe bleeding. Further studies need to address other clinical settings and with larger blood losses.

a manejar.....

Primera prioridad en el sangrante

→ parar la hemorragia

Segunda prioridad

→ transfusión hemoderivados

Tercera prioridad

→ Tratamiento de la coagulopatía

A splash of red liquid, resembling blood, is captured in mid-air against a dark, almost black background. The splash is the central focus, with several droplets and a larger, irregular shape. The text is overlaid on the splash in a white, monospaced font.

The treatment of bleeding is
to stop the bleeding!

Primera prioridad en el sangrante

→ parar la hemorragia

Segunda prioridad

→ transfusión hemoderivados

Tercera prioridad

→ Tratamiento de la coagulopatía



Transfusión de Sangre Alogénica (TSA)

Objetivos de la TSA

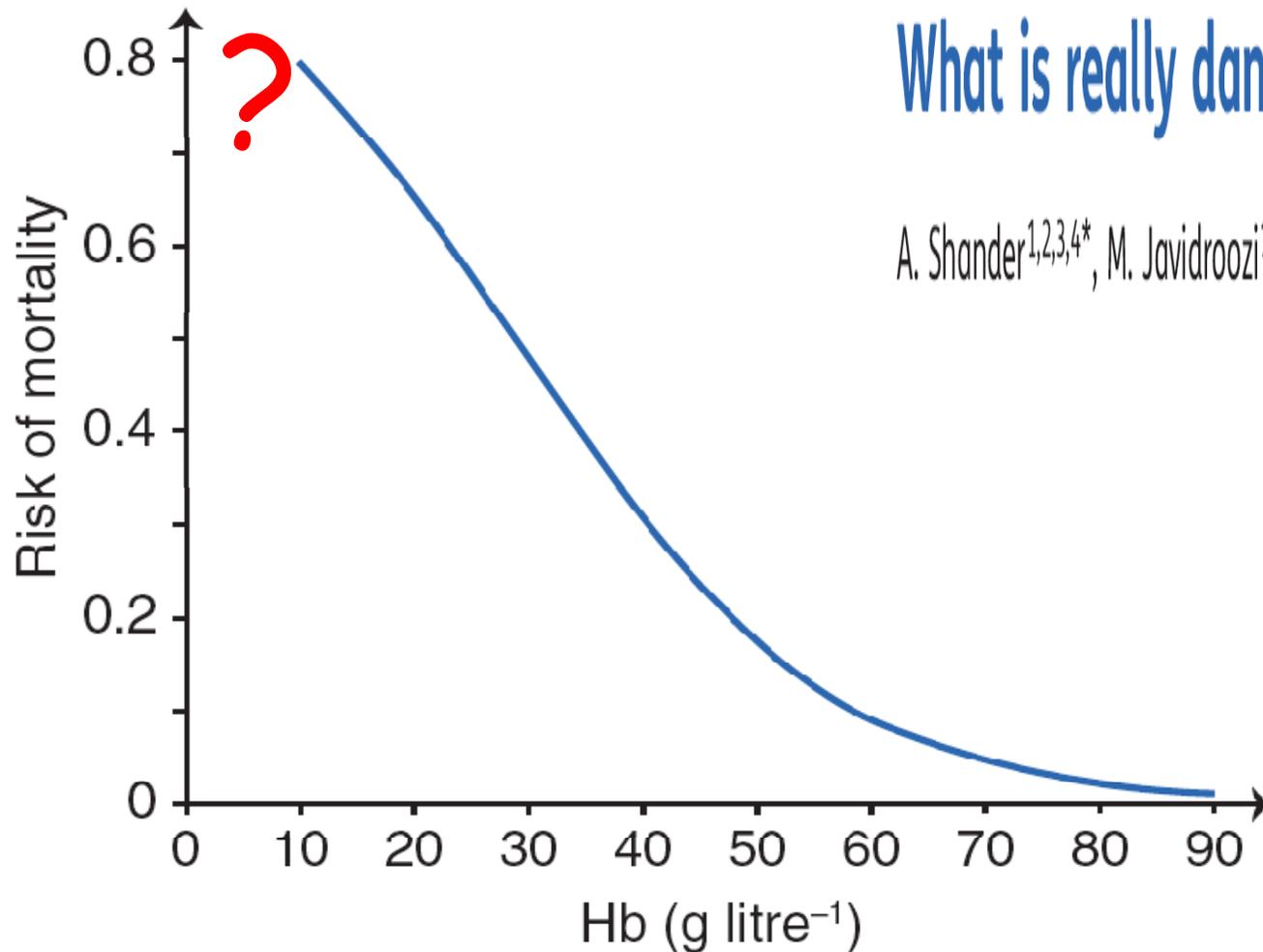
- Incrementar el consumo de oxígeno en pacientes con débito tisular de oxígeno de origen anémico.
- Mejorar el resultado clínico de los pacientes anémicos.

- Se ha demostrado que la TSA aumenta los niveles de hemoglobina, pero rara vez se ha documentado que la TSA aumente el consumo de oxígeno.
- La TSA se relaciona más frecuentemente con un peor resultado clínico que con un mejor resultado clínico.

British Journal of Anaesthesia 107 (S1): i41-i59 (2011)
doi:10.1093/bja/aer350

What is really dangerous: anaemia or transfusion?

A. Shander^{1,2,3,4*}, M. Javidroozi¹, S. Ozawa⁵ and G. M. T. Hare^{6,7}



Blood transfusions: good or bad?

Confounding by indication, an underestimated problem in clinical transfusion research

Rutger A. Middelburg, Leo M.G. van de Watering, and Johanna G. van der Bom

TRANSFUSION 2010;50:1181-1183.

Problemas de la TSA

- Costes de producción elevados
- Sangre humana: un recurso limitado
- TSA no está libre de riesgos:
 - Errores de identificación
 - TRALI
 - Sobrecarga de fluidos (TACO)
 - Infección postoperatoria (TRIM)
 - Recidiva de cáncer (TRIM)
- Legislación vigente
- Variabilidad

*Regan y Taylor, BMJ 2002
Shander, Semin Hematol 2004
Muñoz, 2007*

La transfusión puede empeorar el resultado clínico



Hematías

Aumento de mortalidad e infecciones nosocomiales



Plasma

TRALI / TACO



Plaquetas

Sepsis / TRALI

Transfusion in trauma: why and how should we change our current practice?

Oliver M. Theusinger, Donat R. Spahn and Michael T. Ganter

Current Opinion in Anaesthesiology 2009,
22:305–312

Time for changing coagulation management in trauma-related massive bleeding

Dietmar Fries^a, Petra Innerhofer^b and Wolfgang Schobersberger^c

Current Opinion in Anaesthesiology 2009,
22:267–274

Holcomb Critical Care 2010, 14:162
<http://ccforum.com/content/14/3/162>



COMMENTARY

Traditional transfusion practices are changing

John B Holcomb*

“ Sería ideal transfundir sólo aquello que se necesita,.... ”

Qué?

Cuánto?

Cuando?

En qué orden!!!!!!

Primera prioridad en el sangrante

→ parar la hemorragia

Segunda prioridad

→ transfusión hemoderivados

Tercera prioridad

→ Tratamiento de la coagulopatía

- Difícil de revertir una vez que ha aparecido.
- Dificulta la hemostasia quirúrgica.
- Fenómeno de "retroalimentación".
- Mejor prevenirla que tratarla.

PFC...

pero la realidad
es.....

Baja evidencia de que el PFC sea un **tratamiento efectivo** en la coagulopatía postrasfusión.

La administración de 10 mL/kg causa una **dilución plasmática del 21%** al cabo de 3 horas de la infusión.

Aporta un **nivel bajo de factores de coagulación: < 30%** en condiciones óptimas.

El aporte suficiente de factores de coagulación requiere infundir 25 a 30 mL/kg, lo que supondría 2,5 l de PFC: **Sobrecarga de volumen.**

Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials

S. J. Stanworth,¹ S. J. Brunskill,¹
C. J. Hyde,¹ D. B. L. McClelland,²
and M. F. Murphy¹

© 2004 Blackwell Publishing Ltd, *British Journal of Haematology*, 126, 139-152

ORIGINAL ARTICLE

Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials

Lucy Yang, Simon Stanworth, Sally Hopewell, Carolyn Doree, and Mike Murphy



50% de las transfusiones no se ajustan a las guías internacionales

Profiláctico

**Corrección
Pruebas de Coagulación
Paciente No Sangrante**

**Indicación
Terapéutica**



Alternativas a la TSA (ATSA)

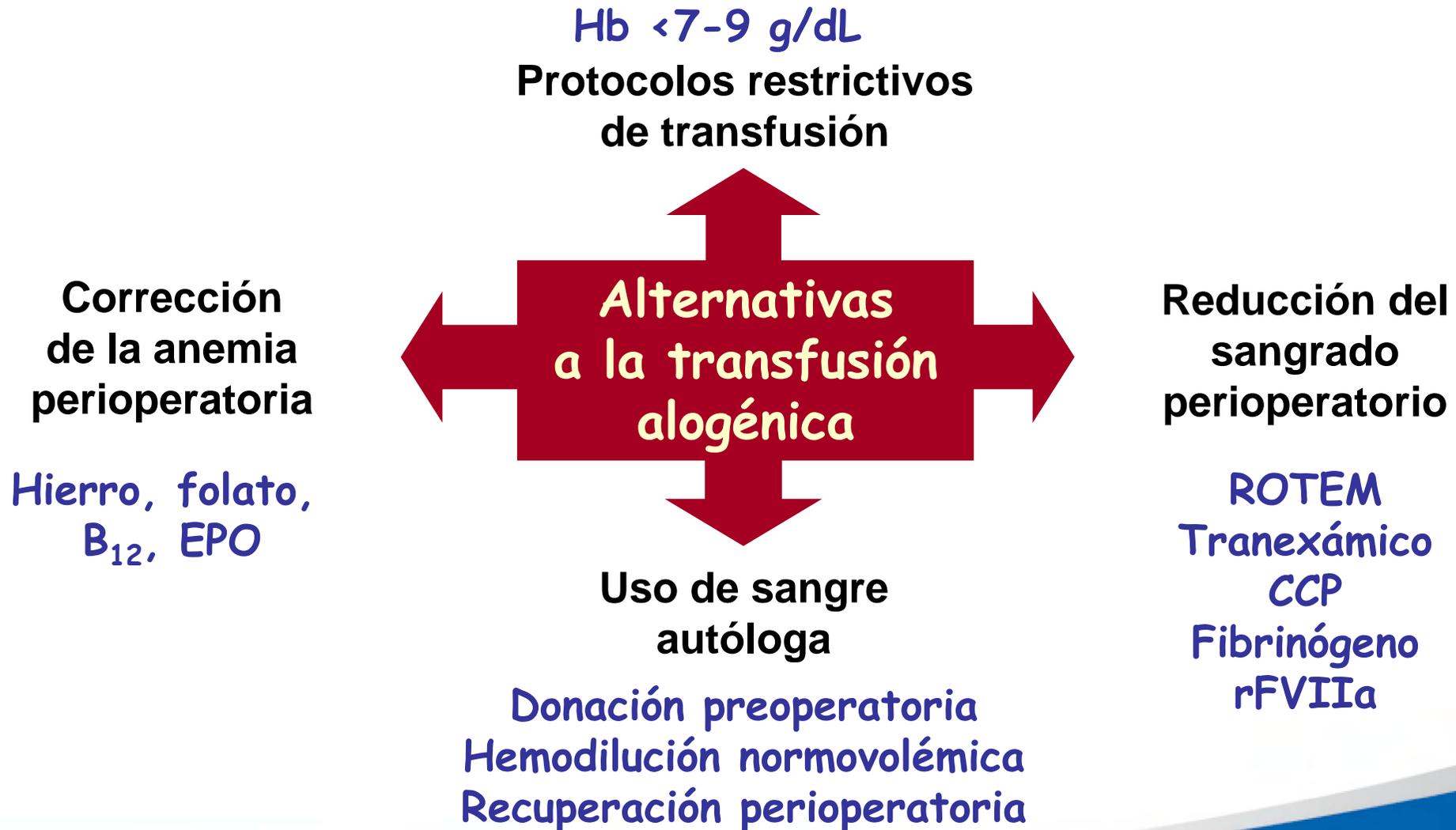
Objetivos de las ATSAs

- **Disminuir la exposición de los pacientes anémicos a la TSA, mediante el aumento de la masa eritrocitaria o la disminución de las pérdidas sanguíneas.**

- **Las ATSAs también se han asociado a efectos adversos en determinados escenarios clínicos.**
- **Las ATSAs pueden no reducir la exposición a TSA.**



Temas abordados en la actualización del DS



Fibrinógeno

El mayor cambio del uso del fibrinógeno en los últimos años en la patología hemorrágica traumática viene determinado esencialmente por:

- **Individualización de su uso guiado por técnicas de tromboelastograma:**
 - **aumento del umbral de tratamiento: 1,5 gr/ y aumento de las dosis (unos 3 gr para 70 kg de peso) ⁽¹⁾ ;**
 - **uso predeterminado sin necesidad de resultados de laboratorio con la búsqueda de igualar el ratio con el resto de hemoderivados ⁽²⁾;**
 - **Aunque existen estudios observacionales sobre el beneficio de este uso del fibrinógeno en términos de mortalidad ⁽³⁾,**
 - **la calidad de la evidencia aún es escasa⁽⁴⁾.**
-
- **⁽²⁾Fries D, Innerhofer P, Reif C, Streif W, Klinger A, Schobersberger W et al. The effect of fibrinogen substitution on reversal of dilutional coagulopathy: an in vitro model. Anesth Analg. 2006;102:347-51.**
 - **⁽²⁾Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Salinas J, Martini WZ et al. The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. J Trauma. 2008;64:s79-85.**
 - **⁽³⁾Farriols Danés A, Gallur Cuenca L, Rodríguez Bueno S, Mendarte Barrenechea L, Bruno Montoro Ronsano J. Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding. Vox Sang 2008;94:221.**
 - **⁽⁴⁾Meyer M A S., Ostrowski SR., Windelow N.A., Johanson P.I. Fibrinogen concentrates for bleeding trauma patients: what is the evidence? Vox Sanguinis. 2011;101: 185-190.**

- **En cuanto al uso de fibrinógeno también es escasa la evidencia científica que justifique un uso más precoz y la reposición con umbrales más bajos, aunque esa es la recomendación de las diferentes sociedades sigue esa tendencia.**

Meyer MA, Ostrowski SR, Windeløv NA, Johansson PI. Fibrinogen concentrates for bleeding trauma patients: what is the evidence?. Vox Sang. 2011 Oct;101(3):185-90. doi: 10.1111/j.1423-0410.2011.01478.x. Epub. 2011 May 3.

Cryoprecipitate, Fibrinogen Concentrate, and FXIII Concentrate

Cryoprecipitate is the plasma component that is prepared after partially thawing FFP. Because cryoprecipitate is rich in fibrinogen, FXIII, von Willebrand factor, and FVIII, it has been used for the treatment of bleeding in acquired fibrinogen or FXIII deficiency. In European countries, the use of cryoprecipitate has largely ceased, and specific plasma-derived factor concentrates are administered instead for fibrinogen or FXIII deficiency. Because FFP transfusion is insufficient to raise plasma fibrinogen in the United States and United Kingdom, cryoprecipitate is an alternative for the replacement of low plasma fibrinogen. One unit (15 ml) of cryoprecipitate per 10 kg of body weight is estimated to increase plasma fibrinogen by 0.5 g/l in the absence of continuing bleeding. The plasma fibrinogen level can be increased proportionally to the transfused amount of cryoprecipitate or fibrinogen concentrate,¹²⁵ whereas 30 ml/kg FFP is required to raise the plasma fibrinogen level by 1 g/l.¹¹⁷

Although there is a paucity of data on the safety and efficacy of cryoprecipitate in the massive transfusion setting, roles for fibrinogen in hemostasis have been previously suggested (table 2). A high ratio of fibrinogen to transfused erythrocyte units has been associated with a reduction in mortality in combat trauma patients.¹³⁶ High plasma fibrinogen levels (more than 3 g/l) may even compensate for low platelet counts.^{11,91} There are

Pathophysiology and Treatment of Coagulopathy in Massive Hemorrhage and Hemodilution

Daniel Bolliger, M.D.,* Klaus Görlinger, M.D.,† Kenichi A. Tanaka, M.D., M.Sc.‡

tinuing bleeding. The plasma fibrinogen level can be increased proportionally to the transfused amount of cryoprecipitate or fibrinogen concentrate,¹²⁵ whereas 30 ml/kg FFP is required to raise the plasma fibrinogen level by 1 g/l.¹¹⁷

Niveles > 3 gr/dl compensan trombopenia

Aumentan los efectos estabilizadores del FXIII sobre el trombo

Complejos protrombínicos.

- son rápidamente disponibles,
- sin necesidad (algunos) de frío lo que les hace muy útiles en medio hostil,
- no producen sobrecarga de volumen,
- mejora en la inactivación viral,
- reducen la utilización de hemoderivados y probablemente de sus complicaciones y han llegado a ser un estándar de manejo en algunos países de Centroeuropa, en la mayoría de los casos con la utilización conjunta de técnicas de tromboelastograma.
- En el momento actual la utilización en nuestra experiencia es en el manejo de coagulopatía adquirida por dicumarínicos en pacientes con TCE, con el objetivo de reducir los tiempos quirúrgicos al revertir precozmente los efectos de estos fármacos.
- Quizá en el futuro se amplie su indicación al manejo de la coagulopatía por trauma de manera estandarizada

Nienaber U, Innerhofer P, Westermann I. The impact of fresh frozen plasma vs coagulation factor concentrates on morbidity and mortality in trauma associated haemorrhage and massive transfusión. Injury. 2011;42:697-701.

Prothrombin Complex Concentrate

Prothrombin complex concentrate (PCC) contains FII, FVII, FIX, and FX, as well as proteins C and S, and trace amounts of heparin and antithrombin, depending on the product. PCC has been used conventionally for the treatment of hereditary deficiency of FII, FVII, FIX, and FX, but individual (plasma-derived or recombinant) factor concentrates may be available for this indication. In most European countries and Canada, PCC is approved for a rapid reversal of vitamin K antagonists (coumarin derivatives).¹²⁹ In contrast to FFP (1 unit, 250 ml) which contains 0.5–1.0 IU/ml of all plasma factors, the factors contained in PCC (about 500 IU, 20 ml) are highly concentrated, at up to 25 times the levels found in FFP.¹²⁹ Without the need for cross-matching/thawing, it is possible to replace vitamin K-dependent factors rapidly without the risk of volume overload, except to immunoglobulins, and additional hemodilution (particularly for erythrocytes and platelets).^{130,131}

However, there is a paucity of data on the use of PCC in coagulopathy due to hemodilution, trauma, or hepatic dysfunction. In a porcine hemodilution model, PCC (35 kg) improved PT and showed a trend of decreasing clot after splenic injury.¹³² In several small retrospective studies, PCC was shown to be hemostatic in postcardiac surgery patients who developed coagulopathy refractory to platelets, FFP, and cryoprecipitate.^{133–135} In an *in vivo* study in 16 critically ill patients with acquired deficiency of coagulation factors caused by various conditions, PCC was shown to reverse PT and restore factor levels.¹³⁶ In trauma patients, the use of PCC after the initial treatment with fibrinogen concentrate was shown to reduce the need for FFP without affecting survival rate.⁹⁰ In summary, several lines of evidence suggest that PCC is beneficial in treating bleeding after hemodilution by increasing thrombin generation, which optimizes fibrin generation and possibly antifibrinolytic properties. Although the use of PCC is presumably safe for acute reversal of coumarins, there is a paucity of data on its safety in

Pathophysiology and Treatment of Coagulopathy in Massive Hemorrhage and Hemodilution

Daniel Bolliger, M.D.,* Klaus Görlinger, M.D.,† Kenichi A. Tanaka, M.D., M.Sc.‡

affecting survival rate.⁹⁰ In summary, several lines of evidence suggest that PCC is beneficial in treating bleeding after hemodilution by increasing thrombin generation, which optimizes fibrin generation and possibly antifibrinolytic properties. Although the use of PCC is presumably safe for acute

Incrementan la generación de trombina
Optimizan la generación de fibrina
Posibles propiedades antifibrinolíticas

Factor VII

- A pesar del incremento de más de 140 veces de las indicaciones off-label en todo tipo de patologías del factor VII desde el año 2000 hasta el 2008 en EEUU ⁽¹⁾ ,
- Las indicaciones de este fármaco en transfusión masiva se han visto clarificadas tras la publicación del ensayo CONTROL ⁽²⁾,
- aunque su uso podría ser contemplado de manera **individualizada** siempre de teniendo su **uso off-label** (la propia farmacéutica desaconseja su uso por la falta de evidencia de su eficacia y los riesgos), **riesgos trombóticos**, coste y las consideraciones de **futilidad**, farmacocinética y **corrección del resto de factores implicados** (fibrinógeno >100mg/dl; hemoglobina >7 g/dl; plaquetas >50.000, calcio iónico >0.9 mmol/l; temperatura >34°C.ph>7,2), a dosis de 90 microgramos/kg ^(3,4).
- ⁽¹⁾ Logan AC, Yank V, Stafford RS. Off-Label Use of Recombinant Factor VIIa in U.S. Hospitals: Analysis of Hospital Records. Ann Inten Med. 2011;154:516-22.
- ⁽²⁾ Hauser CJ, Boffard K, Dutton R, Bernard GR, Croce MA, Holcomb JB et al. for the CONTROL Study Group. Results of the CONTROL Trial: Efficacy and Safety of Recombinant Activated Factor VII in the Management of Refractory Traumatic Hemorrhage. J Trauma 2010; 69: 489-500.
- ⁽³⁾ Lier H, Bottiger BW, Hinkelbein J, Krep H, Bernhard M. Coagulation management in multiple trauma: a systematic review. Intensive Care Med 2011; 37:572-82.
- ⁽⁴⁾ Vincent JL, Dutton R, Parr M, Hauser C. Massive bleeding in polytrauma: how can we make progress?. Critical Care 2011;15:196.

Recombinant Activated Factor VII

Two prospective randomized trials of recombinant activated FVII in massive transfusion (more than 8 units of erythrocytes) from blunt or penetrating injury demonstrated no differences in erythrocyte transfusion within 48 h (primary endpoint) between patients who received recombinant activated FVII (400 µg/kg in three divided doses) and those who had the placebo.¹³⁸ However, in the subgroup analysis of blunt trauma patients who survived beyond 48 h, less erythrocyte transfusion (reduction of 2.6 units; $P = 0.02$) and reduced incidence of massive transfusion (14% vs. 33%; $P = 0.03$) were observed with recombinant activated FVII treatment relative to placebo. A trend favoring recombinant activated FVII for reducing massive transfusion was also observed in penetrating trauma cases (7% vs. 19%; $P = 0.08$). In addition, positive effects of recombinant activated FVII in obstetric hemorrhage patients without relevant numbers of throm-

Pathophysiology and Treatment of Coagulopathy in Massive Hemorrhage and Hemodilution

Daniel Bolliger, M.D.,* Klaus Görlinger, M.D.,† Kenichi A. Tanaka, M.D., M.Sc.‡

However, a small randomized study in 30 blunt trauma patients with traumatic brain injury did not show an increased rate of thromboembolic complications after administration of recombinant activated FVII (400 µg/kg in three divided doses).¹⁴²

Generación de trombina acelerada + descenso de AT por hemodilución -> mayor riesgo trombótico

Table 1 Summary of Important Trials Published*

Author and Year	Patient Group	rFVIIa Dosing	Primary Endpoint	Outcomes
Boffard; [67] J Trauma 2005; 59:8-18	Penetrating and blunt trauma (301)	200+100+100 µg/kg	RBC units first 24 hours	Reduction in RBCs (blunt)
RaoBaikady; [68] Br J Anaesth 2005; 94:586-591	Pelvic fractures (48)	90 µg/kg	Perioperative blood loss	No difference
Hauser; [69] J Trauma 2010; 69:489-500	Blunt and penetrating trauma (573)	200+100+100 µg/kg	Mortality, blood product use	No mortality difference, Less product use
Wade; [70] J Trauma 2010; 69:353-359**	Military trauma (2,050)	varied	Complications, mortality	No difference

*Modified from Ann Emerg Med 2009; 54:737-744.

**Large retrospective case control analysis.

Antifibrinolíticos

- El ácido tranexámico es un antiguo fármaco
- la **reducción de todas las causas de muerte (9%)** y en concreto la debida a hemorragia (15%) en enfermos con criterios clínicos de sangrado o en riesgo de sufrirlo en un estudio (CRASH-2)
- con las **máximos méritos científicos** (randomizado, doble ciego, controlado con placebo, análisis de intención de tratar y sin problemas éticos en su desarrollo.).
- Su actuación se relaciona más con la **prevención de la pérdida de estabilidad del coágulo** que con la promoción del trombo.
- El fármaco además es **barato** (80 \$ de coste según la pauta de dicho estudio) lo que sería de mucha utilidad para su uso en países con problemas económicos, y seguro **sin aumentar el riesgo trombótico** frente al grupo control si no se asocia a otros fármacos hemostáticos (complejos protrombínicos o factor VII).
- **Pendiente de aclarar algunas preguntas** (benefició en el TCE, su falta de reducción en el uso de hemoderivados, aclarar su mecanismo exacto de acción, selección de población más allá de criterios clínicos, régimen y dosis)
- **debería recomendarse su uso y adjuntarlo en las guías de práctica clínica del paciente traumático de manera precoz (antes de 8 horas y sobretodo antes de las 4 horas y con el régimen del ensayo 1-2 grs en bolo sin sobrepasar 1ml/min -10 min-, y 1 gr en las siguientes 8 horas).**

CRASH-2 trial collaborators; Roberts I, Shakur H, Afolabi A et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. Lancet. 2011; 377: 1096-1101.

Cap AP, Baer DG, Orman JA, Aden J, Ryan K, Blackburne LH. Tranexamic Acid for Trauma Patients: A Critical Review of the Literature. J Trauma 2011;71:s9-s14.

CRASH-2 trial collaborators; Shakur H, Roberts I, Bautista R et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomized, placebo-controlled trial. Lancet 2010;376:23-32.

Antifibrinolytics

Fibrinolysis is frequent in severe trauma^{6,9,34,35,62} and hemodilution,¹⁰ but it is rarely diagnosed. Lysine analogues, ε-aminocaproic acid and tranexamic acid, are currently available antifibrinolytics. It is not known whether antifibrinolytic therapy could actually lower the threshold levels of fibrin(ogen) in cases of severe hemodilution, but antifibrinolytics are presumably effective in preserving a weak fibrin clot that is otherwise susceptible to plasmin. Tranexamic acid has been shown to improve clot stability in hemophilic patients.⁸⁷ The overall reduction in blood loss and the need for allogeneic red cell transfusion with lysine analogues have been reported in cardiac, orthopedic, and hepatic surgery.¹⁵⁰ A prospective randomized placebo-controlled trial was recently conducted to investigate the effectiveness of tranexamic acid (1 g loading followed by 1 g over 8 h) in 20,211 trauma patients.¹⁵¹ This study demonstrated significant reductions in all-cause mortality (14.5% vs. 15.0%; relative risk 0.91; $P = 0.0035$), and in deaths due to bleeding (4.9% vs. 5.7%; relative risk 0.85; $P = 0.0077$), without increasing vascular occlusive events, in the tranexamic acid group compared to the placebo group.¹⁵¹

Pathophysiology and Treatment of Coagulopathy in Massive Hemorrhage and Hemodilution

Daniel Bolliger, M.D.,* Klaus Görlinger, M.D.,† Kenichi A. Tanaka, M.D., M.Sc.‡

antifibrinolytics. It is not known whether antifibrinolytic therapy could actually lower the threshold levels of fibrin(ogen) in cases of severe hemodilution, but antifibrinolytics are presumably effective in preserving a weak fibrin clot that is otherwise susceptible to plasmin. Tranexamic acid has been shown to improve clot stability in hemophilic patients.⁸⁷ The overall reductions in

Presumiblemente efectivos en preservar el pico de fibrina de otra manera susceptible de afectarse por plasmina

**en un manejo
empírico!**

**“Everybody talks about it, nobody
understands it”**

JH Levy, 2000



Guías...

Europa

EJA *Eur J Anaesthesiol* 2013; 28(7):582

GUIDELINES

Management of severe perioperative bleeding
Guidelines from the European Society of Anaesthesiology

Stefan A. Koch-Langrecker, Asmita Akhtar, Peter Altmeyer, Cesar Alfonso Alvarez Santillana, Eduardo De Robertis, Dennis C. Filippou, Dennis Fries, Klaus Göttinger, Thorsten Haas, Georgina Imberger, Matthias Jacob, Marcus Larois, Axel Liss, Sus Mallat, Jens Meier, Nico Peter-Mayer, Chantal Marc Demaria, Andrew Smith, Cristina Solomon, Immanuel Van der Linden, Anne-Julie Verstraete Patrick Wouters and Peter Weyrich

July 14 • Critical Care 2013, 17(7)

CRITICAL CARE

RESEARCH *Open Access*

Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline

Daniel F. Capano¹, Brent Bouillon², Vladimir Cozart³, Timothy J. Coyle⁴, Jacques Cozzetta⁵, Enrique Fernandez Mendez⁶, Dennis Filippou⁷, Jeremy J Hunt⁸, Raffaella Iannino⁹, Giuseppe Inati¹⁰, Christoph Neugebauer¹¹, Yves Olie¹², Louis Robbe¹³, Arthur S. Slutsky¹⁴, Ben-Louis Vincent¹⁵ and Jeff Russell¹⁶

España

Revista Española de Anestesiología y Reanimación

2013. Documento Sevilla de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Allogénica. Actualización del Documento Sevilla¹⁻¹⁷

S. B. Leal-Núñez¹, M. Muñoz², M. Aznar³, E. Contreras⁴, J. A. García-Era⁵, J. V. Liss⁶, J. A. Pérez⁷, J. A. Piñero⁸, M. Quintana⁹, M. Sureda¹⁰, M. Sureda¹¹, M. Sureda¹², J. A. Piñero¹³, E. Contreras¹⁴, J. A. Piñero¹⁵, S. B. Leal-Núñez¹⁶, M. Muñoz¹⁷, M. Aznar¹⁸, E. Contreras¹⁹, J. A. García-Era²⁰, J. V. Liss²¹, J. A. Pérez²², J. A. Piñero²³, M. Quintana²⁴, M. Sureda²⁵, M. Sureda²⁶, J. A. Piñero²⁷, E. Contreras²⁸, J. A. Piñero²⁹, S. B. Leal-Núñez³⁰, M. Muñoz³¹, M. Aznar³², E. Contreras³³, J. A. García-Era³⁴, J. V. Liss³⁵, J. A. Pérez³⁶, J. A. Piñero³⁷, M. Quintana³⁸, M. Sureda³⁹, M. Sureda⁴⁰, J. A. Piñero⁴¹, E. Contreras⁴², J. A. Piñero⁴³, S. B. Leal-Núñez⁴⁴, M. Muñoz⁴⁵, M. Aznar⁴⁶, E. Contreras⁴⁷, J. A. García-Era⁴⁸, J. V. Liss⁴⁹, J. A. Pérez⁵⁰, J. A. Piñero⁵¹, M. Quintana⁵², M. Sureda⁵³, M. Sureda⁵⁴, J. A. Piñero⁵⁵, E. Contreras⁵⁶, J. A. Piñero⁵⁷, S. B. Leal-Núñez⁵⁸, M. Muñoz⁵⁹, M. Aznar⁶⁰, E. Contreras⁶¹, J. A. García-Era⁶², J. V. Liss⁶³, J. A. Pérez⁶⁴, J. A. Piñero⁶⁵, M. Quintana⁶⁶, M. Sureda⁶⁷, M. Sureda⁶⁸, J. A. Piñero⁶⁹, E. Contreras⁷⁰, J. A. Piñero⁷¹, S. B. Leal-Núñez⁷², M. Muñoz⁷³, M. Aznar⁷⁴, E. Contreras⁷⁵, J. A. García-Era⁷⁶, J. V. Liss⁷⁷, J. A. Pérez⁷⁸, J. A. Piñero⁷⁹, M. Quintana⁸⁰, M. Sureda⁸¹, M. Sureda⁸², J. A. Piñero⁸³, E. Contreras⁸⁴, J. A. Piñero⁸⁵, S. B. Leal-Núñez⁸⁶, M. Muñoz⁸⁷, M. Aznar⁸⁸, E. Contreras⁸⁹, J. A. García-Era⁹⁰, J. V. Liss⁹¹, J. A. Pérez⁹², J. A. Piñero⁹³, M. Quintana⁹⁴, M. Sureda⁹⁵, M. Sureda⁹⁶, J. A. Piñero⁹⁷, E. Contreras⁹⁸, J. A. Piñero⁹⁹, S. B. Leal-Núñez¹⁰⁰, M. Muñoz¹⁰¹, M. Aznar¹⁰², E. Contreras¹⁰³, J. A. García-Era¹⁰⁴, J. V. Liss¹⁰⁵, J. A. Pérez¹⁰⁶, J. A. Piñero¹⁰⁷, M. Quintana¹⁰⁸, M. Sureda¹⁰⁹, M. Sureda¹¹⁰, J. A. Piñero¹¹¹, E. Contreras¹¹², J. A. Piñero¹¹³, S. B. Leal-Núñez¹¹⁴, M. Muñoz¹¹⁵, M. Aznar¹¹⁶, E. Contreras¹¹⁷, J. A. García-Era¹¹⁸, J. V. Liss¹¹⁹, J. A. Pérez¹²⁰, J. A. Piñero¹²¹, M. Quintana¹²², M. Sureda¹²³, M. Sureda¹²⁴, J. A. Piñero¹²⁵, E. Contreras¹²⁶, J. A. Piñero¹²⁷, S. B. Leal-Núñez¹²⁸, M. Muñoz¹²⁹, M. Aznar¹³⁰, E. Contreras¹³¹, J. A. García-Era¹³², J. V. Liss¹³³, J. A. Pérez¹³⁴, J. A. Piñero¹³⁵, M. Quintana¹³⁶, M. Sureda¹³⁷, M. Sureda¹³⁸, J. A. Piñero¹³⁹, E. Contreras¹⁴⁰, J. A. Piñero¹⁴¹, S. B. Leal-Núñez¹⁴², M. Muñoz¹⁴³, M. Aznar¹⁴⁴, E. Contreras¹⁴⁵, J. A. García-Era¹⁴⁶, J. V. Liss¹⁴⁷, J. A. Pérez¹⁴⁸, J. A. Piñero¹⁴⁹, M. Quintana¹⁵⁰, M. Sureda¹⁵¹, M. Sureda¹⁵², J. A. Piñero¹⁵³, E. Contreras¹⁵⁴, J. A. Piñero¹⁵⁵, S. B. Leal-Núñez¹⁵⁶, M. Muñoz¹⁵⁷, M. Aznar¹⁵⁸, E. Contreras¹⁵⁹, J. A. García-Era¹⁶⁰, J. V. Liss¹⁶¹, J. A. Pérez¹⁶², J. A. Piñero¹⁶³, M. Quintana¹⁶⁴, M. Sureda¹⁶⁵, M. Sureda¹⁶⁶, J. A. Piñero¹⁶⁷, E. Contreras¹⁶⁸, J. A. Piñero¹⁶⁹, S. B. Leal-Núñez¹⁷⁰, M. Muñoz¹⁷¹, M. Aznar¹⁷², E. Contreras¹⁷³, J. A. García-Era¹⁷⁴, J. V. Liss¹⁷⁵, J. A. Pérez¹⁷⁶, J. A. Piñero¹⁷⁷, M. Quintana¹⁷⁸, M. Sureda¹⁷⁹, M. Sureda¹⁸⁰, J. A. Piñero¹⁸¹, E. Contreras¹⁸², J. A. Piñero¹⁸³, S. B. Leal-Núñez¹⁸⁴, M. Muñoz¹⁸⁵, M. Aznar¹⁸⁶, E. Contreras¹⁸⁷, J. A. García-Era¹⁸⁸, J. V. Liss¹⁸⁹, J. A. Pérez¹⁹⁰, J. A. Piñero¹⁹¹, M. Quintana¹⁹², M. Sureda¹⁹³, M. Sureda¹⁹⁴, J. A. Piñero¹⁹⁵, E. Contreras¹⁹⁶, J. A. Piñero¹⁹⁷, S. B. Leal-Núñez¹⁹⁸, M. Muñoz¹⁹⁹, M. Aznar²⁰⁰, E. Contreras²⁰¹, J. A. García-Era²⁰², J. V. Liss²⁰³, J. A. Pérez²⁰⁴, J. A. Piñero²⁰⁵, M. Quintana²⁰⁶, M. Sureda²⁰⁷, M. Sureda²⁰⁸, J. A. Piñero²⁰⁹, E. Contreras²¹⁰, J. A. Piñero²¹¹, S. B. Leal-Núñez²¹², M. Muñoz²¹³, M. Aznar²¹⁴, E. Contreras²¹⁵, J. A. García-Era²¹⁶, J. V. Liss²¹⁷, J. A. Pérez²¹⁸, J. A. Piñero²¹⁹, M. Quintana²²⁰, M. Sureda²²¹, M. Sureda²²², J. A. Piñero²²³, E. Contreras²²⁴, J. A. Piñero²²⁵, S. B. Leal-Núñez²²⁶, M. Muñoz²²⁷, M. Aznar²²⁸, E. Contreras²²⁹, J. A. García-Era²³⁰, J. V. Liss²³¹, J. A. Pérez²³², J. A. Piñero²³³, M. Quintana²³⁴, M. Sureda²³⁵, M. Sureda²³⁶, J. A. Piñero²³⁷, E. Contreras²³⁸, J. A. Piñero²³⁹, S. B. Leal-Núñez²⁴⁰, M. Muñoz²⁴¹, M. Aznar²⁴², E. Contreras²⁴³, J. A. García-Era²⁴⁴, J. V. Liss²⁴⁵, J. A. Pérez²⁴⁶, J. A. Piñero²⁴⁷, M. Quintana²⁴⁸, M. Sureda²⁴⁹, M. Sureda²⁵⁰, J. A. Piñero²⁵¹, E. Contreras²⁵², J. A. Piñero²⁵³, S. B. Leal-Núñez²⁵⁴, M. Muñoz²⁵⁵, M. Aznar²⁵⁶, E. Contreras²⁵⁷, J. A. García-Era²⁵⁸, J. V. Liss²⁵⁹, J. A. Pérez²⁶⁰, J. A. Piñero²⁶¹, M. Quintana²⁶², M. Sureda²⁶³, M. Sureda²⁶⁴, J. A. Piñero²⁶⁵, E. Contreras²⁶⁶, J. A. Piñero²⁶⁷, S. B. Leal-Núñez²⁶⁸, M. Muñoz²⁶⁹, M. Aznar²⁷⁰, E. Contreras²⁷¹, J. A. García-Era²⁷², J. V. Liss²⁷³, J. A. Pérez²⁷⁴, J. A. Piñero²⁷⁵, M. Quintana²⁷⁶, M. Sureda²⁷⁷, M. Sureda²⁷⁸, J. A. Piñero²⁷⁹, E. Contreras²⁸⁰, J. A. Piñero²⁸¹, S. B. Leal-Núñez²⁸², M. Muñoz²⁸³, M. Aznar²⁸⁴, E. Contreras²⁸⁵, J. A. García-Era²⁸⁶, J. V. Liss²⁸⁷, J. A. Pérez²⁸⁸, J. A. Piñero²⁸⁹, M. Quintana²⁹⁰, M. Sureda²⁹¹, M. Sureda²⁹², J. A. Piñero²⁹³, E. Contreras²⁹⁴, J. A. Piñero²⁹⁵, S. B. Leal-Núñez²⁹⁶, M. Muñoz²⁹⁷, M. Aznar²⁹⁸, E. Contreras²⁹⁹, J. A. García-Era³⁰⁰, J. V. Liss³⁰¹, J. A. Pérez³⁰², J. A. Piñero³⁰³, M. Quintana³⁰⁴, M. Sureda³⁰⁵, M. Sureda³⁰⁶, J. A. Piñero³⁰⁷, E. Contreras³⁰⁸, J. A. Piñero³⁰⁹, S. B. Leal-Núñez³¹⁰, M. Muñoz³¹¹, M. Aznar³¹², E. Contreras³¹³, J. A. García-Era³¹⁴, J. V. Liss³¹⁵, J. A. Pérez³¹⁶, J. A. Piñero³¹⁷, M. Quintana³¹⁸, M. Sureda³¹⁹, M. Sureda³²⁰, J. A. Piñero³²¹, E. Contreras³²², J. A. Piñero³²³, S. B. Leal-Núñez³²⁴, M. Muñoz³²⁵, M. Aznar³²⁶, E. Contreras³²⁷, J. A. García-Era³²⁸, J. V. Liss³²⁹, J. A. Pérez³³⁰, J. A. Piñero³³¹, M. Quintana³³², M. Sureda³³³, M. Sureda³³⁴, J. A. Piñero³³⁵, E. Contreras³³⁶, J. A. Piñero³³⁷, S. B. Leal-Núñez³³⁸, M. Muñoz³³⁹, M. Aznar³⁴⁰, E. Contreras³⁴¹, J. A. García-Era³⁴², J. V. Liss³⁴³, J. A. Pérez³⁴⁴, J. A. Piñero³⁴⁵, M. Quintana³⁴⁶, M. Sureda³⁴⁷, M. Sureda³⁴⁸, J. A. Piñero³⁴⁹, E. Contreras³⁵⁰, J. A. Piñero³⁵¹, S. B. Leal-Núñez³⁵², M. Muñoz³⁵³, M. Aznar³⁵⁴, E. Contreras³⁵⁵, J. A. García-Era³⁵⁶, J. V. Liss³⁵⁷, J. A. Pérez³⁵⁸, J. A. Piñero³⁵⁹, M. Quintana³⁶⁰, M. Sureda³⁶¹, M. Sureda³⁶², J. A. Piñero³⁶³, E. Contreras³⁶⁴, J. A. Piñero³⁶⁵, S. B. Leal-Núñez³⁶⁶, M. Muñoz³⁶⁷, M. Aznar³⁶⁸, E. Contreras³⁶⁹, J. A. García-Era³⁷⁰, J. V. Liss³⁷¹, J. A. Pérez³⁷², J. A. Piñero³⁷³, M. Quintana³⁷⁴, M. Sureda³⁷⁵, M. Sureda³⁷⁶, J. A. Piñero³⁷⁷, E. Contreras³⁷⁸, J. A. Piñero³⁷⁹, S. B. Leal-Núñez³⁸⁰, M. Muñoz³⁸¹, M. Aznar³⁸², E. Contreras³⁸³, J. A. García-Era³⁸⁴, J. V. Liss³⁸⁵, J. A. Pérez³⁸⁶, J. A. Piñero³⁸⁷, M. Quintana³⁸⁸, M. Sureda³⁸⁹, M. Sureda³⁹⁰, J. A. Piñero³⁹¹, E. Contreras³⁹², J. A. Piñero³⁹³, S. B. Leal-Núñez³⁹⁴, M. Muñoz³⁹⁵, M. Aznar³⁹⁶, E. Contreras³⁹⁷, J. A. García-Era³⁹⁸, J. V. Liss³⁹⁹, J. A. Pérez⁴⁰⁰, J. A. Piñero⁴⁰¹, M. Quintana⁴⁰², M. Sureda⁴⁰³, M. Sureda⁴⁰⁴, J. A. Piñero⁴⁰⁵, E. Contreras⁴⁰⁶, J. A. Piñero⁴⁰⁷, S. B. Leal-Núñez⁴⁰⁸, M. Muñoz⁴⁰⁹, M. Aznar⁴¹⁰, E. Contreras⁴¹¹, J. A. García-Era⁴¹², J. V. Liss⁴¹³, J. A. Pérez⁴¹⁴, J. A. Piñero⁴¹⁵, M. Quintana⁴¹⁶, M. Sureda⁴¹⁷, M. Sureda⁴¹⁸, J. A. Piñero⁴¹⁹, E. Contreras⁴²⁰, J. A. Piñero⁴²¹, S. B. Leal-Núñez⁴²², M. Muñoz⁴²³, M. Aznar⁴²⁴, E. Contreras⁴²⁵, J. A. García-Era⁴²⁶, J. V. Liss⁴²⁷, J. A. Pérez⁴²⁸, J. A. Piñero⁴²⁹, M. Quintana⁴³⁰, M. Sureda⁴³¹, M. Sureda⁴³², J. A. Piñero⁴³³, E. Contreras⁴³⁴, J. A. Piñero⁴³⁵, S. B. Leal-Núñez⁴³⁶, M. Muñoz⁴³⁷, M. Aznar⁴³⁸, E. Contreras⁴³⁹, J. A. García-Era⁴⁴⁰, J. V. Liss⁴⁴¹, J. A. Pérez⁴⁴², J. A. Piñero⁴⁴³, M. Quintana⁴⁴⁴, M. Sureda⁴⁴⁵, M. Sureda⁴⁴⁶, J. A. Piñero⁴⁴⁷, E. Contreras⁴⁴⁸, J. A. Piñero⁴⁴⁹, S. B. Leal-Núñez⁴⁵⁰, M. Muñoz⁴⁵¹, M. Aznar⁴⁵², E. Contreras⁴⁵³, J. A. García-Era⁴⁵⁴, J. V. Liss⁴⁵⁵, J. A. Pérez⁴⁵⁶, J. A. Piñero⁴⁵⁷, M. Quintana⁴⁵⁸, M. Sureda⁴⁵⁹, M. Sureda⁴⁶⁰, J. A. Piñero⁴⁶¹, E. Contreras⁴⁶², J. A. Piñero⁴⁶³, S. B. Leal-Núñez⁴⁶⁴, M. Muñoz⁴⁶⁵, M. Aznar⁴⁶⁶, E. Contreras⁴⁶⁷, J. A. García-Era⁴⁶⁸, J. V. Liss⁴⁶⁹, J. A. Pérez⁴⁷⁰, J. A. Piñero⁴⁷¹, M. Quintana⁴⁷², M. Sureda⁴⁷³, M. Sureda⁴⁷⁴, J. A. Piñero⁴⁷⁵, E. Contreras⁴⁷⁶, J. A. Piñero⁴⁷⁷, S. B. Leal-Núñez⁴⁷⁸, M. Muñoz⁴⁷⁹, M. Aznar⁴⁸⁰, E. Contreras⁴⁸¹, J. A. García-Era⁴⁸², J. V. Liss⁴⁸³, J. A. Pérez⁴⁸⁴, J. A. Piñero⁴⁸⁵, M. Quintana⁴⁸⁶, M. Sureda⁴⁸⁷, M. Sureda⁴⁸⁸, J. A. Piñero⁴⁸⁹, E. Contreras⁴⁹⁰, J. A. Piñero⁴⁹¹, S. B. Leal-Núñez⁴⁹², M. Muñoz⁴⁹³, M. Aznar⁴⁹⁴, E. Contreras⁴⁹⁵, J. A. García-Era⁴⁹⁶, J. V. Liss⁴⁹⁷, J. A. Pérez⁴⁹⁸, J. A. Piñero⁴⁹⁹, M. Quintana⁵⁰⁰, M. Sureda⁵⁰¹, M. Sureda⁵⁰², J. A. Piñero⁵⁰³, E. Contreras⁵⁰⁴, J. A. Piñero⁵⁰⁵, S. B. Leal-Núñez⁵⁰⁶, M. Muñoz⁵⁰⁷, M. Aznar⁵⁰⁸, E. Contreras⁵⁰⁹, J. A. García-Era⁵¹⁰, J. V. Liss⁵¹¹, J. A. Pérez⁵¹², J. A. Piñero⁵¹³, M. Quintana⁵¹⁴, M. Sureda⁵¹⁵, M. Sureda⁵¹⁶, J. A. Piñero⁵¹⁷, E. Contreras⁵¹⁸, J. A. Piñero⁵¹⁹, S. B. Leal-Núñez⁵²⁰, M. Muñoz⁵²¹, M. Aznar⁵²², E. Contreras⁵²³, J. A. García-Era⁵²⁴, J. V. Liss⁵²⁵, J. A. Pérez⁵²⁶, J. A. Piñero⁵²⁷, M. Quintana⁵²⁸, M. Sureda⁵²⁹, M. Sureda⁵³⁰, J. A. Piñero⁵³¹, E. Contreras⁵³², J. A. Piñero⁵³³, S. B. Leal-Núñez⁵³⁴, M. Muñoz⁵³⁵, M. Aznar⁵³⁶, E. Contreras⁵³⁷, J. A. García-Era⁵³⁸, J. V. Liss⁵³⁹, J. A. Pérez⁵⁴⁰, J. A. Piñero⁵⁴¹, M. Quintana⁵⁴², M. Sureda⁵⁴³, M. Sureda⁵⁴⁴, J. A. Piñero⁵⁴⁵, E. Contreras⁵⁴⁶, J. A. Piñero⁵⁴⁷, S. B. Leal-Núñez⁵⁴⁸, M. Muñoz⁵⁴⁹, M. Aznar⁵⁵⁰, E. Contreras⁵⁵¹, J. A. García-Era⁵⁵², J. V. Liss⁵⁵³, J. A. Pérez⁵⁵⁴, J. A. Piñero⁵⁵⁵, M. Quintana⁵⁵⁶, M. Sureda⁵⁵⁷, M. Sureda⁵⁵⁸, J. A. Piñero⁵⁵⁹, E. Contreras⁵⁶⁰, J. A. Piñero⁵⁶¹, S. B. Leal-Núñez⁵⁶², M. Muñoz⁵⁶³, M. Aznar⁵⁶⁴, E. Contreras⁵⁶⁵, J. A. García-Era⁵⁶⁶, J. V. Liss⁵⁶⁷, J. A. Pérez⁵⁶⁸, J. A. Piñero⁵⁶⁹, M. Quintana⁵⁷⁰, M. Sureda⁵⁷¹, M. Sureda⁵⁷², J. A. Piñero⁵⁷³, E. Contreras⁵⁷⁴, J. A. Piñero⁵⁷⁵, S. B. Leal-Núñez⁵⁷⁶, M. Muñoz⁵⁷⁷, M. Aznar⁵⁷⁸, E. Contreras⁵⁷⁹, J. A. García-Era⁵⁸⁰, J. V. Liss⁵⁸¹, J. A. Pérez⁵⁸², J. A. Piñero⁵⁸³, M. Quintana⁵⁸⁴, M. Sureda⁵⁸⁵, M. Sureda⁵⁸⁶, J. A. Piñero⁵⁸⁷, E. Contreras⁵⁸⁸, J. A. Piñero⁵⁸⁹, S. B. Leal-Núñez⁵⁹⁰, M. Muñoz⁵⁹¹, M. Aznar⁵⁹², E. Contreras⁵⁹³, J. A. García-Era⁵⁹⁴, J. V. Liss⁵⁹⁵, J. A. Pérez⁵⁹⁶, J. A. Piñero⁵⁹⁷, M. Quintana⁵⁹⁸, M. Sureda⁵⁹⁹, M. Sureda⁶⁰⁰, J. A. Piñero⁶⁰¹, E. Contreras⁶⁰², J. A. Piñero⁶⁰³, S. B. Leal-Núñez⁶⁰⁴, M. Muñoz⁶⁰⁵, M. Aznar⁶⁰⁶, E. Contreras⁶⁰⁷, J. A. García-Era⁶⁰⁸, J. V. Liss⁶⁰⁹, J. A. Pérez⁶¹⁰, J. A. Piñero⁶¹¹, M. Quintana⁶¹², M. Sureda⁶¹³, M. Sureda⁶¹⁴, J. A. Piñero⁶¹⁵, E. Contreras⁶¹⁶, J. A. Piñero⁶¹⁷, S. B. Leal-Núñez⁶¹⁸, M. Muñoz⁶¹⁹, M. Aznar⁶²⁰, E. Contreras⁶²¹, J. A. García-Era⁶²², J. V. Liss⁶²³, J. A. Pérez⁶²⁴, J. A. Piñero⁶²⁵, M. Quintana⁶²⁶, M. Sureda⁶²⁷, M. Sureda⁶²⁸, J. A. Piñero⁶²⁹, E. Contreras⁶³⁰, J. A. Piñero⁶³¹, S. B. Leal-Núñez⁶³², M. Muñoz⁶³³, M. Aznar⁶³⁴, E. Contreras⁶³⁵, J. A. García-Era⁶³⁶, J. V. Liss⁶³⁷, J. A. Pérez⁶³⁸, J. A. Piñero⁶³⁹, M. Quintana⁶⁴⁰, M. Sureda⁶⁴¹, M. Sureda⁶⁴², J. A. Piñero⁶⁴³, E. Contreras⁶⁴⁴, J. A. Piñero⁶⁴⁵, S. B. Leal-Núñez⁶⁴⁶, M. Muñoz⁶⁴⁷, M. Aznar⁶⁴⁸, E. Contreras⁶⁴⁹, J. A. García-Era⁶⁵⁰, J. V. Liss⁶⁵¹, J. A. Pérez⁶⁵², J. A. Piñero⁶⁵³, M. Quintana⁶⁵⁴, M. Sureda⁶⁵⁵, M. Sureda⁶⁵⁶, J. A. Piñero⁶⁵⁷, E. Contreras⁶⁵⁸, J. A. Piñero⁶⁵⁹, S. B. Leal-Núñez⁶⁶⁰, M. Muñoz⁶⁶¹, M. Aznar⁶⁶², E. Contreras⁶⁶³, J. A. García-Era⁶⁶⁴, J. V. Liss⁶⁶⁵, J. A. Pérez⁶⁶⁶, J. A. Piñero⁶⁶⁷, M. Quintana⁶⁶⁸, M. Sureda⁶⁶⁹, M. Sureda⁶⁷⁰, J. A. Piñero⁶⁷¹, E. Contreras⁶⁷², J. A. Piñero⁶⁷³, S. B. Leal-Núñez⁶⁷⁴, M. Muñoz⁶⁷⁵, M. Aznar⁶⁷⁶, E. Contreras⁶⁷⁷, J. A. García-Era⁶⁷⁸, J. V. Liss⁶⁷⁹, J. A. Pérez⁶⁸⁰, J. A. Piñero⁶⁸¹, M. Quintana⁶⁸², M. Sureda⁶⁸³, M. Sureda⁶⁸⁴, J. A. Piñero⁶⁸⁵, E. Contreras⁶⁸⁶, J. A. Piñero⁶⁸⁷, S. B. Leal-Núñez⁶⁸⁸, M. Muñoz⁶⁸⁹, M. Aznar⁶⁹⁰, E. Contreras⁶⁹¹, J. A. García-Era⁶⁹², J. V. Liss⁶⁹³, J. A. Pérez⁶⁹⁴, J. A. Piñero⁶⁹⁵, M. Quintana⁶⁹⁶, M. Sureda⁶⁹⁷, M. Sureda⁶⁹⁸, J. A. Piñero⁶⁹⁹, E. Contreras⁷⁰⁰, J. A. Piñero⁷⁰¹, S. B. Leal-Núñez⁷⁰², M. Muñoz⁷⁰³, M. Aznar⁷⁰⁴, E. Contreras⁷⁰⁵, J. A. García-Era⁷⁰⁶, J. V. Liss⁷⁰⁷, J. A. Pérez⁷⁰⁸, J. A. Piñero⁷⁰⁹, M. Quintana⁷¹⁰, M. Sureda⁷¹¹, M. Sureda⁷¹², J. A. Piñero⁷¹³, E. Contreras⁷¹⁴, J. A. Piñero⁷¹⁵, S. B. Leal-Núñez⁷¹⁶, M. Muñoz⁷¹⁷, M. Aznar⁷¹⁸, E. Contreras⁷¹⁹, J. A. García-Era⁷²⁰, J. V. Liss⁷²¹, J. A. Pérez⁷²², J. A. Piñero⁷²³, M. Quintana⁷²⁴, M. Sureda⁷²⁵, M. Sureda⁷²⁶, J. A. Piñero⁷²⁷, E. Contreras⁷²⁸, J. A. Piñero⁷²⁹, S. B. Leal-Núñez⁷³⁰, M. Muñoz⁷³¹, M. Aznar⁷³², E. Contreras⁷³³, J. A. García-Era⁷³⁴, J. V. Liss⁷³⁵, J. A. Pérez⁷³⁶, J. A. Piñero⁷³⁷, M. Quintana⁷³⁸, M. Sureda⁷³⁹, M. Sureda⁷⁴⁰, J. A. Piñero⁷⁴¹, E. Contreras⁷⁴², J. A. Piñero⁷⁴³, S. B. Leal-Núñez⁷⁴⁴, M. Muñoz⁷⁴⁵, M. Aznar⁷⁴⁶, E. Contreras⁷⁴⁷, J. A. García-Era⁷⁴⁸, J. V. Liss⁷⁴⁹, J. A. Pérez⁷⁵⁰, J. A. Piñero⁷⁵¹, M. Quintana⁷⁵², M. Sureda⁷⁵³, M. Sureda⁷⁵⁴, J. A. Piñero⁷⁵⁵, E. Contreras⁷⁵⁶, J. A. Piñero⁷⁵⁷, S. B. Leal-Núñez⁷⁵⁸, M. Muñoz⁷⁵⁹, M. Aznar⁷⁶⁰, E. Contreras⁷⁶¹, J. A. García-Era⁷⁶², J. V. Liss⁷⁶³, J. A. Pérez⁷⁶⁴, J. A. Piñero⁷⁶⁵, M. Quintana⁷⁶⁶, M. Sureda⁷⁶⁷, M. Sureda⁷⁶⁸, J. A. Piñero⁷⁶⁹, E. Contreras⁷⁷⁰, J. A. Piñero⁷⁷¹, S. B. Leal-Núñez⁷⁷², M. Muñoz⁷⁷³, M. Aznar⁷⁷⁴, E. Contreras⁷⁷⁵, J. A. García-Era⁷⁷⁶, J. V. Liss⁷⁷⁷, J. A. Pérez⁷⁷⁸, J. A. Piñero⁷⁷⁹, M. Quintana⁷⁸⁰, M. Sureda⁷⁸¹, M. Sureda⁷⁸², J. A. Piñero⁷⁸³, E. Contreras⁷⁸⁴, J. A. Piñero⁷⁸⁵, S. B. Leal-Núñez⁷⁸⁶, M. Muñoz⁷⁸⁷, M. Aznar⁷⁸⁸, E. Contreras⁷⁸⁹, J. A. García-Era⁷⁹⁰, J. V. Liss⁷⁹¹, J. A. Pérez⁷⁹², J. A. Piñero⁷⁹³, M. Quintana⁷⁹⁴, M. Sureda⁷⁹⁵, M. Sureda⁷⁹⁶, J. A. Piñero⁷⁹⁷, E. Contreras⁷⁹⁸, J. A. Piñero⁷⁹⁹, S. B. Leal-Núñez⁸⁰⁰, M. Muñoz⁸⁰¹, M. Aznar⁸⁰², E. Contreras⁸⁰³, J. A. García-Era⁸⁰⁴, J. V. Liss⁸⁰⁵, J. A. Pérez⁸⁰⁶, J. A. Piñero⁸⁰⁷, M. Quintana⁸⁰⁸,

Guías diferentes...

Interpretación “comparativa”

DOCUMENTO DE CONSENSO

2013. Documento Sevilla de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. Actualización del Documento Sevilla^{1,2,3,4}

41 recomendaciones
No algoritmos
222 referencias bibliográficas

GUIDELINES

Management of severe perioperative bleeding
Guidelines from the European Society of Anaesthesiology

218 recomendaciones
No algoritmos
1466 referencias bibliográficas

RESEARCH

Open Access

Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline

65 recomendaciones
3 algoritmos
534 referencias bibliográficas



Conclusiones

Interpretación "crítica"

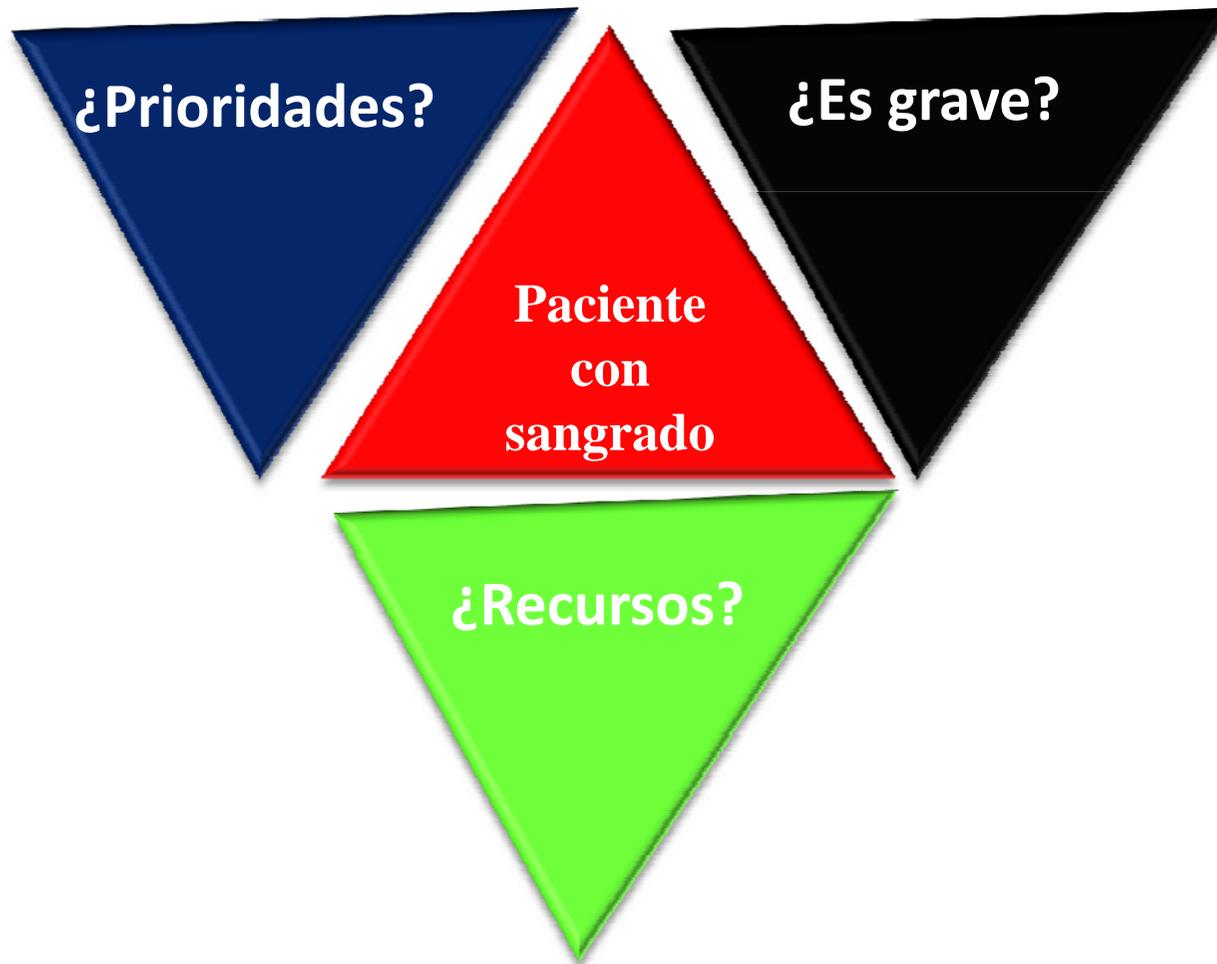
No existen muchas recomendaciones tipo 1A, debido a la metodología empleada y a que en muchos de los aspectos estudiados no hay "grandes" y "amplios" estudios "de peso" de los que se pueda derivar un grado de evidencia "importante"

Sin embargo, frente a las recomendaciones de las guías, parece que hay un uso amplio de determinados fármacos o técnicas en situaciones sin evidencia y escaso uso donde sí hay evidencia (discrepancia entre las recomendaciones y la práctica clínica...)

... concretando...

- **Eficacia hemostásica**
- **Eficacia transfusional**
- **Eficacia clínica**

WHAT
DO
YOU
THINK?





... en mi opinión personal...

- **Hemorragía como factor pronóstico**
- **Parámetros diagnósticos dinámicos**
- **Identificación precoz de pacientes a transfundir**
- **Coagulopatía precoz**
- **Hiperfibrinólisis, dis/hipofibrinogenemia y coagulopatía dilucional y de consumo**



mquintana.hulp@salud.madrid.org

Gracias por vuestra atención

MQ