



Colombian Journal of Anesthesiology

Revista Colombiana de Anestesiología

www.revcolanest.com.co

OPEN

Wolters Kluwer

Mortalidad en pacientes con trauma civil y transfusión masiva tratados con una relación alta de plasma: glóbulos rojos versus una relación baja. Revisión sistemática y metaanálisis

Mortality in civilian trauma patients and massive blood transfusion treated with high vs low plasma: red blood cell ratio. Systematic review and meta-analysis

Palabras clave: Metaanálisis, Transfusión masiva, Trauma civil, Mortalidad, Plasma, Eritrocitos

Keywords: Meta-analysis, Massive transfusion, Civilian trauma, Mortality, Plasma, Red blood cells

Henry Oliveros Rodríguez^a, Fernando Ríos^{a,b}, Cristhian Rubio^c, Daniel Martín Arsanios^a, Andrés Felipe Herazo^a, Luis Mateo Beltrán^a, Paloma García^a, Annie Cifuentes^a, Juliana Muñoz^a, Javier Polanía^a

^a Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana. Chía, Colombia

^b Clínica Universidad de La Sabana. Chía, Colombia

^c Maestría en Epidemiología, Facultad de Medicina, Universidad de la Sabana Chía, Colombia.

Resumen

Introducción: El sangrado masivo en los pacientes con trauma civil propicia el desarrollo de coagulopatía dilucional. La transfusión de plasma y glóbulos rojos con una relación alta ha sido efectiva para disminuir la mortalidad en pacientes con trauma de guerra; sin embargo, su evidencia en trauma civil es controversial.

Objetivo: Evaluar el efecto sobre la mortalidad de la transfusión de plasma: glóbulos rojos con relación alta (TPGR-RA) versus baja, en pacientes con sangrado masivo por trauma civil.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales y experimentos clínicos publicados en el

periodo de enero de 2007 a junio de 2019. El desenlace principal fue mortalidad temprana (24 horas) y tardía (30 días), utilizando el modelo de efectos fijos y aleatorios.

Resultados: De 1.295 estudios identificados se incluyeron 33: dos experimentos clínicos y 31 estudios observacionales. El uso de TPGR-RA mostró una disminución de la mortalidad temprana (OR 0,67; IC 95 %, 0,60–0,75) y tardía (OR 0,79; IC 95 %, 0,71–0,87) cuando se analizaron los estudios observacionales, pero no hubo diferencias cuando se evaluaron los experimentos clínicos (OR 0,89; IC 95 %, 0,64–1,26). La exclusión de pacientes que fallecieron en las primeras 24 horas fue una fuente de heterogeneidad. La gravedad del trauma, ISS (por las iniciales en inglés de *injury severity score*) modificó la asociación entre la

Cómo citar este artículo: Oliveros Rodríguez H, Ríos F, Rubio C, Arsanios DM, Herazo AF, Beltrán LM, García P, Cifuentes A, Muñoz J, Polanía J. Mortality in civilian trauma patients and massive blood transfusion treated with high vs low plasma: red blood cell ratio. Systematic review and meta-analysis. Colombian Journal of Anesthesiology. 2020;48:126–137.

Read the English version of this article on the journal website www.revcolanest.com.co.

Copyright © 2020 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (S.C.A.R.E.). Published by Wolters Kluwer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Correspondencia: Universidad de La Sabana, Campus Puente del Común, km 7,5 Autopista Norte de Bogotá, Chía, Colombia.
Correo electrónico: henry.oliveros@unisabana.edu.co

Colombian Journal of Anesthesiology (2020) 48:3

<http://dx.doi.org/10.1097/CJ9.0000000000000161>

TPGR-RA y mortalidad, siendo menor el efecto protector cuando el ISS era alto.

Conclusiones: El uso de TPGR-RA en pacientes con trauma civil y transfusión masiva (TM) tiene efecto protector sobre la mortalidad en los estudios observacionales. La exclusión de pacientes fallecidos en las primeras 24 horas fue causa de heterogeneidad.

Abstract

Introduction: Massive bleeding in civilian trauma patients leads to dilutional coagulopathy. Transfusion with high plasma:red blood cell (RBC) ratio has been effective in reducing mortality in war trauma patients. However, in civilian trauma the evidence is controversial.

Objective: To assess the impact on mortality of high versus low plasma:RBC ratio transfusion, in civilian trauma patients with massive bleeding.

Methods: A systematic review and meta-analysis including observational studies and clinical trials was conducted. Databases were systemically searched for relevant studies between January 2007 and June 2019. The main outcome was early (24-h) and late (30-day) mortality. Fixed and random effects models were used.

Results: Out of 1295 studies identified, 33 were selected: two clinical trials and 31 observational studies. The analysis of observational trials showed both decreased early mortality (OR 0.67; 95% CI, 0.60 to 0.75) and late mortality (OR 0.79; 95% CI, 0.71 to 0.87) with the use of high plasma:RBC ratio transfusion, but there were no differences when clinical trials were evaluated (OR 0.89; 95% CI, 0.64 to 1.26). The exclusion of patients who died within the first 24 hours was a source of heterogeneity. The Injury Severity Score (ISS) altered the association between high plasma:RBC ratio and mortality, with a reduced protective effect when the ISS was high.

Conclusions: The use of high versus low plasma:RBC ratio transfusion, in patients with massive bleeding due to civil trauma has a protective effect on early and late mortality in observational studies. The exclusion of patients who died within the first 24 hours was a source of heterogeneity.

Introducción

En el paciente con trauma las principales causas de muerte durante las primeras 24 horas corresponden a *exanguinación* y lesiones del sistema nervioso central (SNC). Cuando se presenta sangrado masivo que involucra el SNC, la mortalidad alcanza el 50 % en la primera hora.¹ La hemorragia produce cambios importantes en la fisiología, que pueden llegar hasta la instauración de la tríada letal de acidosis, hipotermia y coagulopatía,² las anormalidades en la coagulación son un factor independiente de mortalidad³ responsable de un 30 % de la mortalidad en los pacientes con trauma civil.⁴ El tratamiento inicial del paciente traumatizado requiere el control quirúrgico de los daños y el manejo del choque

hemorrágico con el fin de reducir al mínimo la pérdida de sangre y restaurar la perfusión tisular.⁵ Dentro de dichas intervenciones se incluye minimizar el uso de cristaloides para evitar tanto la disfunción de órgano asociada a sobrecarga hídrica como la coagulopatía dilucional, y el uso temprano de hemoderivados.⁶ Estas medidas corresponden a la *reanimación con control de daños*, que tiene por objetivo realizar una resucitación hemostática que permita evitar la muerte por exanguinación.⁷ En pacientes con trauma, que requieren transfusión masiva, se ha estudiado la relación de plasma fresco congelado (PFC), plaquetas y glóbulos rojos (GR) que brinde el mayor efecto protector. En consecuencia, existe un número creciente de estudios que evalúan el efecto de la relación PFC:GR en desenlaces como mortalidad o disfunción orgánica múltiple con resultados controvertidos.

Desde 2005, la United States Army's Institute of Surgical Research Conference propuso la administración de una relación alta (1:1:1) en lugar de una relación baja (1:1:2).⁸ Posteriormente, el estudio *Prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion* (PROMMTT)⁹ encontró que la administración de hemoderivados con una relación alta de PFC:GR estuvo asociada con disminución en la mortalidad durante las primera seis horas posteriores al trauma. En contraste, el ensayo clínico *Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma* (PROPPR),^{10,11} no encontró disminución en la mortalidad a las 24 horas y a los 30 días; sin embargo, hubo menor riesgo de muerte temprana por exanguinación y mayor control del sangrado en los pacientes tratados con relación alta. Adicionalmente, algunos estudios han reportado un aumento de complicaciones pulmonares y disfunción orgánica múltiple con el mayor aporte de PFC.^{12,13}

A pesar del consenso para intervenir tempranamente la coagulopatía, con uso limitado de cristaloides y tratamiento precoz con hemoderivados,¹⁴ no hay claridad sobre qué relación entre plasma y glóbulos rojos proporciona los mejores desenlaces. Algunos estudios observacionales y experimentos clínicos han comparado diferentes relaciones de PFC:GR con diversos resultados, atribuibles a diferencias en la definición de sangrado masivo, exclusión temprana de pacientes fallecidos e intervenciones en diferentes tiempos.^{15,16}

El objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar el efecto sobre la mortalidad temprana y tardía de la administración de PFC:GR con relación alta (TPGR-RA) versus baja, en pacientes con sangrado masivo por trauma civil y determinar las fuentes de heterogeneidad de los estudios.

Metodología

Selección de los estudios

Se realizó una revisión sistemática de la literatura para identificar los estudios observacionales y ensayos clínicos

controlados que respondieran la pregunta de investigación, sin restricción de idioma. Se siguieron las recomendaciones de la declaración PRISMA (*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*).¹⁷ El protocolo de la revisión sistemática fue registrado previamente en PROSPERO (Record ID 111387).

La calidad de los estudios observacionales se evaluó utilizando la escala Newcastle-Ottawa Scale (NOS),¹⁸ y para los experimentos clínicos se siguieron las instrucciones de la colaboración Cochrane.¹⁹ Para la identificación de los estudios se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas, desde la semana 1 de 1990 hasta la semana 40 del 2019: MEDLINE, MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations, MEDLINE Daily Update, Embase, PsycINFO, y Lilacs, con la siguiente estrategia de búsqueda: (trauma OR traumatic OR injur* OR wound*) AND (massive OR major) AND (haemorrhag* OR hemorrhag* OR bleed* OR transfus* OR blood) AND (plasma OR component) AND (mortal* OR death* OR die OR died). Adicionalmente se utilizaron los filtros estructurados validados para estudios observacionales de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) y para experimento clínicos controlados. Se complementó la búsqueda de manera manual con la estrategia de bola de nieve y búsqueda de literatura gris a través de OpenGrey.

Criterios de inclusión de los estudios en esta revisión

Se incluyeron los estudios que cumplieran los siguientes criterios: Experimentos clínicos controlados o estudios observacionales de cohorte, casos y controles, debían incluir pacientes con trauma civil, informar la relación de la administración de PFC:GR, evaluar el desenlace de mortalidad y acogerse a la definición de transfusión masiva previamente establecida ≥ 10 unidades en 24 horas, ≥ 6 unidades en 12 horas o ≥ 5 unidades en cuatro horas).²⁰

Criterios de exclusión de los estudios

Se excluyeron los estudios con las siguientes características: a) estudios como reportes de caso o series de caso; b) estudios cuyo comparador fuese una cohorte histórica; c) estudios que no tuvieron en cuenta la gravedad de los pacientes mediante escalas como el Injury Severity Score (ISS); y d) estudios que incluían pacientes con trauma de guerra o militar o que incluyeran pacientes de cirugía programada.

Extracción de la información

Se extrajo de cada estudio la información respecto a la relación de PFC:GR utilizada en cada uno de los grupos de comparación, la edad promedio, la gravedad evaluada mediante el puntaje de ISS, y en cuanto a los desenlaces la mortalidad a las 6 horas, 12 horas, 24 horas y a los 30 días

de egreso del hospital. Dos revisores (HO, DM) verificaron independientemente la totalidad de los resúmenes, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y de exclusión. Se establecieron y se conciliaron las diferencias de los estudios seleccionados, los cuales se revisaron en texto completo de manera independiente.

Análisis estadístico

La calidad de los estudios observacionales seleccionados fue evaluada mediante la escala de Newcastle-Ottawa (NOS),¹⁸ y para los experimentos clínicos se siguieron las instrucciones de la colaboración Cochrane.¹⁹ Dos revisores (HO, DM) de manera independiente asignaron el puntaje de calidad y resolvieron los desacuerdos por consenso. Se consideraron estudios de alta calidad aquellos que obtuvieron siete o más puntos en la NOS. La heterogeneidad de los estudios fue evaluada mediante la Q de Cochran, el I^2 , y el índice Tau, se consideró una elevada heterogeneidad con un $I^2 >$ de 50 %. Para cada uno de los estudios se obtuvo la medida de los *odds ratio* (OR) con sus correspondientes intervalos de confianza (CI). La mortalidad antes de las 24 horas fue considerada temprana y a los 30 días, tardía. Se tuvo en cuenta la relación PFC:GR utilizada tanto en la intervención como en el comparador, y se aceptó como relación alta la definida por cada estudio. Una razón de 1:1 representaba igual número de unidades de PFC y GR; en contraste, una relación de 1:2 correspondía al doble de unidades de GR por cada unidad de PFC, siendo esta última una relación más baja. Para la combinación del desenlace de mortalidades temprana y tardía, se estratificó de acuerdo con la exclusión de pacientes fallecidos a las 6, 12 y 24 horas, con el fin de evaluar la oportunidad desigual de recibir un tratamiento por la supervivencia. Para cada una de las medidas de resumen fueron obtenidos los valores de OR mediante los modelos de efectos fijos del método de Mantel y Hansen; el modelo de efectos aleatorios por inverso de la varianza, gráficos y análisis se efectuaron utilizando el paquete estadístico STATA 15.0 (StataCorp, College Station, TX).

Resultados

Hallazgos generales y evaluación de la calidad de los estudios

Mediante la estrategia de búsqueda fueron identificados 1.295 estudios de los cuales se seleccionaron 74 por título y resumen; 25 no cumplían con los criterios de inclusión y otros 16 fueron excluidos por diferentes razones, finalmente, 33 estudios fueron incluidos para el análisis (Figura 1).

De los estudios incluidos, en 22 se reportó la mortalidad en las primeras 24 horas, en otros 22 el desenlace de muerte a 30 días, y 15 estudios reportaron ambos desenlaces. La mayoría de estudios establecieron como

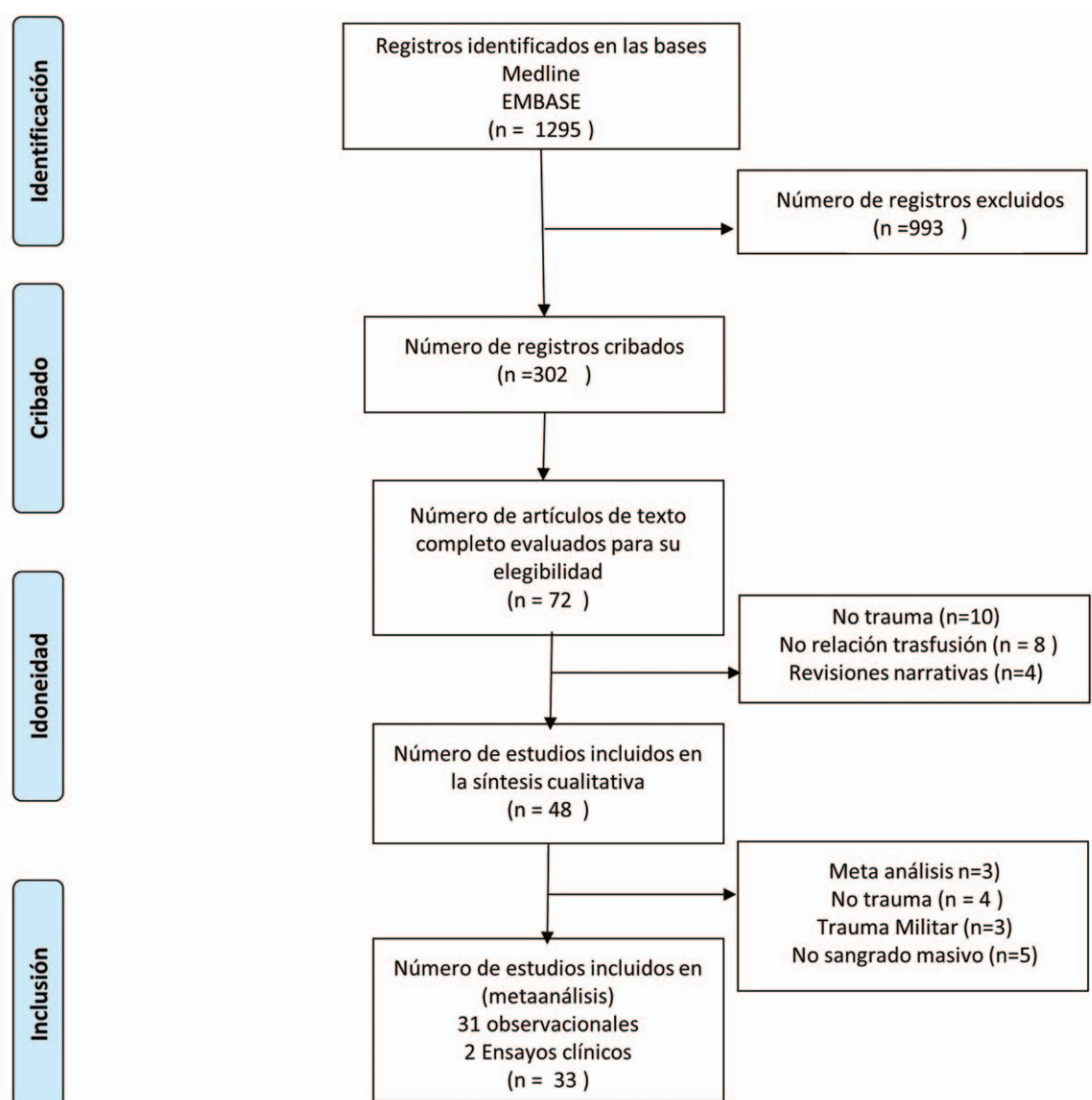


Figura 1. Flujograma identificación y selección de los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión.

Fuente: Autores.

relación alta de PFC:GR puntos de corte mayores a 1:1,5 y 1:2. La calidad de los estudios observacionales evaluada mediante la escala NOS¹⁸ fue de tres puntos para un solo estudio.²¹ Los demás tuvieron puntuaciones entre 6 y 9, lo cual se traduce en adecuada-buena calidad. En los experimentos clínicos el riesgo de sesgo fue bajo (Tabla 1).

Medidas de resumen de la evaluación de mortalidad

Cuando se analizaron los 31 estudios observacionales ($n=13.924$), el uso de TPGR-RA se asoció a menor mortalidad temprana (OR 0,67; IC 95 %, 0,60–0,75) y tardía (OR 0,79; IC 95 %, 0,71–0,87), pero, con una elevada heterogeneidad para ambos estimativos, con un I^2 de 91,9 % y 86,3 % respectivamente. No hubo diferencias entre los grupos cuando se evaluaron los experimentos clínicos ($n=749$)

(OR 0,89; IC 95 %, 0,64–1,26), y la heterogeneidad fue alta (I^2 79,8 %). Para los estudios observacionales se tuvieron en cuenta las diferencias que se podrían dar por la exclusión de los pacientes fallecidos en el transcurso de las primeras 24 horas desde el ingreso, para lo cual se obtuvieron las medidas de resumen de manera estratificada (6 horas, 12 horas, 24 horas y estudios que no excluyeron fallecidos). Se encontró que al no excluir los muertos en las primeras 24 horas, se mantenía el efecto protector sobre la mortalidad temprana (OR 0,58; IC 95 %, 0,38–0,89), pero no para la mortalidad tardía (OR 0,72; IC 95 %, 0,46–1,11) (Figura 2).

Evaluación de la heterogeneidad

Como se observa en la Tabla 2, cuando la mortalidad se estratificó de acuerdo con la exclusión de pacientes

Tabla 1. Características generales de los estudios.

Autor año (referencia)	Desenlace mortalidad	n	Edad	ISS	Relación alta Plasma:GR	Odds Ratio IC (95 %)	Calidad Newcastle Ottawa (18)
2008-Holcomb et al. ⁴⁰	30 días	418	39	33	1:2	1,99 (1,32- 2,98)	8
	24 horas	418	39	33	1:2	1,81 (0,16-2,81)	8
2008-Sperry et al. ⁴¹	30 días	415	41	34	1:1,5	0,73 (0,45-1,20)	8
	12 horas	415	41	34	1:1,5	0,28 (0,10-0,80)	8
2008-Duchesne et al. ⁴²	24 horas	135	33	27	1:1	0,05 (0,02-0,13)	8
2008-Maegele et al. ⁴³	30 días	713	41	41	1:1	0,51 (0,36-0,71)	8
	24 horas	713	41	41	1:1	0,34 (0,22-0,41)	8
2008-Gunter et al. ⁴⁴	30 días	259	34	25	2:3	0,43 (0,24-0,76)	6
2008-Kashuk et al. ⁴⁵	24 horas	140	35	36	1:2	0,54 (0,27-1,06)	6
2009-Teixeira et al. ⁴⁶	30 días	383	32	31	1:2	0,37 (0,26-0,60)	7
2009-Snyder et al. ⁴⁷	24 horas	134	39	33	1:2	0,48 (0,24-0,96)	7
2009-Dente et al. ⁴⁸	30 días	73	35	29	1:1	0,56 (0,20-1,55)	6
	24 horas	73	35	29	1:1	0,37 (0,11-1,23)	6
2009-Zink et al. ⁴⁹	30 días	452	33	31	1:1	0,43 (0,22-0,83)	6
	6 horas	452	33	31	1:1	0,07 (0,01-0,55)	6
2010-Mitra et al. ⁵⁰	30 días	331	42	36	1:1,5	0,93 (0,49-1,74)	9
	4 horas	331	42	36	1:1,5	0,32 (0,10-1,08)	9
2010-Shaz et al. ⁵¹	30 días	190	37	27	1:2	1,18 (0,66-2,10)	6
	24 horas	190	37	27	1:2	1,8 (0,92-3,54)	6
2011-Lustenberger et al. ⁵²	24 horas	229	40	37	1:1,5	0,08 (0,04-0,16)	7
2011-Spoerke et al. ⁵³	30 días	529	NA	NA	1:4	0,39 (0,25-0,62)	7
	24 horas	529	NA	NA	1:4	0,29 (0,16-0,52)	7
2011-Rowell et al. ⁵⁴	30 días	704	40	32	1:2	0,71 (0,53-0,96)	9
	24 horas	704	40	NA	1:2	0,54 (0,38-0,76)	9
2011-Peiniger et al. ⁵⁵	30 días	1250	41.8	42	1:2	2,11 (1,65-2,69)	9
	24 horas	1250	41.8	42	1:2	3,29 (2,52-4,29)	9
2011-Magnotti et al. ⁵⁶	24 horas	103	38	32	1:2	0,39 (0,17-0,89)	7
2011-Borgman ⁵⁷	30 días	659	43	34	1:2	0,61 (0,44-0,85)	8
	24 horas	659	43	34	1:2	0,47 (0,33-0,68)	8

Autor año (referencia)	Desenlace mortalidad	n	Edad	ISS	Relación alta Plasma:GR	Odds Ratio IC (95 %)	Calidad Newcastle Ottawa (18)
2011-Biasi et al. ⁵⁸	24 horas	393	39	32	1:3	1,54 (0,93–2,54)	6
2011-Spinella ⁵⁹	30 días	461	38	40	1:2	0,74 (0,40–1,35)	6
2011-Wafaisade ⁶⁰	30 días	1362	45	36	1:1	0,66 (0,51–0,85)	8
	24 horas	1362	45	36	1:1	0,51 (0,36–0,73)	8
2012-Brown et al. ⁶¹	6 horas	604	43	37	1:1,5	0,37 (0,14–0,95)	6
2012-Sharpe et al. ²⁷	30 días	135	37	32	1:1,5	0,46 (0,23–0,94)	7
2013-Duchesne et al. ⁶²	24 horas	451	38	23	1:2	0,38 (0,22–0,65)	9
2013-Simms et al. ⁶³	3 horas	151	33	29	1:1,4	0,19 (0,08–0,45)	6
2013-Guidry et al. ⁶⁴	6 horas	234	35	25	1:2	0,63 (0,35–1,14)	9
2013-Nascimento et al. ⁶⁵	30 días	69	41	35	1:1	4 (1,03–16,3)	*
2014-Kudo et al. ⁶⁶	30 días	15	60	25	1:1,5	0,8 (0,10–6,35)	7
	6 horas	15	60	25	1:1,5	1 (0,11–8,95)	7
2014-Kim et al. ⁶⁷	30 días	100	47	32	1:2	0,61 (0,26–1,46)	8
	24 horas	100	47	32	1:2	0,08 (0,02–0,39)	8
2015- Rubén Peralta et al. ²¹	30 días	77	34	29	1:1,5	0,2 (0,07–0,55)	3
	24 horas	77	34	29	1:1,5	0,15 (0,05–0,45)	3
2016-Stanworth ⁶⁸	24 horas	298	38	28	1:2	0,35 (0,19–0,65)	9
2016-Holcomb ¹¹	30 días	680	34	26	1:1	0,81 (0,57–1,15)	*
	24 horas	680	34	26	1:1	0,71 (0,47–1,09)	*
2018- Endo ²⁹	30 días	1777	NA	NA	1:1,25	0,85 (0,60–1,21)	8

* RCT experimentos clínicos controlados.

Fuente: Autores.

fallecidos a las 6, 12 y 24 horas, la heterogeneidad disminuyó en todas las categorías comparada con el I^2 global. Se realizaron estratificaciones adicionales teniendo en cuenta el tiempo en el cual se instauró la transfusión (4, 6, 12 y 24 horas), sin observar disminución de la heterogeneidad entre los estudios.

Meta-regresión

Para evaluar el ISS y la edad sobre la asociación entre una TPGR-RA y la mortalidad temprana y tardía se realizó una meta-regresión utilizando el modelo de efectos aleatorios. Como se observa en la [Figura 3](#), a medida que aumenta el valor ISS, la fuerza de la asociación entre la TPGR-RA y mortalidad disminuye. Esto se infiere del

valor de la pendiente $\beta_0 = 1.6$ para la mortalidad temprana y $\beta_0 = 1.7$ para la mortalidad tardía. Sin embargo, los intervalos de confianza son amplios y contienen el valor de cero.

Sesgo de publicación

La evaluación del sesgo de publicación se realizó mediante el gráfico de embudo y la prueba de Egger para determinar la asimetría mediante regresión lineal. Se encontró una asimetría principalmente para los estudios que evaluaron el desenlace de mortalidad tardía. Esta asimetría podría obedecer a la elevada heterogeneidad, a las diferencias de calidad y el tamaño de los estudios ([Figura 4](#)).

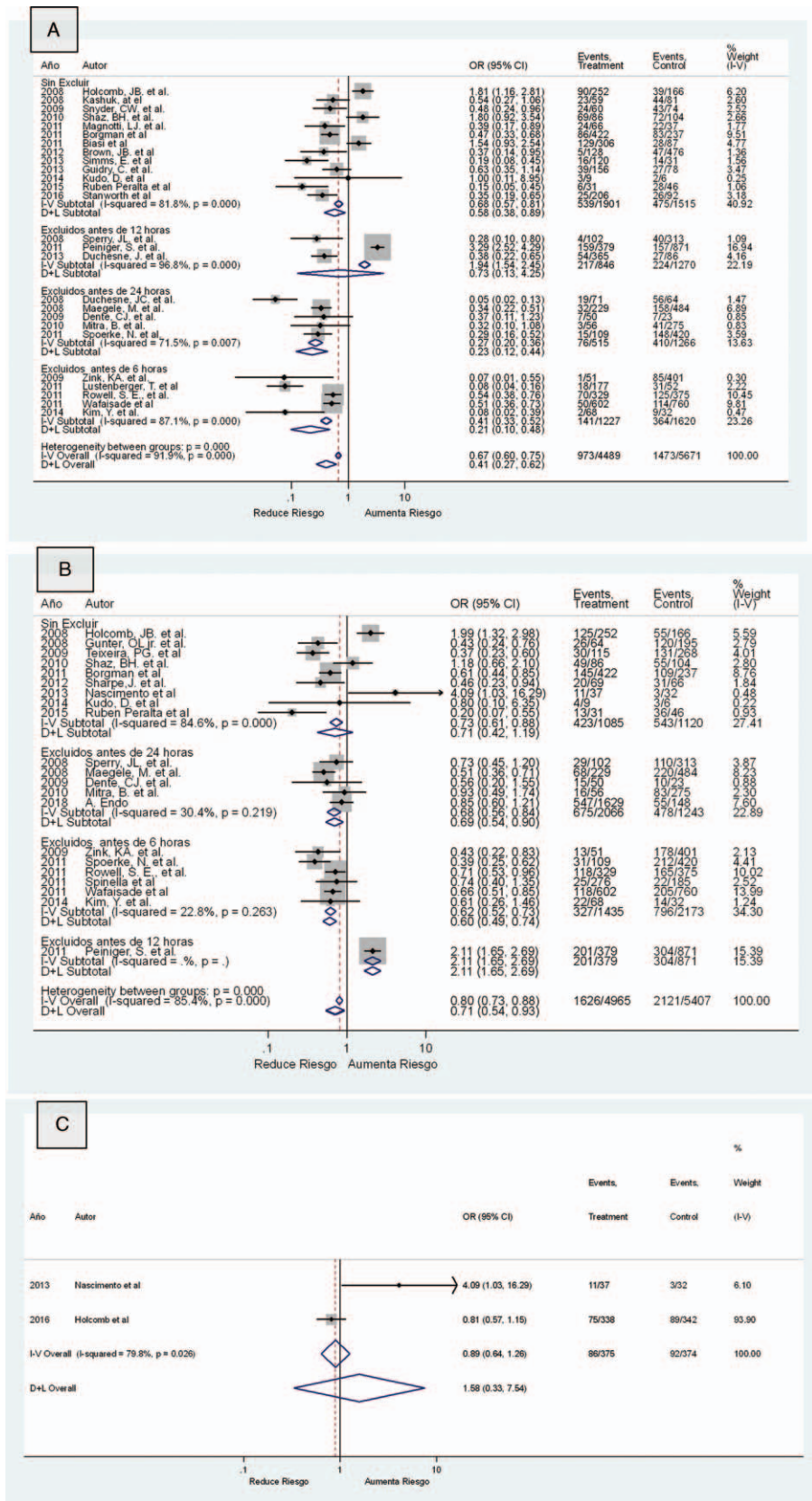


Figura 2. Efecto de la relación alta de PFC:GR vs. baja sobre la mortalidad. A: Mortalidad a 24 horas en estudios observacionales. B: Mortalidad a 30 días en estudios observacionales. C: Mortalidad en experimentos clínicos. Fuente: Autores.

Tabla 2. Medidas de resumen de mortalidad temprana y tardía de acuerdo con la exclusión de pacientes con sangrado masivo.

		OR (IC 95 %)	OR (IC 95 %)	
Exclusión de fallecidos	n	Modelo de efectos fijos	Modelo de efectos aleatorios	I²%
Sin exclusion				
Mortalidad temprana	4.096	0,68 (0,57–0,81)*	0,58 (0,38–0,89)*	81,8
Mortalidad tardía	2.885	0,73 (0,61–0,88)*	0,71 (0,42–1,19)*	84,6
Excluidos a las 6 horas				
Mortalidad temprana	2.847	0,41 (0,33- 0,52)*	0,21 (0,10- 0,48)*	87,1
Mortalidad tardía	3.608	0,62 (0,52–0,73)	0,60 (0,49–0,74)	22,8
Excluidos antes de 12 h				
Mortalidad temprana	2.116	1,94 (1,54–2,45)	0,73 (0,13–4,25)	96,8
Mortalidad tardía	1.250	2,11 (1,65- 2,69)	2,11 (1,65- 2,69)	0
Excluidos antes de 24 h				
Mortalidad temprana	1.781	0,27 (0,20–0,36)*	0,23 (0,12–0,44)*	71,5
Mortalidad tardía	3.309	0,68 (0,56–0,84)*	0,69 (0,54–0,90)*	30,4

* Con valor de $p < 0,05$.

Fuente: Autores.

Discusión

En el presente metaanálisis, el uso de TPGR-RA en pacientes con trauma civil y transfusión masiva, se asoció a un menor riesgo de mortalidad en las primeras 24 horas y a 30 días cuando se evaluaron los estudios observacionales. No hubo diferencias significativas cuando se analizaron los experimentos clínicos. Cuando se estratificó el desenlace de acuerdo con la exclusión de pacientes fallecidos en las primeras 24 horas, se mantuvo el efecto protector solo para la mortalidad temprana y no para la tardía, lo cual puede ser debido a sesgo de supervivencia. Adicionalmente, el ISS modificó la asociación entre la TPGR-RA y mortalidad, siendo menor cuando el ISS era alto.

La reanimación de los pacientes con trauma grave y sangrado mayor ha tenido cambios significativos a lo largo del tiempo, incluyendo uso restrictivo de cristaloides, control quirúrgico de daños y transfusiones con relaciones balanceadas que buscan equiparar la sangre total, lo cual se conoce como *reanimación con control de daños*.²² Dicha estrategia se ha asociado con menor requerimiento de hemoderivados, disminución de la inflamación y, probablemente, mejoría en la sobrevida. A pesar de ello, la relación ideal de PFC:GR es controversial. La literatura publicada de 2007 a 2015, basada en estudios observacionales, encuentra que las relaciones altas tienen efecto

protector sobre la mortalidad, por lo cual se generan recomendaciones de sociedades científicas siguiendo esa directriz.²³ Sin embargo, se deben tener en cuenta ciertas precauciones en la interpretación de dichos estudios dado su diseño. En ese sentido, Rahouma y cols. proponen limitaciones en relación con el sesgo de supervivencia, pues, en varios estudios se desconocía el momento exacto de la transfusión de productos sanguíneos, siendo posible que se aplicaran las relaciones balanceadas (altas) a los pacientes que hubieran sobrevivido las primeras horas, es decir, los menos graves.¹⁵ Nuestro metaanálisis respalda la posibilidad de sesgo de supervivencia en los estudios observacionales, pues, cuando se estratificó el desenlace de acuerdo con la exclusión de pacientes fallecidos en las primeras 24 horas, disminuyó el efecto protector para la mortalidad temprana y desapareció para la tardía.

Existen otras posibles variables diferentes a la relación de PFC:GR que pueden influir sobre el desenlace de mortalidad, como la administración temprana y oportuna de hemoderivados (en particular, PFC). Es así que solo mejorando el protocolo de transfusión para pacientes con sangrado masivo se han reportado descensos en la mortalidad del 45 al 19 %.²⁴ Estas apreciaciones se pusieron a prueba en un experimento clínico. Holcomb y cols., en el estudio PROPPR^{10,11} no encontraron diferencias significativas en la mortalidad a 24 horas y 30 días, aunque se alcanzó más rápido la hemostasia y hubo

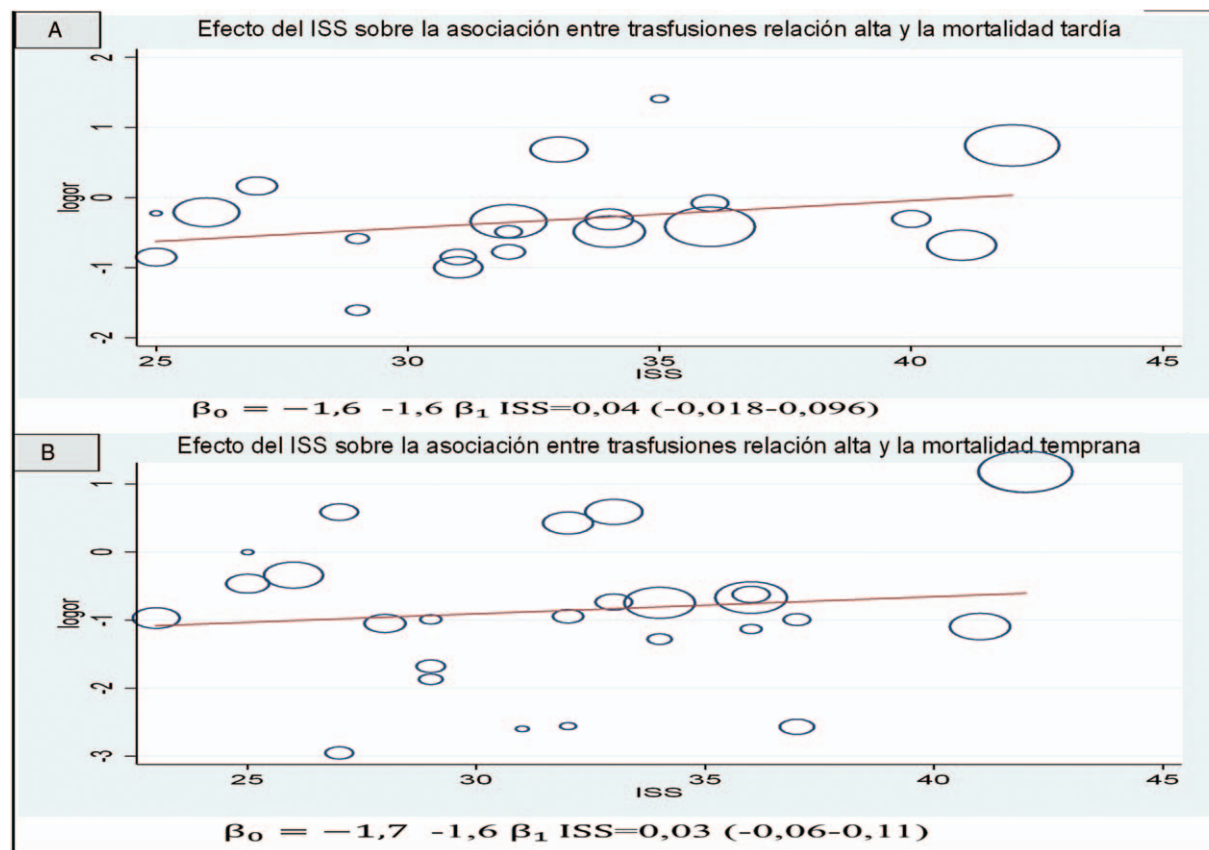


Figura 3. Meta regresión del efecto modificador del ISS sobre la asociación de TPGR-RA y mortalidad.
Fuente: Autores.

menos muertes por exanguinación en el grupo tratado con relación alta. Adicionalmente, refieren los autores que cerca del 15 % de las muertes fueron explicadas por trauma craneoencefálico, lo que pudo contribuir a la ausencia de diferencias.

El estudio PROPPR¹¹ mostró también que la administración de relaciones más altas de 1:1, no tuvieron beneficio adicional en la mortalidad, lo cual es un hallazgo consistente con los resultados del presente metaanálisis, pues, cuando estratificamos por diferentes valores de relación PFC:GR, no encontramos que fuera una fuente de heterogeneidad. Respecto a otras fuentes de heterogeneidad sugeridas por otros autores, como el tiempo de inicio de la administración de los hemoderivados,²⁵ el número total de unidades transfundidas, y la cantidad de cristaloideos administrados,^{26,27} se traducen en limitaciones propias de los estudios, y no fue posible estratificar por esas variables dado que no fueron reportadas.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, se desconoce el volumen de cristaloideos administrado en las primeras horas, siendo este un factor de riesgo para coagulopatía dilucional y muerte,^{28,29} sin embargo, corresponden a limitaciones propias de los estudios individuales, pues no reportan esas variables. Tampoco se evalúa el uso de otras intervenciones, como crioprecipitados, concentrado de complejo protrombínico, concen-

trados de fibrinógeno y ácido tranexámico. Adicionalmente, la definición de transfusión masiva incluye un periodo de observación muy largo (hasta 24 horas) lo que podría retrasar el inicio de la terapia adecuada y favorecer el sesgo de sobrevida. Esto ha llevado a reducir el tiempo del diagnóstico de TM hasta un periodo de pocas horas (*umbral crítico de administración* de tres unidades en una hora)^{30,31} y a incorporar modelos de predicción de sangrado masivo como: índice de choque modificado,³² Assessment of Blood Consumption score ABC³³ Trauma Associated Severe Hemorrhag Score TASH,³⁴ Schreiber Score³⁵ Emergency Transfusion Score ETS,³⁶ y el Prince of Wales Hospital Score PWH.³⁷ El objetivo final de este planteamiento es disminuir el periodo de observación e iniciar la reanimación hemostática tempranamente.³⁴

Aunque la relación apropiada de hemoderivados sigue siendo una pregunta pertinente, se ha cuestionado su uso generalizado, dado el riesgo de lesión pulmonar aguda y disfunción multiorgánica. En ese sentido, se ha propuesto individualizar el manejo y dirigir el soporte transfusional con una *terapia guiada por objetivos*, con el propósito de lograr una hemostasia normal, pues ha mostrado disminuir el sangrado, cantidad de hemoderivados utilizados y otros desenlaces.³⁸ Para ello, se realizan “al lado de la cama del paciente” valoraciones de la coagulación con pruebas viscoelásticas (PVE) y, de

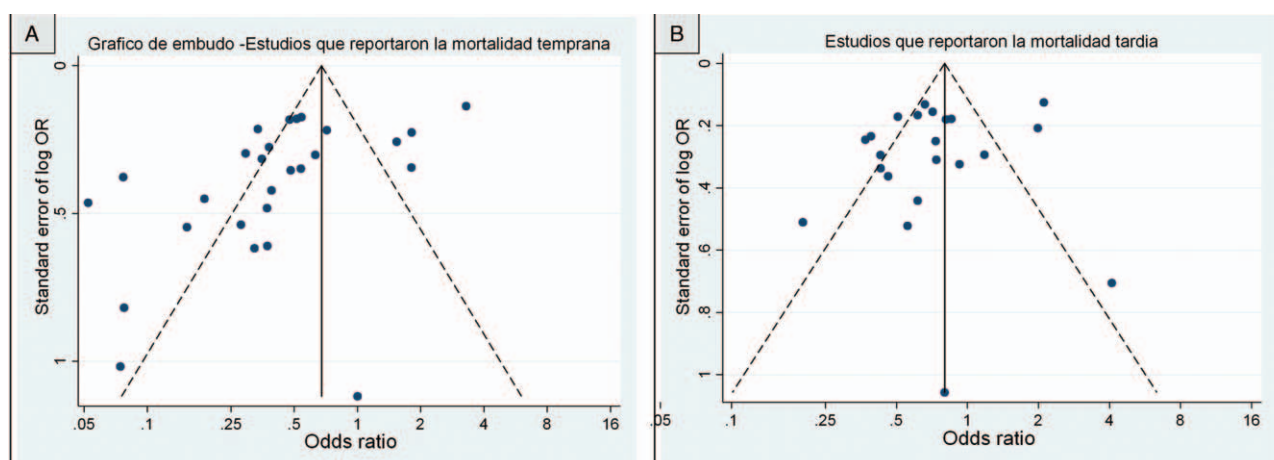


Figura 4. Evaluación del sesgo de publicación en los estudios que reportaron mortalidad temprana y tardía (A y B, respectivamente). Fuente: Autores.

acuerdo con los resultados, definir el uso específico de productos sanguíneos. Algunos autores proponen una estrategia mixta que comprende la terapia transfusional con relación alta durante la fase temprana de la hemorragia masiva y, luego, ajustes de acuerdo con un algoritmo basado en PVE (tromboelastografía o tromboelastometría).³⁹

Conclusiones

El uso de TPGR-RA en pacientes con trauma civil y transfusión masiva se asoció a un menor riesgo de mortalidad en las primeras 24 horas y a 30 días cuando se evaluaron los estudios observacionales. No hubo diferencias significativas cuando se analizaron los experimentos clínicos. Cuando se estratificó el desenlace de acuerdo con la exclusión de pacientes fallecidos en las primeras 24 horas, se mantuvo el efecto protector solo para la mortalidad temprana, sin encontrar diferencias en la mortalidad tardía. Los estudios identificados mostraron una elevada heterogeneidad generada por múltiples fuentes, una de las más importantes fue la exclusión de pacientes que fallecen tempranamente antes de las primeras 24 horas del trauma, lo cual constituye sesgo de supervivencia. Otras fuentes de heterogeneidad, como la gravedad del trauma, modificaron la asociación del uso de hemoderivados y la mortalidad, como se evidenció en la meta-regresión.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflictos de interés para declarar.

Referencias

1. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma* 2006;60 (6 Suppl):S3–11. DOI: 10.1097/01.ta.0000199961.02677.19.
2. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, Hauser CJ, Holcomb JB, Kluger Y, et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma* 2008;65 4:748–754. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181877a9c.
3. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma* 2003;55 1:39–44. DOI: 10.1097/01.TA.0000075338.21177.EF.
4. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003;54 6:1127–1130. DOI: 10.1097/01.TA.0000069184.82147.06.
5. Ball CG. Damage control resuscitation: history, theory and technique. *Can J Surg* 2014;57 1:55–60.
6. Cotton BA, Reddy N, Hatch QM, LeFebvre E, Wade CE, Kozar RA, et al. Damage control resuscitation is associated with a reduction in resuscitation volumes and improvement in survival in 390 damage control laparotomy patients. *Ann Surg* 2011;254 4:598–605. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318230089e.
7. Duchesne JC, McSwain NE Jr, Cotton BA, Hunt JP, Dellavolpe J, Lafaro K, et al. Damage control resuscitation: the new face of damage control. *J Trauma* 2010;69 4:976–990. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181f2abc9.
8. Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Repine T, Beekley AC, Sebesta J, et al. Fresh whole blood transfusions in coalition military, foreign national, and enemy combatant patients during Operation Iraqi Freedom at a U.S. combat support hospital. *World J Surg* 2008;32 1:2–6. DOI: 10.1007/s00268-007-9201-5.
9. Holcomb JB, Fox EE, Wade CE, Group PS. The PROspective Observational Multicenter Major Trauma Transfusion (PROMTTT) study. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75 (1 Suppl 1):S1–2. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182983876.
10. Baraniuk S, Tilley BC, del Junco DJ, Fox EE, van Belle G, Wade CE, et al. Pragmatic Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios (PROPPR) Trial: design, rationale and implementation. *Injury* 2014;45 9:1287–1295. DOI: 10.1016/j.injury.2014.06.001.
11. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *Jama* 2015;313 5:471–482. DOI: 10.1001/jama.2015.12.
12. Gajic O, Dziki WH, Toy P. Fresh frozen plasma and platelet transfusion for nonbleeding patients in the intensive care unit: benefit or harm? *Crit Care Med* 2006;34 (5 Suppl):S170–S173. DOI: 10.1097/01.CCM.0000214288.88308.26.

13. Dunbar N, Cooke M, Diab M, Toy P. Transfusion-related acute lung injury after transfusion of maternal blood: a case-control study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010;35 23:E1322-E1327. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181e3dad2.
14. Cohen MJ, West M. Acute traumatic coagulopathy: from endogenous acute coagulopathy to systemic acquired coagulopathy and back. *J Trauma* 2011;70 (5 Suppl):S47-S49. DOI: 10.1097/TA.0b013e31821a5c24.
15. Rahouma M, Kamel M, Jodeh D, Kelley T, Ohmes LB, de Biasi AR, et al. Does a balanced transfusion ratio of plasma to packed red blood cells improve outcomes in both trauma and surgical patients? A meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Am J Surg* 2018;216 2:342-350. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.08.045.
16. Zehetabchi S, Nishijima DK. Impact of transfusion of fresh-frozen plasma and packed red blood cells in a 1:1 ratio on survival of emergency department patients with severe trauma. *Acad Emerg Med* 2009;16 5:371-378. DOI: 10.1111/j.1553-2712.2009.00386.x.
17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535DOI: 10.1136/bmj.b2535.
18. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010;25 9:603-605. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.
19. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;10:ED000142DOI: 10.1002/14651858.ED000142.
20. Chico-Fernández M, García-Fuentes C, Alonso-Fernández MA, Toral-Vázquez D, Bermejo-Aznarez S, Alted-López E. [Massive transfusion predictive scores in trauma. Experience of a transfusion registry]. *Med Intensiva* 2011;35 9:546-551. DOI: 10.1016/j.medint.2011.06.010.
21. Peralta R, Vijay A, El-Menyar A, Consunji R, Abdelrahman H, Parchani A, et al. Trauma resuscitation requiring massive transfusion: a descriptive analysis of the role of ratio and time. *World J Emerg Surg* 2015;10:36DOI: 10.1186/s13017-015-0028-3.
22. Stensballe J, Henriksen HH, Johansson PI. Early haemorrhage control and management of trauma-induced coagulopathy: the importance of goal-directed therapy. *Curr Opin Crit Care* 2017;23 6:503-510. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000466.
23. Cannon JW, Khan MA, Raja AS, Cohen MJ, Como JJ, Cotton BA, et al. Damage control resuscitation in patients with severe traumatic hemorrhage: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;82 3:605-617. DOI: 10.1097/TA.0000000000001333.
24. Riskin DJ, Tsai TC, Riskin L, Hernández-Boussard T, Purtil M, Maggio PM, et al. Massive transfusion protocols: the role of aggressive resuscitation versus product ratio in mortality reduction. *J Am College Surg* 2009;209 2:198-205. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.04.016.
25. González EA, Moore FA, Holcomb JB, Miller CC, Kozar RA, Todd SR, et al. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma* 2007;62 1:112-119. DOI: 10.1097/01.ta.0000250497.08101.8b.
26. Neal MD, Hoffman MK, Cuschieri J, Minei JP, Maier RV, Harbrecht BG, et al. Crystalloid to packed red blood cell transfusion ratio in the massively transfused patient: when a little goes a long way. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;72 4:892-898. DOI: 10.1097/TA.0b013e31823d84a7.
27. Sharpe JP, Weinberg JA, Magnotti LJ, MacLennan PA, Schroepfel TJ, Fabián TC, et al. Accounting for differences in transfusion volume: Are all massive transfusions created equal? *J Trauma Acute Care Surg* 2012;72 6:1536-1540. DOI: 10.1097/TA.0b013e318251e253.
28. Tapia NM, Suliburk J, Mattox KL. The initial trauma center fluid management of penetrating injury: a systematic review. *Clin Orthopaedics Related Res* 2013;471 12:3961-3973. DOI: 10.1007/s11999-013-3122-4.
29. Endo A, Shiraishi A, Fushimi K, Murata K, Otomo Y. Outcomes of patients receiving a massive transfusion for major trauma. *Br J Surg* 2018;105 11:1426-1434. DOI: 10.1002/bjs.10905.
30. Savage SA, Zarza BL, Croce MA, Fabian TC. Redefining massive transfusion when every second counts. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74 2:396-400. discussion -2. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827a3639.
31. Cantle PM, Cotton BA. Prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care Clin* 2017;33 1:71-84. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.08.002.
32. Terceros-Almanza LJ, García-Fuentes C, Bermejo-Aznarez S, Prieto-Del Portillo JJ, Mudarra-Reche C, Saez-de la Fuente I, et al. Prediction of massive bleeding. Shock index and modified shock index. *Med Intensiva* 2017;41 9:532-538. DOI: 10.1016/j.medint.2016.10.016.
33. Nunez TC, Voskresensky IV, Dossett LA, Shinall R, Dutton WD, Cotton BA. Early prediction of massive transfusion in trauma: simple as ABC (assessment of blood consumption)? *J Trauma* 2009;66 2:346-352. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181961c35.
34. Yucel N, Lefering R, Maegele M, Vorweg M, Tjardes T, Ruchholtz S, et al. Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-Score: probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. *J Trauma* 2006;60 6:1228-1236. discussion 36-7. DOI: 10.1097/01.ta.0000220386.84012.bf.
35. Schreiber MA, Perkins J, Kiraly L, Underwood S, Wade C, Holcomb JB. Early predictors of massive transfusion in combat casualties. *J Am College Surg* 2007;205 4:541-545. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.05.007.
36. Kuhne CA, Zetl RP, Fischbacher M, Lefering R, Ruchholtz S. Emergency Transfusion Score (ETS): a useful instrument for prediction of blood transfusion requirement in severely injured patients. *World J Surg* 2008;32 6:1183-1188. DOI: 10.1007/s00268-007-9425-4.
37. Rainer TH, Ho AM, Yeung JH, Cheung NK, Wong RS, Tang N, et al. Early risk stratification of patients with major trauma requiring massive blood transfusion. *Resuscitation* 2011;82 6:724-729. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2011.02.016.
38. Schochl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Scharbert G, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care* 2010;14 2:R55DOI: 10.1186/cc8948.
39. Johansson PI, Stensballe J. Effect of haemostatic control resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. *Vox Sanguinis* 2009;96 2:111-118. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2008.01130.x.
40. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, Chisholm GB, Zarzabal LA, Schreiber MA, et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg* 2008;248 3:447-458. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318185a9ad.
41. Sperry JL, Ochoa JB, Gunn SR, Alarcon LH, Minei JP, Cuschieri J, et al. An FFP:PRBC transfusion ratio $\geq 1:1.5$ is associated with a lower risk of mortality after massive transfusion. *J Trauma* 2008;65 5:986-993. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181878028.
42. Duchesne JC, Hunt JP, Wahl G, Marr AB, Wang YZ, Weintraub SE, et al. Review of current blood transfusions strategies in a mature level I trauma center: were we wrong for the last 60 years? *J Trauma* 2008;65 2:272-276. discussion 6-8. DOI: 10.1097/TA.0b013e31817e5166.
43. Maegele M, Lefering R, Paffrath T, Tjardes T, Simanski C, Bouillon B, et al. Red-blood-cell to plasma ratios transfused during massive transfusion are associated with mortality in severe multiple injury: a retrospective analysis from the Trauma Registry of the Deutsche Gesellschaft fur Unfallchirurgie. *Vox Sanguinis* 2008;95 2:112-119. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2008.01074.x.
44. Gunter OL Jr, Au BK, Isbell JM, Mowery NT, Young PP, Cotton BA. Optimizing outcomes in damage control resuscitation: identifying blood product ratios associated with improved survival. *J Trauma* 2008;65 3:527-534. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181826ddf.
45. Kashuk JL, Moore EE, Johnson JL, Haenel J, Wilson M, Moore JB, et al. Postinjury life threatening coagulopathy: is 1:1 fresh frozen plasma:packed red blood cells the answer? *J Trauma*

- 2008;65 2:261–270. discussion 70-1. DOI: 10.1097/TA.0b013e31817-de3e1.
46. Teixeira PG, Inaba K, Shulman I, Salim A, Demetriades D, Brown C, et al. Impact of plasma transfusion in massively transfused trauma patients. *J Trauma* 2009;66 3:693–697. DOI: 10.1097/TA.0b013e31817e5c77.
 47. Snyder CW, Weinberg JA, McGwin Jr, Melton SM, George RL, Reiff DA, et al. The relationship of blood product ratio to mortality: survival benefit or survival bias? *J Trauma* 2009;66 2:358–362. discussion 62-4. DOI: 10.1097/TA.0b013e318196c3ac.
 48. Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, Harris RS, Wyrzykowski AD, Patel S, et al. Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *J Trauma* 2009;66 6:1616–1624. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181a59ad5.
 49. Zink KA, Sambasivan CN, Holcomb JB, Chisholm G, Schreiber MA. A high ratio of plasma and platelets to packed red blood cells in the first 6 hours of massive transfusion improves outcomes in a large multicenter study. *Am J Surg* 2009;197 5:565–570. discussion 70. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.12.014.
 50. Mitra B, Mori A, Cameron PA, Fitzgerald M, Paul E, Street A. Fresh frozen plasma (FFP) use during massive blood transfusion in trauma resuscitation. *Injury* 2010;41 1:35–39. DOI: 10.1016/j.injury.2009.09.029.
 51. Shaz BH, Dente CJ, Nicholas J, MacLeod JB, Young AN, Easley K, et al. Increased number of coagulation products in relationship to red blood cell products transfused improves mortality in trauma patients. *Transfusion* 2010;50 2:493–500. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02414.x.
 52. Lustenberger T, Frischknecht A, Bruesch M, Keel MJ. Blood component ratios in massively transfused, blunt trauma patients—a time-dependent covariate analysis. *J Trauma* 2011;71 5:1144–1150. DOI: 10.1097/TA.0b013e318230e89b.
 53. Spoerke N, Michalek J, Schreiber M, Trauma Outcomes G, Brasel KJ, Vercruysse G, et al. Crystalloid resuscitation improves survival in trauma patients receiving low ratios of fresh frozen plasma to packed red blood cells. *J Trauma* 2011;71 (2 Suppl 3):S380–S383. DOI: 10.1097/TA.0b013e318227f1c5.
 54. Rowell SE, Barbosa RR, Allison CE, Van PY, Schreiber MA, Trauma Outcomes G, et al. Gender-based differences in mortality in response to high product ratio massive transfusion. *J Trauma* 2011;71 (2 Suppl 3):S375–S379. DOI: 10.1097/TA.0b013e318227f1aa.
 55. Peiniger S, Nienaber U, Lefering R, Braun M, Wafaisade A, Wutzler S, et al. Balanced massive transfusion ratios in multiple injury patients with traumatic brain injury. *Crit Care* 2011;15 1:R68 DOI: 10.1186/cc10048.
 56. Magnotti LJ, Zarza BL, Fischer PE, Williams RF, Myers AL, Bradburn EH, et al. Improved survival after hemostatic resuscitation: does the emperor have no clothes? *J Trauma* 2011;70 1:97–102. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182051691.
 57. Borgman MA, Spinella PC, Holcomb JB, Blackbourne LH, Wade CE, Lefering R, et al. The effect of FFP:RBC ratio on morbidity and mortality in trauma patients based on transfusion prediction score. *Vox Sanguinis* 2011;101 1:44–54. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2011.01466.x.
 58. De Biasi AR, Stansbury LG, Dutton RP, Stein DM, Scalea TM, Hess JR. Blood product use in trauma resuscitation: plasma deficit versus plasma ratio as predictors of mortality in trauma (CME). *Transfusion* 2011;51 9:1925–1932. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.03050.x.
 59. Brasel KJ, Vercruysse G, Spinella PC, Wade CE, Blackbourne LH, Borgman MA, et al. The association of blood component use ratios with the survival of massively transfused trauma patients with and without severe brain injury. *J Trauma* 2011;71 (2 Suppl 3):S343–S352. DOI: 10.1097/TA.0b013e318227ef2d.
 60. Wafaisade A, Maegele M, Lefering R, Braun M, Peiniger S, Neugebauer E, et al. High plasma to red blood cell ratios are associated with lower mortality rates in patients receiving multiple transfusion (4 <= red blood cell units < 10) during acute trauma resuscitation. *J Trauma* 2011;70 1:81–88. discussion 8-9. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182032e0b.
 61. Brown JB, Cohen MJ, Minei JP, Maier RV, West MA, Billiar TR, et al. Debunking the survival bias myth: characterization of mortality during the initial 24 hours for patients requiring massive transfusion. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73 2:358–364. discussion 64. DOI: 10.1097/TA.0b013e31825889ba.
 62. Duchesne JC, Heaney J, Guidry C, McSwain Jr, Meade P, Cohen M, et al. Diluting the benefits of hemostatic resuscitation: a multi-institutional analysis. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75 1:76–82. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182987df3.
 63. Simms ER, Hennings DL, Hauch A, Wascom J, Fontenot TE, Hunt JP, et al. Impact of infusion rates of fresh frozen plasma and platelets during the first 180 minutes of resuscitation. *J Am College Surg* 2014;219 2:181–188. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.03.050.
 64. Guidry C, DellaVope J, Simms E, Heaney JB, Guice J, McSwain Jr, et al. Impact of inverse ratios on patients with exsanguinating vascular injuries: should more be the new paradigm? *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74 2:403–409. discussion 9-10. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827e210b.
 65. Nascimento B, Callum J, Tien H, Rubenfeld G, Pinto R, Lin Y, et al. Effect of a fixed-ratio (1:1:1) transfusion protocol versus laboratory-results-guided transfusion in patients with severe trauma: a randomized feasibility trial. *CMAJ* 2013;185 12:E583–E589. DOI: 10.1503/cmaj.121986.
 66. Kudo D, Sasaki J, Akaishi S, Yamanouchi S, Koakutsu T, Endo T, et al. Efficacy of a high FFP:PRBC transfusion ratio on the survival of severely injured patients: a retrospective study in a single tertiary emergency center in Japan. *Surg Today* 2014;44 4:653–661. DOI: 10.1007/s00595-013-0518-4.
 67. Kim Y, Lee K, Kim J, Kim J, Heo Y, Wang H, et al. Application of damage control resuscitation strategies to patients with severe traumatic hemorrhage: review of plasma to packed red blood cell ratios at a single institution. *J Korean Med Sci* 2014;29 7:1007–1011. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.7.1007.
 68. Stanworth SJ, Davenport R, Curry N, Seeney F, Eaglestone S, Edwards A, et al. Mortality from trauma haemorrhage and opportunities for improvement in transfusion practice. *Br J Surg* 2016;103 4:357–365. DOI: 10.1002/bjs.10052.