

SIMPOSIO HEMORRAGIAS OBSTÉTRICAS SYMPOSIUM OBSTETRIC HEMORRHAGE

1. Médico cirujano, especialista en Ginecología y Obstetricia, subespecialista en Medicina Materno Fetal; Docente, Universidad de Texas Medical Branch, Texas, Estados Unidos

Conflicto de intereses: el autor no tiene conflicto de intereses

Fuente de financiamiento: propio del autor

Recibido: 2 diciembre 2019

Aceptado: 6 diciembre 2019

Publicación online: 5 febrero 2020

Correspondencia:

Mauricio La Rosa

✉ malarosa@utmb.edu

Citar como: La Rosa M. Protocolo de transfusión masiva en obstetricia. Rev Peru Ginecol Obstet. 2020;66(1):67-72. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2234>

Protocolo de transfusión masiva en obstetricia Massive transfusion protocol in obstetrics

Mauricio La Rosa¹

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2234>

ABSTRACT

Obstetric hemorrhage is the most common cause of maternal mortality in the world. Our knowledge of hemorrhagic shock pathophysiology and management has significantly improved during the last decades. Blood transfusion has emerged as a strategy with great impact on patients' survival. Consequently, it is crucial to have a protocol of massive blood transfusion available for cases of massive obstetric hemorrhage.

Key words: Transfusion protocol, massive, Obstetric hemorrhage.

RESUMEN

La hemorragia obstétrica es la causa más común de mortalidad materna en el mundo. Durante las últimas décadas, nuestro conocimiento de la fisiopatología y manejo del *shock* hemorrágico se ha incrementado de manera significativa. Una de las estrategias que más impacto ha tenido en la supervivencia de estas pacientes es la transfusión de productos sanguíneos. Debido a ello, es crucial contar con un protocolo de transfusión masiva en caso de hemorragia obstétrica masiva.

Palabras clave. Protocolo de transfusión sanguínea masiva, Hemorragia obstétrica.



INTRODUCCIÓN

Al igual que en muchos países de América Latina, la hemorragia obstétrica sigue siendo la mayor causa de mortalidad materna en el mundo⁽¹⁾. Durante las últimas décadas, tanto el aumento significativo de partos por cesárea como la disminución de partos vaginales luego de una cesárea, han causado incremento en la prevalencia de anomalías de implantación placentaria -placenta previa y placenta acreta. Estas entidades están fuertemente asociadas a mayor pérdida sanguínea durante el parto y mayor morbilidad y mortalidad materna⁽²⁾.

Durante las últimas décadas se prestó mucha atención al *shock* hemorrágico y, sobretudo, a la respuesta de la paciente a este evento⁽³⁾. Estudios recientes muestran que la respuesta del cuerpo humano a una hemorragia severa es bastante compleja, tanto en el nivel celular como en los diferentes órganos. En la célula, la disminución significativa del número de eritrocitos que puedan transportar oxígeno causa un estado de hipoxemia⁽⁴⁾. Al no poder cubrir con los requerimientos aeróbicos, la célula produce ácido láctico, radicales libres y fosfatos inorgánicos⁽⁵⁾. La liberación de moléculas asociada al daño (por ejemplo, alarminas, ADN mitocondrial) causa una respuesta inflamatoria sistémica⁽⁶⁾. La hipoxemia e inflamación sistémicas producen vasoconstricción y daño multisistémico, lo que es causa común de morbilidad severa y mortalidad en los sobrevivientes de *shock* hemorrágico⁽⁷⁾.

A nivel de tejidos, la hemorragia produce cambios sistémicos en el endotelio, lo que a su vez causa un estado de hipercoagulabilidad, con producción de coágulos de manera generalizada. Como respuesta, y para prevenir daños en órganos distantes a la lesión inicial, se activa la cascada fibrinolítica. Finalmente, todos estos factores y la activación excesiva de la plasmina son las causas de coagulopatía diseminada en las pacientes con hemorragia obstétrica severa⁽⁷⁾.

El manejo y tratamiento de la hemorragia obstétrica se basa en controlar la causa y reestablecer el volumen sanguíneo. Por muchos años, la primera línea para el manejo de la hemorragia se basaba en el uso de cristaloides. Estudios más recientes muestran que su uso excesivo puede empeorar el pronóstico^(8,9). Para empezar, el empleo desmedido de estas soluciones compromete aún más la

capacidad de transportar oxígeno y los factores de coagulación⁽⁹⁾. Además, la administración de esta solución a temperaturas bajas puede exacerbar la pérdida de calor, requiriendo mayor producción de energía. Debido al aumento de la presión osmótica, los cristaloides aumentan la cantidad de fluido en el tercer espacio. Luego de una hora de su administración a un paciente críticamente enfermo, solo 20% del volumen total de cristaloides permanece en el espacio intravascular. Esto trae como consecuencia un riesgo incrementado de desarrollar síndrome compartimental abdominal^(10,11). Finalmente, el uso excesivo de cristaloides puede causar acidosis metabólica, limitando aún más la función de los factores de coagulación⁽¹²⁾. Por ello, el diagnóstico precoz, evitar el uso excesivo de cristaloides y el remplazo de volumen con compuestos sanguíneos, son cruciales para aumentar la sobrevivencia de estas pacientes.

En este artículo realizaremos una revisión sobre el uso de productos sanguíneos en el manejo de la hemorragia obstétrica, incluyendo el protocolo de transfusión masiva.

RESUCITACIÓN HEMOSTÁTICA EN OBSTETRICIA

En muchos países, el uso de transfusiones sanguíneas en obstetricia se ha incrementado durante los últimos años⁽¹³⁾. En los Estados Unidos, por ejemplo, todos los centros obstétricos deben estar asociados con un establecimiento que cuente con productos sanguíneos disponibles, además de protocolos específicos para el uso de dichos productos⁽¹⁴⁾.

Tradicionalmente, la resucitación con productos sanguíneos se basaba en la administración de cristaloides y paquetes globulares. El uso de los otros productos, como plaquetas, plasma fresco congelado (PFC) y crioprecipitado, era dependiente de los resultados de las pruebas de laboratorio. La indicación del uso de estos compuestos era la presencia de coagulopatía (plaquetas menos de 50 000/mL, fibrinógeno menor a 100 a 150 mg/dL, tiempo de protrombina o tiempo de tromboplastina prolongado). Estos protocolos no eran efectivos para prevenir la coagulopatía temprana en pacientes con sangrado excesivo.

El concepto de resucitación hemostática se ha desarrollado como una solución a este problema. Este concepto limita el uso de cristaloides, usando los productos sanguíneos como principal solución en la resucitación.



En la resucitación hemostática, se realiza la transfusión sin esperar los resultados de laboratorio. Entre los beneficios de este concepto resaltan dos: menor riesgo de hemodilución y menor riesgo de tercer espacio.

PROTOCOLO DE TRANSFUSIÓN MASIVA

La transfusión masiva es definida como la administración de 10 unidades globulares en 24 horas, en caso de sangrado masivo⁽¹⁵⁾. Otras definiciones incluyen el uso de 3 unidades globulares en una hora o 4 unidades de productos sanguíneos en 30 minutos^(16,17). El proceso de obtención de productos sanguíneos para el manejo del *shock* hemorrágico puede ser complicado y consume tiempo. Por ello, muchas instituciones han desarrollado protocolos de transfusión masiva (PTM).

El concepto de PTM fue inicialmente estudiado en casos de traumatismo severo. La implementación de PTM ha mostrado una mejora en el tiempo requerido para recibir los productos, además de ser costo efectivo cuando se compara con el uso de productos sin PTM⁽¹⁸⁾. Es posible que la adopción generalizada de PTM basada en la evidencia haya contribuido a la reducción de la mortalidad por *shock* hemorrágico observada durante los últimos años^(19,20). Es por esto que el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) recomienda que todos los centros obstétricos cuenten con una guía multidisciplinaria del manejo de hemorragia masiva, la cual debe incluir un PTM⁽¹⁵⁾.

ELEMENTOS DEL PTM

La forma más efectiva de reemplazar las pérdidas sanguíneas es mediante el empleo de sangre total^(21,22). El problema con este producto es que no está rápidamente disponible en muchos bancos de sangre. Es por esto que muchos protocolos se basan en el uso de los distintos productos sanguíneos, los cuales son presentados en la tabla 1.

El paquete globular se obtiene tras centrifugar la sangre total y separarlo del plasma. La unidad globular contiene aproximadamente 250 mL. El hematocrito en una unidad es de 55 a 65% e incrementa la hemoglobina sérica en 1 g/dL y el hematocrito en 3%.

Para poder obtener plaquetas es necesario separarlas por centrifugación en sangre colectada no más de 8 horas antes. Una unidad de plaquetas obtenida de una unidad de sangre total aumenta el número de plaquetas en 5 000 a 10 000/mL. La dosis de plaquetas es 1 U por 10 kg de peso. Cada unidad contiene un *pool* de 6 paquetes de plaquetas.

El PFC contiene todos los factores de coagulación, incluyendo los factores lábiles como V y VIII. Es importante recalcar que el *ratio* normalizado internacional (INR, por sus siglas en inglés) aproximado del PFC es 1,6. El PFC contiene 2 gramos de fibrinógeno por cada 1 000 mL. Una unidad de PFC (200 a 250 mL) incrementa el fibrinógeno sérico en 10 mg/dL. Una unidad de plasma fresco congelado (PFC) puede ser almacenada hasta un año a -18°C o hasta 7 años a -65°C. Una vez derretido, el PFC debe ser usado dentro de los siguientes 5 días.

El crioprecipitado se obtiene al retirar el sobrenadante de un PFC derretido. La principal ventaja del crioprecipitado es su alta concentración de fibrinógeno. El crioprecipitado contiene 2 gramos de fibrinógeno por cada 100 mL. La dosis usual en un adulto es de 10 unidades, elevando el fibrinógeno sérico 100 mg/dL. Las desventajas del crioprecipitado son el tiempo que toma en ser derretido y el riesgo de transmisión de virus. Es importante recalcar que, en casos de hemorragia severa, la recomendación es mantener el nivel sérico de fibrinógeno por encima de 150 a 200 mg/dL. En pacientes con hemorragia obstétrica, un nivel de fibrinógeno menor a 200 mg/dL tiene un valor predictivo positivo de 100% para la progresión a hemorragia severa^(23,24).

TABLA 1. PRODUCTOS SANGUÍNEOS.

Productos	Volumen por unidad	Almacenamiento	Contenido	Respuesta esperada (unidad)	Necesita ser derretido
Paquete globular	250 a 300 mL	4°C	Glóbulos rojos	Hb 1 g/dL, Hct 3%	No
Plasma fresco congelado	250 mL	-30°C	200 mg de fibrinógeno, todos los factores de coagulación	10 mg/dL de fibrinógeno	Sí
Crioprecipitado	15 mL	-30°C	200 mg de fibrinógeno, factores VIII, XIII y von Willebrand	10 mg/dL de fibrinógeno	Sí
Plaquetas	50 mL	22°C	Plaquetas	5 000 a 10 000 plaquetas/mL	No

Hb: hemoglobina, Hct: hematocrito



El ácido tranexámico (ATX) ha sido incluido en muchos PTM, gracias a su propiedad antifibrinolítica. El ATX inhibe la degradación de fibrina al inhibir la acción de plasmina⁽²⁵⁾. En pacientes con hemorragia severa, el uso de ATX aumenta la supervivencia sin un aumento en el riesgo de eventos tromboembólicos⁽²⁶⁾. En la población obstétrica, ATX ha demostrado ser seguro, de bajo costo y efectivo en casos hemorragia posparto^(25,27). La dosis de 1 gramo endovenoso de ATX, administrado dentro de las primeras 3 horas del diagnóstico de hemorragia posparto, ha mostrado disminuir el riesgo de muerte por sangrado⁽²⁷⁾.

El factor recombinante activado VII es un producto para el manejo de hemofilias e inhibe la degradación de los factores VIII y IX⁽²⁸⁾. Este producto fue incluido en muchos PTM. Recientemente, algunos estudios han encontrado un incremento en el número de eventos tromboembólicos en pacientes que recibieron este medicamento⁽²⁹⁾. Por otro lado, la evidencia con respecto al uso de este producto como parte de PTM no ha determinado un beneficio en supervivencia⁽³⁰⁾. Debido a los riesgos asociados a este producto, además de su alto costo, no es recomendado como parte rutinaria de un PTM.

COMPOSICIÓN DEL PTM

El PTM debe contener paquetes globulares de tipo O Rh negativo, PFC del tipo AB y plaquetas. Si bien estos son los componentes principales, todavía existen controversias sobre cuál es la *ratio* ideal de dichos productos. Muchos usan una *ratio* de administración de productos de 1:1:1 entre paquete globular, PFC y plaquetas de aféresis (o un *pool* de 6 plaquetas por cada 6 paquetes globulares). Este protocolo es el que ha sido adaptado por algunos hospitales del MINSA-Perú.

Una limitación al evaluar la evidencia de distintos PTM es la heterogeneidad y sesgos de algunas observaciones. Estudios retrospectivos han mostrado una mayor tasa de supervivencia en pacientes que recibieron una *ratio* alta de PF-

C:paquete globular^(31,32). La mayor limitación de estos resultados es la diferencia de tiempos para obtener un paquete globular (18 minutos) y uno de PFC (1 hora)⁽³³⁾. Es posible que los pacientes que sobrevivieron hasta poder recibir el PFC no estaban tan enfermos como el grupo de controles.

Un estudio aleatorio que comparó *ratios* de 2:1:1 y 1:1:1 (paquete globular:PFC:plaquetas) no mostró diferencia en mortalidad a las 24 y 30 horas entre ambos grupos. Por otro lado, el grupo 1:1:1 tuvo un menor número de muertes por sangrado durante las primeras 24 horas y un mayor número de pacientes logró hemostasia⁽³⁴⁾.

La tabla 2 muestra un protocolo sugerido. Una vez activado el banco de sangre, envía a sala de operaciones los productos sanguíneos como están descritos en la tabla. Si el protocolo no es desactivado, el banco de sangre seguirá enviando los productos. Si es que el PTM sigue activado luego de la ronda 4 y la paciente sigue inestable, el protocolo empieza nuevamente desde la ronda 1.

Las pruebas de coagulación deben ser enviadas de manera periódica. Es importante recalcar que, durante el manejo del *shock* hemorrágico, el nivel de fibrinógeno sérico se debe mantener entre 150 y 200 mg/dL.

INDICACIONES PARA LA ACTIVACIÓN DEL PTM

Otro punto controversial es cuándo activar el PTM, ya que la evidencia es limitada⁽¹⁵⁾. En la práctica, esta es una decisión tomada por el cirujano y anestesiólogo. Pacheco y col. sugirieron la activación del PTM cuando: a) se anticipa que en las siguientes dos horas se necesite transfundir un volumen mayor al 50% del volumen sanguíneo de la paciente; b) si el sangrado continúa activo luego de 4 unidades de globulares en un periodo corto de tiempo; o, c) si la presión sistólica está por debajo de 90 mmHg y los latidos cardiacos por encima de 120 en una paciente que está sangrando activamente⁽⁹⁾.

TABLA 2. PROTOCOLO DE TRANSFUSIÓN MASIVA EN OBSTETRICIA.

	Paquete globular	Plasma fresco congelado	Plaquetas	Crioprecipitado
Ronda 1	6 U	6 U	6 U	10 U
Ronda 2	6 U	6 U	6 U	10 U
Ronda 3	Ácido tranexámico: 1 gramo endovenoso en 10 minutos			
Ronda 4	6 U	6 U	6 U	



COMPLICACIONES DE LA TRANSFUSIÓN MASIVA

Las complicaciones incluyen la toxicidad por citrato (usado como preservante de los productos sanguíneos almacenados), la cual se manifiesta como disminución de la contractilidad cardíaca y de la resistencia vascular periférica, así como hipercalemia e hipocalcemia⁽³⁵⁾. La transfusión masiva de productos sanguíneos aumenta el riesgo de reacciones a transfusión, como por ejemplo daño pulmonar agudo, daño renal agudo, hipersensibilidad y fiebre⁽³⁶⁾. El riesgo de complicaciones infecciosas también aumenta en estos casos⁽¹⁵⁾.

CONCLUSIONES

La hemorragia severa sigue siendo una causa común de muerte materna en el Perú. El manejo de *shock* hemorrágico con resucitación hemostática ha mostrado tener un impacto importante en la supervivencia. Por ello se recomienda que los centros obstétricos cuenten con un protocolo de transfusión masiva, el cual debe ser basado en la evidencia y propuesto de manera conjunta con otros servicios de dicho hospital. El desarrollo del PTM no solo promueve el acceso a productos sanguíneos de manera eficiente, sino también el manejo multidisciplinario de la paciente con *shock* hemorrágico..

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp O, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):e323-33. doi:10.1016/S2214-109X(14)70227-X
- Kwee A, Bots ML, Visser GH, Bruinse HW. Emergency peripartum hysterectomy: A prospective study in The Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;124(2):187-92. doi:10.1016/j.ejogrb.2005.06.012
- Maier RV. Scudder Oration on Trauma. A century of evolution in trauma resuscitation. *J Am Coll Surg*. 2014;219(3):335-45. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2014.04.011
- Barbee RW, Reynolds PS, Ward KR. Assessing shock resuscitation strategies by oxygen debt repayment. *Shock*. 2010;33(2):113-22. doi:10.1097/SHK.0b013e3181b8569d
- Chaudry IH. Cellular mechanisms in shock and ischemia and their correction. *Am J Physiol*. 1983;245(2):R117-34. doi:10.1152/ajpregu.1983.245.2.R117
- Zhang Q, Raoof M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 2010;464(7285):104-7. doi:10.1038/nature08780
- Cannon JW. Hemorrhagic shock. *N Engl J Med*. 2018;378(4):370-9. doi:10.1056/NEJMra1705649
- Ickx BE. Fluid and blood transfusion management in obstetrics. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27(12):1031-5. doi:10.1097/EJA.0b013e32833c30e3
- Pacheco LD, Saade GR, Costantine MM, Clark SL, Hankins GD. An update on the use of massive transfusion protocols in obstetrics. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(3):340-4.
- Glassford NJ, Bellomo R. Acute kidney injury: how can we facilitate recovery? *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(6):562-8. doi:10.1097/MCC.0b013e32834cd334
- Herrler T, Tischer A, Meyer A, Feiler S, Guba M, Nowak S, et al. The intrinsic renal compartment syndrome: new perspectives in kidney transplantation. *Transplantation*. 2010;89(1):40-6. doi:10.1097/TP.0b013e3181c40aba
- Yunos NM, Bellomo R, Story D, Kellum J. Bench-to bedside review: Chloride in critical illness. *Crit Care*. 2010;14(4):226. doi:10.1186/cc9052
- Butwick AJ, Goodnough LT. Transfusion and coagulation management in major obstetric hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28(3):275-84. doi:10.1097/aco.000000000000180
- D'Alton ME, Main EK, Menard MK, Levy BS. The National Partnership for Maternal Safety. *Obstet Gynecol*. 2014;123(5):973-7. doi:10.1097/aog.0000000000000219
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 183: Postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2017;130(4):e168-e86. doi:10.1097/aog.0000000000002351
- Meyer DE, Cotton BA, Fox EE, Stein D, Holcomb JB, Cohen M, et al. A comparison of resuscitation intensity and critical administration threshold in predicting early mortality among bleeding patients: A multicenter validation in 680 major transfusion patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;85(4):691-6. doi:10.1097/ta.0000000000002020
- Savage SA, Sumislawski JJ, Zarzaur BL, Dutton WP, Croce MA, Fabian TC. The new metric to define large-volume hemorrhage: results of a prospective study of the critical administration threshold. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;78(2):224-9; discussion 9-30. doi:10.1097/ta.0000000000000502
- O'Keeffe T, Refaai M, Tchorz K, Forestner JE, Sarode R. A massive transfusion protocol to decrease blood component use and costs. *Arch Surg*. 2008;143(7):686-90; discussion 90-1. doi:10.1001/archsurg.143.7.686
- Shields LE, Wiesner S, Fulton J, Pelletreau B. Comprehensive maternal hemorrhage protocols reduce the use of blood products and improve patient safety. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(3):272-80. doi:10.1016/j.ajog.2014.07.012
- Kutcher ME, Kornblith LZ, Narayan R, Curd V, Daley AT, Redick BJ, et al. A paradigm shift in trauma resuscitation: evaluation of evolving massive transfusion practices. *JAMA Surg*. 2013;148(9):834-40. doi:10.1001/jamasurg.2013.2911
- Hernandez JS, Alexander JM, Sarode R, McIntire DD, Leveno KJ. Calculated blood loss in severe obstetric hemorrhage and its relation to body mass index. *Am J Perinatol*. 2012;29(7):557-60. doi:10.1055/s-0032-1310528
- Alexander JM, Sarode R, McIntire DD, Burner JD, Leveno KJ. Whole blood in the management of hypovolemia due to obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2009;113(6):1320-6. doi:10.1097/AOG.0b013e3181a4b390
- Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranseau J, Fernan-



- dez-Mondejar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*. 2013;17(2):R76. doi:10.1186/cc12685
24. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost*. 2007;5(2):266-73. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02297.x
 25. Pacheco LD, Hankins GDV, Saad AF, Costantine MM, Chiossi G, Saade GR. Tranexamic acid for the management of obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2017;130(4):765-9. doi:10.1097/aog.0000000000002253
 26. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9734):23-32. doi:10.1016/S0140-6736(10)60835-5
 27. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10084):2105-16. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4
 28. Lin Y, Stanworth S, Birchall J, Doree C, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(2):Cd005011. doi:10.1002/14651858.CD005011.pub3
 29. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1791-800. doi:10.1056/NEJMoa1006221
 30. Johansson PI, Ostrowski SR, Secher NH. Management of major blood loss: an update. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54(9):1039-49. doi:10.1111/j.1399-6576.2010.02265.x
 31. Cotton BA, Gunter OL, Isbell J, Au BK, Robertson AM, Morris JA Jr., et al. Damage control hematology: the impact of a trauma exsanguination protocol on survival and blood product utilization. *J Trauma*. 2008;64(5):1177-82; discussion 82-3. doi:10.1152/ajpregu.1983.245.2.R117d'alton
 32. 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\leqred blood cell units<math><10</math>) during acute trauma resuscitation. *J Trauma*. 2011;70(1):81-8; discussion 8-9. doi:10.1097/TA.0b013e3182032e0b
 33. Snyder CW, Weinberg JA, McGwin G, 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):358-62; discussion 62-4. doi:10.1097/TA.0b013e318196c3ac
 34. 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):471-82. doi:10.1001/jama.2015.12
 35. Gilliss BM, Looney MR, Gropper MA. Reducing noninfectious risks of blood transfusion. *Anesthesiology*. 2011;115(3):635-49. doi:10.1097/ALN.0b013e31822a22d9
 36. Gonzalez 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):112-9. doi:10.1097/01.ta.0000250497.08101.8b