

Hemocomponentes. Presente y futuro

Matilla-García A.¹

Sanid. mil. 2024; 80 (2): 88-92, ISSN: 1887-8571

RESUMEN

En la actualidad disponemos de múltiples componentes sanguíneos que cumplen con los más altos estándares de calidad y seguridad. Sin embargo, seguimos teniendo necesidades no cubiertas, en especial en zonas de operaciones, situaciones de asistencia prehospitalaria y en catástrofes con bajas masivas. La sangre y sus derivados continúan siendo un bien escaso, que en nuestro medio depende de la donación altruista de los ciudadanos y tienen limitaciones para su conservación, transporte y caducidad.

PALABRAS CLAVE: Hemocomponentes, Sanidad militar.

Blood components. Present and future

SUMMARY

We currently have multiple blood components that meet the highest quality and safety standards. However, we still have unmet needs, especially in operation areas, prehospital care situations and in disasters with mass casualties. Blood and its derivatives continue to be a scarce commodity, which in our environment depends on the altruistic donation of citizens and has limitations for its conservation, transportation and expiration.

KEYWORDS: Blood components, Military health system.

INTRODUCCIÓN

Actualmente disponemos de múltiples componentes sanguíneos que cumplen con los más altos estándares de calidad y seguridad¹, pero a pesar de eso, seguimos teniendo necesidades no cubiertas, en especial en zonas de operaciones (ZO) o situaciones de asistencia prehospitalaria en catástrofes con bajas masivas. La sangre y sus derivados continúan siendo un bien escaso, que en nuestro medio depende de la donación altruista de los ciudadanos y tienen limitaciones para su conservación, transporte y caducidad. Los principales problemas de los hemocomponentes disponibles en la actualidad son:

En primer lugar, la caducidad de las plaquetas, que es muy limitada (de cinco a siete días), y en menor medida de los concentrados de hematíes (CH). En segundo lugar, la necesidad de ultracongeladores de -30 a -40 °C para conservar el plasma fresco congelado (PFC), lo que nos obliga a su descongelación previa y, por tanto, dificulta su rápida disponibilidad. En tercer lugar, los conservantes usados para congelar CH como reserva, que impiden su uso directo tras ser descongelados. Precisan de lavado previo mediante máquinas específicas².

Por estos motivos su disponibilidad está limitada en escalones sanitarios avanzados en ZO o a pie del herido^{3,4}. Hoy en día se suministran CH a buques de la Armada, pero no

disponen del PFC ni plaquetas. En escalones sanitarios de nivel Role 2 o superior, se dispone de CH (caducidad de 42 días), PFC (caducidad de 36 meses) y plaquetas congeladas (caducidad de doce meses) que, aunque con un menor rendimiento en cifras postransfusionales, han demostrado una eficacia hemostáticas cercana a las plaquetas atemperadas. El reto logístico que supone disponer de estos hemoderivados viene condicionado, por tanto, por la caducidad de los CH, que deben ser repuestos mensualmente.

OPCIONES TERAPÉUTICAS

Desde hace años se investigan diferentes opciones o alternativas de tratamiento. Como ejemplo relevante está el uso por parte del Ejército de EE. UU. de la sangre completa como alternativa a los CH. También se están desarrollando diferentes componentes como sangre artificial y otros productos que puedan salvar la dependencia de los donantes, el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas, la corta caducidad y la poca disponibilidad en ZO o en territorio nacional, a nivel prehospitalario.

Entre estos productos destacan los perfluorocarbonos^{5,6} y los transportadores de oxígeno a base de hemoglobina⁷⁻⁹. Entre sus usos potenciales están las cirugías (cardiovascular y situaciones en las que el sangrado podría exceder el stock), el *shock* hemorrágico¹⁰, la transfusión a testigos de Jehová^{11,12}, la anemia hemolítica autoinmune¹³, episodios vaso-oclusivos como accidentes cerebrovasculares o eventos de dolor agudo asociados con la enfermedad de células falciformes¹⁴.

Los principales desafíos con estos productos son el suministro para abastecer la demanda, la necesidad de un manejo intensivo de rebaños grandes de animales como fuente de hemoglobina, el coste de producción y los efectos adversos¹⁵⁻¹⁷.

¹ Teniente coronel médico. Servicio de Hematología y Transfusión. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid (España).

Dirección para correspondencia: Arturo Matilla García. Servicio de Hematología y Transfusión. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Glorieta del Ejército s/n., 28047, Madrid, España. Correo electrónico: amatga1@oc.mde.es

Recibido: 17 de abril de 2024

Aceptado: 24 de abril de 2024

DOI: 10.4321/S1887-85712024000200010

Hemocomponentes. Presente y futuro

Otros productos en desarrollo son:

- El cultivo celular de hematíes a partir de células embrionarias humanas (sangre del cordón umbilical, sangre periférica de adultos, células madre multipotenciales y células progenitoras eritroides adultas inmortalizadas)¹⁸.
- Se persigue la eliminación de antígenos de superficie de grupo sanguíneo para obtener hematíes universales¹⁹.
- Otros productos emergentes como los desarrollados en el proyecto ErythroMER²⁰ (nanopartícula polimérica reticulada deformable, a base de hemoglobina encapsulada), en colaboración con el Departamento de Defensa de EE. UU. Se trata de un polvo seco fácil de reconstituir y de transportar. El OxyVite²¹ (hemoglobina bovina polimerizada y encapsulada en liposomas). Hematíes criogenizados sin glicerol ni otros conservantes tóxicos (en investigación), con vida media ilimitada, por lo que logísticamente, sería el mejor producto para nuestras fuerzas armadas.

Estas alternativas a los CH convencionales no tienen licencia en todos los países, tienen un alto costo y presentan algunos efectos adversos que están por solucionar (en especial vasoconstricción y síntomas gastrointestinales). El enfoque actual es que estos productos, como los transportadores de oxígeno a base de hemoglobina, sean una alternativa cuando los CH no sean una opción.

Donde más avances se han conseguido es en el campo de investigación sobre alternativas al uso del PFC. El plasma seco liofilizado o FDP (*Freeze-Dried Plasma*) es un producto de actualidad y en desarrollo; sin embargo, no es nuevo. Durante la Segunda Guerra Mundial, se fabricaron 300 000 unidades de FDP en Cambridge y abastecieron a la mayoría de los ejércitos aliados. Su uso quedó relegado con motivo de la falta de seguridad por transmisión de enfermedades infecciosas. Actualmente, los productos de plasma seco liofilizado están en uso en varios Ejércitos como el alemán, francés o noruego, y tienen un nivel de seguridad que cumple con todos los requisitos actuales.

El FDP puede almacenarse a temperatura ambiente. *In vitro*, FDP tiene una pequeña disminución en los factores V y VIII (<25 %) en comparación con el PFC, pero la capacidad global para inducir la formación de coágulos parece estar preservada. Los riesgos asociados al PFC (TRALI, reacciones alérgicas, sobrecarga de volumen, transmisión de enfermedades infecciosas, prurito, urticaria...) son bien conocidos, mientras que existe menos documentación con respecto a las reacciones adversas agudas asociadas con FDP. El sistema francés de hemovigilancia ha registrado más de 1000 U administraciones de FDP, sin documentación de ningún efecto adverso significativo. A su vez, la Cruz Roja alemana ha registrado la administración de más de 200 000 U, sin evidencia de una mayor incidencia de reacciones adversas importantes en comparación con la de PFC (0,023 % de *shock* anafiláctico y broncoespasmo). Tiene atributos esenciales para ser un producto desplegable en campo: Reconstitución rápida y sencilla, estable al calor y almacenados en recipientes compatibles con el campo (frascos de cristal de pequeño tamaño).

Los dos productos actuales son:

- FlyP[®] (francés), fabricado a partir de aproximadamente diez u once donantes. No requiere compatibilidad ABO. Reconstitución en cinco minutos con 200 ml de agua estéril. Caducidad de veinticuatro meses. En botella.
- LyoPlas[®] (alemán), fabricado a partir de un solo donante, por lo que es más seguro. Requiere compatibilidad ABO. Reconstitución en diez minutos con 200 ml de agua estéril. Caducidad de quince meses. Menor costo. Botella más resistente.

A continuación, se describen algunos de los estudios y experiencias más relevantes sobre el uso de FDP en ZO y atención prehospitalaria en situaciones de emergencia. El Ejército israelí está realizando estudios de investigación tras llevar años usando estos productos. Al ser un producto sanguíneo con disponibilidad limitada, decidieron distribuir FDP solo por los escalones avanzados (Role1, Role2, MEDEVAC y SAR), incluyendo su uso en los protocolos de actuación. En el protocolo de atención al herido que precisa transfusión, permiten una proporción equilibrada de plasma a glóbulos rojos desde la reanimación inicial, de 1:1 (de PFC a CH). Existen dos escenarios distintos para la infusión prehospitalaria de plasma: (1) como líquido de reanimación primario cuando las infusiones de eritrocitos no están disponibles²²; (2) transfusión concurrente con glóbulos rojos, cuando esté disponible, que sirve como agente procoagulante y reemplazo de volumen intravascular.

Los criterios para la transfusión de plasma prehospitalario consisten en una combinación del mecanismo de lesión (generalmente heridas penetrantes o en zonas donde no se puede hacer torniquete) y el estado hemodinámico del paciente (*shock* hemorrágico). Después de la transfusión de tres unidades de FDP, recomendaban considerar la administración adicional de unidades de FDP, pero en los casos reportados en el inicio, no se notificaron eventos adversos.

El FDP se puede transfundir en no más de varios minutos, desde la decisión de transfundir FDP hasta la infusión del producto.

En un ensayo francés aleatorizado, fase tres y abierto de 2018 se evaluó la eficacia del FDP (FlyP[®]) valorando los niveles de fibrinógeno a los 45 minutos de la transfusión de cuatro unidades de FDP, frente a transfusión de cuatro unidades de PFC. Como objetivos secundarios, se midieron los tiempos transcurridos hasta la transfusión, los cambios en los parámetros hemostáticos en diferentes momentos, los requisitos de los productos sanguíneos y la mortalidad hospitalaria a los treinta días²³.

Los resultados demostraron que FlyP[®] lograba una concentración de fibrinógeno más alta, 45 minutos después de la aleatorización en comparación con PFC (diferencia de medias ajustada al valor inicial, 0,29 g/l; IC del 95 %: 0,08-0,49) y una mayor mejora en el INR (TP), factores V y II. FlyP[®] redujo el tiempo desde la aleatorización hasta la transfusión de la primera unidad de plasma en comparación con PFC (mediana [RIC]: 14 [5-30] frente a 77 [64-90] minutos). Las diferencias entre grupos en los parámetros de coagulación fueron más significativas a las seis horas. FlyP[®] redujo los requerimientos de Fibrinógeno.

La tasa de mortalidad hospitalaria a treinta días fue del 22 % en FLYP® y del 29 % en PFC²³.

Se concluyó que FLYP® representa una opción atractiva para el manejo de traumas, especialmente cuando se enfrentan problemas logísticos como bajas en combate o bajas masivas relacionadas con el terrorismo o desastres²³.

Ese mismo año se presentó otro estudio retrospectivo realizado en un centro de traumatología de nivel uno, de pacientes atendidos entre enero de 2012 y diciembre de 2015. Se presumía que el uso de FLYP® podía reducir el tiempo para alcanzar una proporción plasma/glóbulos rojos de 1:1. Se seleccionaron pacientes traumatológicos graves atendidos en urgencias, a los que se transfundían 2 CH + FLYP® (43 pacientes) frente a otros con 2 CH + PFC (veintinueve pacientes), siendo reevaluados a las veinticuatro horas²⁴.

Los resultados del estudio indicaron que el tiempo hasta la primera transfusión de plasma fue mucho más corto en el grupo FLYP® que en el grupo PFC, 15 minutos (10-25) frente a 95 minutos (70-145) (P <0,0001), respectivamente. El tiempo hasta una proporción de 1:1 fue más corto en el grupo FLYP® que en el grupo PFC. Hubo menos transfusión de CH y menos casos de transfusión masiva en el grupo FLYP® respecto al grupo del PFC (7 % frente a 45 %, con una P <0,0001)²⁴.

En conclusión, el uso de FLYP® proporcionó transfusiones de plasma más rápidas que con PFC, así como una proporción de plasma y glóbulos rojos superior a 1:2, que se alcanzó más rápidamente. Los pacientes traumatizados con *shock* hemorrágico presentaban ya en el momento del ingreso a Urgencias un importante trastorno de la coagulación y, en ellos, el FLYP® permite una rápida administración para tratar la coagulopatía. Además, la necesidad de transfusión masiva en los pacientes que recibieron FLYP® fue menor que con PFC²⁴.

Si bien se están acumulando datos desde 2013 sobre la transfusión de plasma prehospitalaria, existen pocos datos sobre el uso para pacientes pediátricos traumatizados. En 2019 se publicaron datos recogidos por la sanidad militar del Ejército israelí en un registro único. Se analizó una muestra de 679 niños, de los cuales 33 (5 %) recibieron FDP en el lugar de la lesión. La mayoría de los pacientes (80 %) fueron tratados por lesiones penetrantes, con una media de transfusión de una unidad por paciente. El 54 % de los pacientes también fueron tratados con ácido tranexámico (TXA) y el 48 % recibieron transfusión de cristaloides. En el 33 % de los pacientes se realizaron intervenciones adicionales para salvar vidas²⁵.

Aún está por determinar cuál es el líquido de reanimación ideal para la población pediátrica, parece razonable seguir un enfoque similar al aplicado a los adultos²⁶. Tras este estudio el Ejército israelí determinó que el líquido de reanimación de elección para pacientes traumatizados en *shock* hemorrágico es FDP transfundido en el punto de la lesión, por lo que está incorporado a los protocolos de actuación en ZO o situaciones de catástrofes o ataques terroristas.

Con el fin de evaluar la seguridad y resistencia del FDP al medio militar, se han realizado diferentes estudios. Entre estos, destacan dos estudios con Lyo-Plas® (alemán)^{27,28}. En uno de ellos se evaluaron parámetros de la hemostasia (Factores V, VIII y XI, las proteínas S y C, el fibrinógeno, TTPA, antitrombina III, Factor VW y el INR) en PDF almacenado a diferentes tempe-

raturas (4 °C, 25 °C y 40 °C) y en diferentes momentos, hasta su fecha de caducidad (seis, doce y quince meses). Se compararon con los parámetros de bolsas de PDF recién suministradas. Después del almacenamiento en el campo durante quince meses y tras ser reconstituidas con agua estéril, el fibrinógeno, los factores V y XI, el PTT y la proteína S disminuyeron significativamente y el INR aumentó, pero dentro de los niveles normales de laboratorio. A 40 °C, todas las muestras estaban fuera del rango normal (en al menos un factor de coagulación) a los seis o doce meses, pero dentro de los intervalos de confianza²⁷.

Este estudio demostró una disminución mínima en los factores de coagulación en el PDF, después del almacenamiento en condiciones de campo, en comparación con los rangos normales de laboratorio. En condiciones de almacenamiento controlado a 4 °C, la vida útil podría prolongarse, aunque se requieren más estudios²⁷.

En el otro estudio realizado con el Lyo-Plas® (alemán), evaluaron desde su caducidad (quince meses), hasta veinticuatro meses después de su vencimiento, una serie de parámetros, como los Factores V, VIII y XI, proteínas S y C, fibrinógeno, TTPA, ATIII, VWF e INR, así como tromboelastograma, Dímero-D, humedad residual, pH y esterilidad del PDF, una vez que eran devueltos de las unidades de campo, después de un almacenamiento incontrolado. Tras analizar las muestras reconstituidas con agua estéril, se encontraron cambios en el INR, TP, TTPA, fibrinógeno, Factor VIII y el pH, al comparlas con el Lyo-Plas® recién suministrado. También se observaron cambios más tardíos en el Factor XI (>12 m), Factor V (>24 m) y Proteína C (>18 m). Se observó un aumento de la humedad residual del 0,90 % al 1,35 % en los veinticuatro meses posteriores. A pesar de estos hallazgos, no se encontró crecimiento en el análisis de esterilidad y los parámetros se veían solo levemente afectados, incluso más allá de su fecha de vencimiento, por lo que se demuestra su seguridad y eficacia²⁸.

Esta información permite considerar la posibilidad de extender la vida útil de estos productos, lo que hace más interesante aun su uso en las fuerzas armadas.

En el caso de víctimas graves, cuando es difícil establecer una vía periférica, la administración por vía intraósea es una alternativa práctica, especialmente en condiciones de campo. Un análisis retrospectivo de víctimas tratadas con FDP vía intraósea de 2013 a 2019 evaluó las indicaciones y la tasa de éxito de la vía intraósea para administración de FDP. De 7223 víctimas tratadas durante el período de estudio, la vía intravascular el acceso se intentó en 1744 y la intraósea en 87. De estos, se intentó administrar FDP por vía intraósea a quince pacientes (0,86 % de todas las víctimas que requieran acceso intravascular). La tasa de complicaciones fue del 73 % (11/15 de las víctimas). De los once intentos fallidos, cinco se debieron al flujo lento del FDP a través del conducto intraóseo. En conclusión, la administración de FDP vía acceso intraóseo en el campo requiere un alto nivel de habilidad, por lo que de momento se desaconseja esta vía de administración como primera opción²⁹.

Entre las últimas publicaciones destaca uno de los estudios más amplios realizados sobre el uso de FDP, aunque es en medio urbano. Es un ensayo de fase tres multicéntrico, doble ciego, de etiqueta abierta, de grupos paralelos, aleato-

Hemocomponentes. Presente y futuro

rizado y controlado. Se realizó en cuatro servicios civiles de cuidados intensivos prehospitalarios en el Reino Unido. Se compararon los resultados tras transfusión a 209 pacientes de dos CH (PRBC) + plasma liofilizado (Lyo-Plas®) frente a 223 pacientes con transfusión de dos CH + SSF al 0,9 %, ambos en ratio 1:1. El criterio de exclusión fue la transfusión de productos sanguíneos prehospitalarios, antes de la inclusión del paciente en el ensayo³⁰. Como objetivo final, se quería comparar la mortalidad, la alteración del aclaramiento de lactato (para valoración la perfusión tisular), o ambos. Desde el 29 de noviembre de 2016 hasta el 2 de enero de 2021 se reclutaron 432 pacientes mayores de dieciséis años, involucrados en su mayoría en una colisión de tráfico (62 %) con lesiones graves y en *shock* hemorrágico relacionado con el traumatismo o hipotensión. El seguimiento medio fue de nueve días (1-34) para los participantes del grupo CH + Lyo-Plas® y de siete días (0-31) para las personas del grupo del CH + SSF. Las tasas de complicaciones relacionadas con la transfusión en las primeras 24 h después de la llegada al servicio de Urgencias fueron similares y los eventos adversos graves, como dificultad respiratoria aguda, en el 6 % del grupo de CH + Lyo-Plas® y 2 % en el grupo del CH + SSF. Hubo un infarto cerebral y una prueba de función hepática anormal en el grupo del CH+ SSF. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento³⁰.

El ensayo no demostró que la reanimación prehospitalaria con CH + Lyo-Plas® fuese superior al CH + SSF en pacientes adultos con *shock* hemorrágico relacionado con un traumatismo, sin embargo, no hay que olvidar que se realizó en entorno civil, dentro de una importante red asistencial de traumatología establecida, donde profesionales de cuidados intensivos brindan

atención crítica prehospitalaria en el lugar del incidente. Se necesitan más investigaciones para identificar las características de los pacientes que podrían beneficiarse de la transfusión prehospitalaria e identificar la terapia óptima en materia de transfusión en traumatismos mayores³⁰.

En el caso de ZO o situación de catástrofes, donde la disponibilidad de componentes sanguíneos es limitada y la asistencia médica inmediata no existe, es donde verdaderamente puede tener un papel fundamental el FDP. En abril de este mismo año, el Ministerio de Defensa del Reino Unido ha aprobado un proyecto para desarrollar su propio FDP. El programa denominado Blood Far Forward es parte del trabajo que se está haciendo para mejorar la logística del campo de batalla. Tiene como objetivo entregar sangre y plasma dentro de los treinta minutos posteriores a la lesión de los soldados, en zonas de guerra activas. El coste del proyecto es 4.9 millones de libras, se ejecutará durante tres años e incluirá ensayos clínicos en el Reino Unido. Se espera que el producto resultante también beneficie al sistema nacional de salud del Reino Unido³¹.

CONCLUSIÓN

Como conclusión, a pesar de disponer en nuestro medio de un número alto de donantes de sangre y a pesar de tener productos hemoderivados de alta calidad, siguen existiendo problemas por resolver. La sustitución de los glóbulos rojos por otros productos es ya un hecho, aunque con limitaciones que están por solucionar (económicas, de seguridad, logísticas...) y con indicaciones limitadas en un próximo futuro. En el caso del plasma,



Figura 1. Empleo de hemocomponentes y hemoderivados empleados en el Role 2 español de Herat (Afganistán) en el año 2012. Fuente propia.

con el desarrollo de los nuevos preparados liofilizados (FDP), se abre un abanico de posibilidades en el ámbito militar y en el civil, a nivel de asistencia prehospitalaria. Son productos seguros, duraderos y fáciles de almacenar y transportar. Permitirá disponer de plasma a pie del herido, en zonas remotas o sin apoyo de escalones sanitarios avanzados. Se podrá eliminar la dependencia de productos congelados (PFC) que limitan su uso precoz y la rápida asistencia a los heridos.

BIBLIOGRAFÍA

- Estándares en Hemoterapia. 5ª edición 2019. Revisión 2022. Estándares CAT. Obtención, procesamiento, almacenamiento y distribución de sangre de cordón. 5ª edición Revisión 2022.
- López-Aguilar JC, Cascante-Ruiz V, Núñez-Márquez L, Ramos-Garrido, A. Hematías criopreservados, ¿qué queda al final del camino?. *SanidMil*. 2021;77(4):180-185.
- Manual de Hemoterapia en Zona de Operaciones. Ministerio de Defensa - Subsecretaría de Defensa - IGESAN - CTFAS. 2014.
- Winslow RM. New frontiers in transfusion medicine 1995. American Association of Blood Banks Teleconference.
- Kerins DM. Role of the perfluorocarbon Fluosol-DA in coronary angioplasty. *Am J Med Sci*. 1994;307(3):218-21.
- Kaul DK, Liu X, Nagel RL. Ameliorating effects of fluorocarbon emulsion on sickle red blood cell-induced obstruction in an ex vivo vasculature. *Blood*. 2001;98(10):3128-31.
- Brotman I, Kocher M, McHugh S. Bovine Hemoglobin-Based Oxygen Carrier Treatment in a Severely Anemic Jehovah's Witness Patient After Cystoprostatectomy and Nephrectomy: A Case Report. *A A Pract*. 2019;12(7):243-245.
- Charbe NB, Castillo F, Tambuwala MM, Prasher P, Chellappan DK, Carreño A, et al. A new era in oxygen therapeutics? From perfluorocarbon systems to haemoglobin-based oxygen carriers. *Blood Rev*. 2022;54:100927.
- Sen Gupta A. Hemoglobin-based Oxygen Carriers: Current State-of-the-art and Novel Molecules. *Shock*. 2019;52(1S Suppl 1):70-83.
- Siegel JH, Fabian M, Smith JA, Costantino D. Use of recombinant hemoglobin solution in reversing lethal hemorrhagic hypovolemic oxygen debt shock. *J Trauma*. 1997;42(2):199-212.
- Anton N, Hitzler JK, Kavanagh BP. Treatment of life-threatening post-haemorrhagic anaemia with cell-free haemoglobin solution in an adolescent Jehovah's Witness. *Br J Haematol*. 2002;118(4):1183-6.
- Cothren C, Moore EE, Offner PJ, Haenel JB, Johnson JL. Blood substitute and erythropoietin therapy in a severely injured Jehovah's witness. *N Engl J Med*. 2002;346(14):1097-8.
- Mullon J, Giacoppe G, Clagett C, McCune D, Dillard T. Transfusions of polymerized bovine hemoglobin in a patient with severe autoimmune hemolytic anemia. *N Engl J Med*. 2000;342(22):1638-43.
- Gonzalez P, Hackney AC, Jones S, Strayhorn D, Hoffman EB, Hughes G, et al. A phase I/II study of polymerized bovine hemoglobin in adult patients with sickle cell disease not in crisis at the time of study. *J Investig Med*. 1997;45(5):258-64.
- Abuchowski A. PEGylated Bovine Carboxyhemoglobin (SANGUINATE™): Results of Clinical Safety Testing and Use in Patients. *Adv Exp Med Biol*. 2016;876:461-467.
- Thompson A, McGarry AE, Valeri CR, Lieberthal W. Stroma-free hemoglobin increases blood pressure and GFR in the hypotensive rat: role of nitric oxide. *J Appl Physiol* (1985). 1994;77(5):2348-54.
- Keipert PE, Faithfull NS, Bradley JD, Hazard DY, Hogan J, Levisetti MS, et al. Enhanced oxygen delivery by perflubron emulsion during acute hemodilution. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*. 1994;22(4):1161-7.
- Trakarnsanga K, Griffiths RE, Wilson MC, Blair A, Satchwell TJ, Meinders M, et al. An immortalized adult human erythroid line facilitates sustainable and scalable generation of functional red cells. *Nat Commun*. 2017;8:14750.
- Bagnis C, Chiaroni J, Bailly P. Elimination of blood group antigens: hope and reality. *Br J Haematol*. 2011;152(4):392-400.
- Pan D, Rogers S, Misra S, Vulugundam G, Gazdzinski L, Tsui A, et al. Erythromer (EM), a Nanoscale Bio-Synthetic Artificial Red Cell: Proof of Concept and In Vivo Efficacy Results. *Blood* 2016;128 (22):1027.
- Harrington JP, Wollocko H. Pre-clinical studies using OxyVita hemoglobin, a zero-linked polymeric hemoglobin: a review. *J Artif Organs*. 2010 Dec;13(4):183-8.
- Glassberg E, Nadler R, Gendler S, Abramovich A, Spinella PC, Gerhardt RT, et al. Freeze-dried plasma at the point of injury: from concept to doctrine. *Shock*. 2013;40(6):444-50.
- Garrigue D, Godier A, Glacet A, Labreuche J, Kipnis E, Paris C, et al. French lyophilized plasma versus fresh frozen plasma for the initial management of trauma-induced coagulopathy: a randomized open-label trial. *J Thromb Haemost*. 2018;16(3):481-489.
- Nguyen C, Bordes J, Cungi PJ, Esnault P, Cardinale M, Mathais Q, et al. Use of French lyophilized plasma transfusion in severe trauma patients is associated with an early plasma transfusion and early transfusion ratio improvement. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;84(5):780-785.
- Nadler R, Mozer-Glassberg Y, Gaines B, Glassberg E, Chen J. The Israel Defense Forces experience with freeze-dried plasma for the resuscitation of traumatized pediatric patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019;87(6):1315-1320.
- Acker SN, Ross JT, Partrick DA, Tong S, Bensard DD. Pediatric specific shock index accurately identifies severely injured children. *J Pediatr Surg*. 2015;50(2):331-4.
- Zur M, Glassberg E, Gorenbein P, Epstein E, Eisenkraft A, Misgav M, Avramovich E. Freeze-dried plasma stability under prehospital field conditions. *Transfusion*. 2019;59(11):3485-3490.
- Zur M, Gorenbein P, Nachshon A, Radomislensky I, Tsur AM, Benov A, Wagnert-Avraham L, Glassberg E. Post-expiry stability of freeze-dried plasma under field conditions - Can shelf life be extended? *Transfusion*. 2021;61(5):1570-1577.
- Rittblat M, Gavish L, Tsur AM, Gelikas S, Benov A, Shlaifer A. Intraosseous administration of freeze-dried plasma in the prehospital setting. *Isr Med Assoc J*. 2022;24(9):591-595.
- Crombie N, Doughty HA, Bishop JRB, Desai A, Dixon EF, Hancox JM, et al; RePHILL collaborative group. Resuscitation with blood products in patients with trauma-related haemorrhagic shock receiving prehospital care (RePHILL): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2022;9(4):e250-e261.
- Dried blood plasma project to help save soldiers' lives launches. [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.army.mod.uk/news-and-events/news/2023/04/dried-blood-plasma-project-to-help-save-soldiers-lives-launches/>