



Volumen 80 • N.º 2

Abril - junio 2024

CONTENIDO

Editorial

- 53 La sangre, el recurso vital
Hernández-Abadía-de-Barbará A., Cique-Moya A.

Artículo original

- 56 Procedimiento de congelación de plaquetas para su envío a zona de operaciones
Díaz-Martín M., López-Aguilar J. C., González-Rollán S., Ramos-Garrido A.

Revisión

- 61 Eficacia de los agentes hemostáticos tópicos en el control de la hemorragia externa: revisión sistemática
Sánchez-Roldán A., Ramos-Rubio D., Rodríguez-Mejías A., Gallego-Colon E. J.

Nota técnica

- 69 Reseñas bibliográficas de la Jefatura Conjunta de Sanidad
Cique-Moya A.

Tercio *meeting*. Transfusión en entornos remotos y circunstancias operativas

- 73 Sangre completa del grupo 0 negativo para la resucitación hemostática
Spinella P.C.
- 76 Seguridad en la transfusión de plasma incompatible y hematíes en pacientes con hemorragia masiva
Yazer M. H.
- 80 Inteligencia artificial: aplicación a la investigación en ciencias de la salud
Plaza-Campillo J. J.
- 85 Plaquetas frías y congeladas. Utilidad del Rotem para evaluar la formación del coágulo
Díaz-Valdés J. R.
- 88 Hemocomponentes. Presente y futuro
Matilla-García A.
- 93 Historia de la transfusión. participación de la medicina militar española
Navarro-Suay R.

Normas de publicación



ISSN 2340-3594



MINISTERIO DE DEFENSA



Sanidad Militar

Revista de Sanidad de las Fuerzas Armadas de España

EDITA:



Paseo de la Castellana 109, 28046 Madrid

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de información almacenada, sin la autorización del editor.

Distribución y suscripciones

MINISTERIO DE DEFENSA
Secretaría General Técnica
Subdirección General
de Publicaciones y Patrimonio Cultural
Camino de los Ingenieros, 6
28071 Madrid
Tfno. 91 364 74 21 RCT 814 74 21
Fax 91 422 21 90 RCT 814 74 07
Correo electrónico: suscripciones@oc.mde.es

Redacción

HOSPITAL CENTRAL DE LA DEFENSA
Glorieta del Ejército, s/n
28047 Madrid
Tfno. 91 422 22 33
Fax 91 422 21 90
E-mail: medicinamilitar@oc.mde.es

Fotocomposición e Impresión

Ministerio de Defensa
NIPO 083-15-050-4 (edición impresa)
ISSN 1887-8571 (edición impresa)
NIPO 083-15-051-X (edición en línea)
ISSN 2340-3594 (edición en línea)
Depósito legal M 1046-1958

www.mde.es

Título abreviado: Sanid. mil.

Soporte válido: SVR n.º 352

Periodicidad: trimestral, un volumen por año

Tarifas de suscripción anual:

España: 12,00 euros.

Europa: 16,00 euros.

Resto del mundo: 18,00 euros.

Precio por ejemplar: 4 euros.

Disponible en:

<https://publicaciones.defensa.gob.es>
(Catálogo de Publicaciones de Defensa)

<https://cpage.mpr.gob.es/>
(Catálogo de Publicaciones de la Administración General del Estado)

Director

D. Juan Antonio Lara Garrido. General de división médico. Inspector General de Sanidad de la Defensa.

Director Ejecutivo

D. José Ignacio Robles Sánchez. Teniente coronel psicólogo (R).

Comité de Redacción

REDACTOR JEFE: D. Rafael García Cañas. Comandante médico. Especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla".

EDITORES:

D.ª María Julia Ajejas Bazán. Comandante enfermero. Dirección General de Personal Militar. Ministerio de Defensa.

D. Julio Astudillo Rodríguez. Teniente coronel enfermero (R). Licenciado en Veterinaria. Profesor asociado de la Universidad Alfonso X el Sabio.

D.ª María Pilar Bardera Mora. Teniente coronel psicólogo. Especialista en Psicología Clínica. Jefa de la Sección de Psicología de la Unidad Militar de Emergencias.

D. Enrique Bartolomé Cela. General de brigada médico. Especialista en Medicina Intensiva. Director de Sanidad de la Armada.

D. Alejandro Blasco Barbero. Capitán farmacéutico. Especialista en Farmacia Industrial y Galénica. Centro Militar de Farmacia de la Defensa.

D. Ignacio Bodega Quiroga. Coronel médico. Especialista en Cirugía General y Aparato Digestivo. Jefe de Docencia e Investigación del Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla".

D. Alberto Cique Moya. Coronel veterinario. DEM. Especialista en Microbiología y Sanidad Ambiental. Académico de número de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España. Jefatura Conjunta de Sanidad del Estado Mayor Conjunto.

D. Enrique Gallego Colón. Teniente médico. Doctor por el Imperial College London. Escuela Militar de Sanidad. Academia Central de la Defensa.

D. Rafael García Rebollar. Teniente coronel médico-odontólogo (R).

D.ª María Vicenta García Rosado. Coronel médico. Especialista en Medicina Preventiva. Directora de la Escuela Militar de Sanidad. Academia Central de la Defensa.

D. Pedro Gil López. Coronel médico. Especialista en Alergología y Medicina de Familia. Dirección General de la Guardia Civil.

D. Alberto Hernández Abadía de Barará. General de brigada médico. DEM. Especialista en Medicina Intensiva. Jefatura Conjunta de Sanidad del Estado Mayor Conjunto.

D. Agustín Herrera de la Rosa. Coronel médico (R). Especialista en Neumología.

D.ª Elvira Pelet Pascual. General de Brigada médico. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Subdirectora del Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla".

D. Jesús Martínez Chicón. Teniente coronel odontólogo. Gabinete Técnico de la Subsecretaría de Defensa. Ministerio de Defensa.

D. Luis Moreno Fernández Caparrós. General de brigada veterinario (R). Académico de número de la Real Academia de Ciencias Veterinarias y de la Real Academia de Doctores de España y miembro correspondiente de la Real Academia de Veterinaria de Francia.

D.ª María José Muñoz Cenjor. Comandante psicólogo. Especialista en Psicología Clínica. Profesor asociado de la Universidad Rey Juan Carlos. Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla".

D. Miguel Puerro Vicente. Teniente coronel médico (R). Especialista en Farmacología Clínica. Profesor titular de la Universidad de Alcalá.

D. Diego Ramos Rubio. Teniente médico. Especialista en Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital General de la Defensa en Zaragoza.

D. Jaime Ruiz-Tapiador Boluda. Coronel farmacéutico. Especialista en Análisis y control de Medicamentos y Drogas. Jefe de la Farmacia Central de la Inspección General de Sanidad de la Defensa.

D. Miguel Ángel Sáez García. Coronel médico. Especialista en Anatomía Patológica. Profesor asociado de la Universidad de Alcalá. Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla".

D. Álvaro Vázquez Prat. Coronel médico. Subdirector médico del Hospital General de la Defensa en Zaragoza.

D. José Luis Vega Pla. Coronel veterinario. Especialista en Genética y Reproducción animal. Laboratorio de investigación aplicada. Córdoba.

Comité Científico

D.ª Victorina Aguilar Vilas. Decana de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Alcalá de Henares.

D. Arturo Anadón Navarro. Presidente de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España.

D. Javier Arias Díaz. Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Catedrático de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid.

D. Luis Alberto Calvo Sáez. Presidente del Consejo General de Colegios Veterinarios de España.

D. Luis Callol Sánchez. General de brigada médico (R). Profesor titular emérito de la Universidad Complutense de Madrid.

D. Heliodoro Carpintero Capel. Presidente de la Real Academia de Psicología de España.

D. Benito del Castillo García. Académico de la Real Academia Nacional de Farmacia.

D. Tomás Cobo Castro. Alférez médico reservista voluntario. Presidente del Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos. Vicepresidente de la Unión Europea de Médicos Especialistas (UEMS).

D. Santiago Coca Menchero. General de división médico (R). Catedrático de la Universidad de Alcalá.

D. Fernando Gilsanz Rodríguez. Académico electo de la Real Academia Nacional de Medicina de España. Catedrático de la Universidad Autónoma de Madrid.

D.ª Irene Iglesias Peinado. Decana de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

D. Guillermo J. Pradies Ramiro. Profesor titular y vicedecano de la Facultad de Odontología de la UCM. Presidente de la European Prosthodontic Association.

D. Manuel Alfonso Villa Vigil. Catedrático de Odontología.

SUMARIO

EDITORIAL

- 53 **La sangre, el recurso vital**
Hernández-Abadía-de-Barbará A., Cique-Moya A.

ARTÍCULO ORIGINAL

- 56 **Procedimiento de congelación de plaquetas para su envío a zona de operaciones**
Díez-Martín M., López-Aguilar J. C., González-Rollán S., Ramos-Garrido A.

REVISIÓN

- 61 **Eficacia de los agentes hemostáticos tópicos en el control de la hemorragia externa: revisión sistemática**
Sánchez-Roldán A., Ramos-Rubio D., Rodríguez-Mejías A., Gallego-Colon E. J.

NOTA TÉCNICA

- 69 **Reseñas bibliográficas de la Jefatura Conjunta de Sanidad**
Cique-Moya A.

TERCIO MEETING. TRANSFUSIÓN EN ENTORNOS REMOTOS Y CIRCUNSTANCIAS OPERATIVAS

- 73 **Sangre completa del grupo 0 negativo para la resucitación hemostática**
Spinella P.C.
- 76 **Seguridad en la transfusión de plasma incompatible y hematíes en pacientes con hemorragia masiva**
Yazer M. H.
- 80 **Inteligencia artificial: aplicación a la investigación en ciencias de la salud**
Plaza-Campillo J. J.
- 85 **Plaquetas frías y congeladas. Utilidad del Rotem para evaluar la formación del coágulo**
Díaz-Valdés J. R.
- 88 **Hemocomponentes. Presente y futuro**
Matilla-García A.
- 93 **Historia de la transfusión. Participación de la medicina militar española**
Navarro-Suay R.

NORMAS DE PUBLICACIÓN

CONTENTS

EDITORIAL

- 53 **Blood, the vital resource**
Hernández-Abadía-de-Barbará A., Cique-Moya A.

ORIGINAL ARTICLE

- 56 **Procedure for freezing platelets for shipment to the area of operations**
Díez-Martín M., López-Aguilar J. C., González-Rollán S., Ramos-Garrido A.

SUMMARY

The short shelf life of platelets entails significant logistical problems when providing this blood component in the theater of operations. The platelet freezing procedure increases the useful life of this product from days to years, rendering cryopreserved platelets a suitable resource for use in austere and military environments. This work presents the validation protocol for the platelet freezing procedure developed by the Spanish Armed Forces Transfusion Center.

KEYWORDS: Cryopreserved platelets, Validation, Area of Operations.

REVIEW

- 61 **Effectiveness of topical hemostatic agents for management of external bleeding: a systematic review**
Sánchez-Roldán A. M., Ramos-Rubio D., Rodríguez-Mejías A., Gallego-Colón E. J.

SUMMARY

Background: Currently, hemorrhage is the leading cause of preventable death in combatants. During the last twenty years, especially because of the war conflicts in Iraq and Afghanistan, new hemostatic agents capable of controlling bleeding in a tactical environment have been developed. **Objectives:** The objective of this systematic review is to compare topical hemostatic agents and analyze current evidence to define the most effective agents for use in battlefield and civil emergency situations. **Material and Methods:** This systematic review follows the Cochrane Collaboration guidelines and the PRISMA 2020 protocol. The following databases have been consulted: PubMed, Scopus, Scielo, and the Google Scholar search engine has been used, as well as emergency protocols, books and manuals. The AMSTAR-II scale was also used as a methodological quality assessment tool. Keywords and MeSH terms were used. **Results:** The search found 84 articles, limited to thirty upon selection for bibliographical review under a moderate overall rating. The studies reflected the hemostatic agents most used in combat and which were most effective, these being: QuikClot[®], CombatGauze[®], Celox[®], Hemcon[®], XStat[®], Chitogauze[®] and Woundstat[®]. CeloxRapid[®] has proven to be the most effective hemostatic agent, and chitosan-based agents respond best in consumption coagulopathy conditions. **Conclusions:** Hemostatic efficacy should be considered the critical principle to choose a hemostatic product. Of all the hemostatic agents evaluated in this systematic review, CeloxRapid[®] and CombatGauze[®] XL are the most effective in bleeding control. We recommend their use in combination with the tourniquet in environmental healthcare situations, including Tactical Field Care and Care Under Fire by adequately trained personnel.

KEYWORDS: Hemostatic, Hemorrhage, Bandage, Military, CeloxRapid[®], CombatGauze[®].

TECHNICAL NOTE

- 69 **Bibliographic notes. Joint Medical Directorate (JECOSAN)**
Cique-Moya A.

TERCIO MEETING. MADRID, OCTOBER 3, 2023

- 73 **Low titer group o whole blood for hemostatic resuscitation**
Spinella P. C.

SUMMARY

The utilization of whole blood in both pediatric and adult populations holds improves survival outcomes, particularly in cases of traumatic hemorrhage. While existing evidence suggests its safety profile, the absence of randomized controlled trials (RCTs) underscores the imperative for further research in this domain. It is essential to acknowledge that the current standard of care, reliant on component-based approaches, lacks robust RCT data to substantiate its efficacy.

In the absence of definitive results from RCT, comparative analyses have failed to demonstrate superiority of component-based approaches, with emerging evidence suggesting potential benefits of whole blood in terms of both short-term survival and reduced blood product utilization.

KEYWORDS: Whole blood, Hemostatic resuscitation.

- 76 **Safety of transfusing incompatible plasma and emergency issued red blood cells to massively bleeding patients**
Yazer M. H.
SUMMARY
There is growing appreciation of the importance of using blood products early in the resuscitation of massively bleeding patients (including trauma patients). However, several factors must be considered: intravascular hemolysis after group O RBCs in LTOWB transfusion, hemolysis following the transfusion of incompatible plasma containing blood products or incompatible plasma transfusion.
KEYWORDS: Trauma, Massive bleeding, Transfusion, Plasma, Incompatible, Low titer group O whole blood, Hemolysis.
- 80 **Artificial intelligence: health sciences research application**
Plaza-Campillo J. J.
SUMMARY
Artificial intelligence (AI), focused on systems capable of emulating complex human tasks, has experienced a notable boom with the opening of platforms such as ChatGPT. However, these models, specialized in text generation, lack specific training for scientific research, which can compromise their reliability and ability to be truly useful in research work.
Key strategies to optimize interaction with AI are explored, highlighting the importance of prompts. In addition, tools specifically designed for scientific research are presented.
Ethical and privacy considerations when using AI are also addressed, emphasizing that these tools do not replace traditional methods, but rather complement research work. Finally, the role of AI in data analysis, assisted writing and document management is highlighted, underlining the need to learn to take advantage of these emerging technologies to improve efficiency in scientific research.
KEYWORDS: Artificial intelligence, Scientific research, Prompt.
- 85 **Cold and frozen platelets. Rotem feasibility in order to evaluate clot formation**
Díaz-Valdés J. R.
SUMMARY
Since the 1950s, platelet cryopreservation began to be explored, what mechanisms to use to develop it successfully and what potential damage could occur, both in their membrane and in the recipient. There is extensive experience from civil and military groups that concludes that cryopreserved platelets are safe for the patient and also show greater effectiveness in patients with bleeding that is associated with the consumption of thrombocytopenia since the onset of the clot occurs early with acceptable firmness, without increasing the incidence of venous thromboembolic disease.
KEYWORDS: Cold platelets, Frozen platelets.
- 88 **Blood components. Present and future**
Matilla-García A.
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.
- 93 **Transfusion history. Spanish military medicine participation**
Navarro-Suay R.
SUMMARY
Spanish military medicine Corp has played an important role in the development of hemotherapy in Spain. The objective of this paper is to summarize the evolution of this medical specialty throughout 20th and 21st centuries conflicts. During the Spanish Civil War, Durán on the republican side and Elósegui on the national side, were the main protagonists of transfusion medicine. In the Second World War, military healthcare had to adapt to German guidelines, beginning transfusion in surgical facilities on the front. Throughout the Ifni-Sahara conflict, whole blood and plasma were transfused to the casualties, with support being insufficient during Edchera battle. The participation of Spanish military health in the Vietnam War was anecdotal, but sufficient to prove that hemotherapy support fell to the American armed forces and occasionally whole blood was transfused to the wounded. There was specific Spanish support for Argentina in the Falklands War as 60 units of blood were sent in glass vials to the South American country. Throughout the Balkan conflict, Spanish military healthcare received a weekly shipment of blood components that were usually donated to civilian hospitals if they had not been used for casualties treated by Spanish doctors. Blood products employ in the Iraq war was anecdotal, however, this situation changed during the Afghanistan war. The isolation inherent to the naval environment generates important logistical problems that must be resolved. Finally, the scientific activity generated in the field of Spanish military hemotherapy has had its impact at the national level, promoting the creation of this medical specialty and service in the military environment.
KEYWORDS: Transfusion, History, Military medicine, Spain.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

La sangre, el recurso vital

Hernández-Abadía-de-Barbará A.¹, Cique-Moya A.²

Sanid. mil. 2024; 80 (2): 53-55, ISSN: 1887-8571

La sangre completa (y sus componentes) es uno de los recursos más críticos en la asistencia sanitaria ya que, gracias a su pronta y correcta administración, se incrementa la supervivencia de las bajas de combate. Algunos autores la denominan el combustible humano común. Quizá con esta aseveración se podría finalizar este editorial porque es una realidad, pero debemos de ser conscientes del por qué y del para qué necesitamos sangre en el lugar y en el momento adecuados: en el punto más próximo que sea posible a la generación de la lesión. Esto significa que no solo tenemos que disponer de este recurso crítico, sino que tenemos que tener las capacidades sanitarias (personal, materiales y equipos), que, como el Role 2 Forward, permitan la utilización de ese recurso en el soporte vital avanzado de combate y en la cirugía y resucitación de control de daños, así como en el resto de la cadena de supervivencia que proporciona el apoyo sanitario en sus diferentes fases.

Obviando algunos ejemplos históricos relacionados con la terapia transfusional, puede decirse que en la Gran Guerra fue cuando se implantó esta terapia, junto con otros avances científicos, para la atención de los heridos a vanguardia. Así, en 1915, los médicos canadienses del Canadian Army Medical Corps, aplicaron la transfusión de sangre citratada a las bajas que se producían más próximas a la línea de contacto, consiguiendo estandarizarla como tratamiento del *shock* hemorrágico al comprobar de manera fehaciente la ineficacia relativa de las soluciones salinas frente a este cuadro patológico^{1,2}.

En España se implantó esta terapia en los inicios de la Guerra Civil al crearse los equipos de hemoterapia móviles, los cuales transportaban la sangre en condiciones de refrigeración con medios, en principio de fortuna, hasta la línea de frente, permitiendo así salvar miles de vidas gracias al empleo de la transfusión^{3,4}.

Las investigaciones realizadas durante el periodo entreguerras evidenciaron que la muerte por pérdida de sangre no se debía exclusivamente a la hipoxia tisular o a las alteraciones del sistema de coagulación, sino que se relacionaba con mecanismos fisiopatológicos complejos asociados al desencadenamiento de la llamada tríada letal (hipotermia, coagulopatía y acidosis, a las que se ha añadido la hipocalcemia). De ahí que el uso de plasma y suero se demostrara eficaz en la Segunda Guerra Mundial para prevenir los riesgos de la reaparición de la hemorragia y el restablecimiento de la volemia de los heridos, al fluidificar la san-

gre y reponer factores de coagulación. Resultó fundamental la mejora de la gestión logística al disponer de plasma sanguíneo en forma de polvo liofilizado, el cual se reconstituía con suero fisiológico como producto de donante universal y, por tanto, sin necesidad de conocer cuál era el grupo sanguíneo del transfundido. Se profundizó en el conocimiento durante la contienda al administrar fibrina para combatir la hemorragia, así como gammaglobulinas con aplicaciones en el tratamiento de enfermedades transmisibles^{5,6}.

La importancia de la terapia transfusional y su aplicación en el medio militar viene derivada de la etiología de las lesiones que precisan de ella. En este sentido en entornos austeros y con recursos limitados adquiere una importancia vital, máxime cuando el marco legal actual es restrictivo al estar dirigido al ámbito civil y no tener en consideración las necesidades tácticas y operativas que se generan en el combate, donde las necesidades de transfundir vienen derivadas de los agentes causantes de las heridas con preponderancia de lesiones penetrantes con alcance multiorgánico.

Otro punto clave que tener en cuenta es la cadena logística de las transfusiones balanceadas (1:1:1 con concentrados de glóbulos rojos, plasma fresco y plaquetas), ya que si estas se realizan por componentes se establecen por tanto tres diferentes cadenas de frío, mientras que con la sangre completa solamente una es necesaria⁷.

Las lecciones identificadas a lo largo de la historia y corroboradas sin ninguna duda en los conflictos de Afganistán e Irak, nos muestran que los heridos en el combate fallecen fundamentalmente por exanguinación como consecuencia de un trauma. De ahí la importancia de que el combatiente tenga un nivel de capacitación sanitaria suficiente (NC1 al menos, tal y como establece la normativa nacional) para tratar de controlar la hemorragia, cuando sea posible, en el momento y lugar donde se produzca la lesión mediante el uso del torniquete, ya sea por el propio individuo o por el binomio que le auxilia, reduciéndose así el riesgo de exanguinación. Y disponer también de la capacidad de evacuación avanzada/táctica de bajas lo más temprana posible a las formaciones sanitarias de tratamiento (FST) donde, en caso necesario, serán transfundidas. Hoy en día países amigos y aliados entrenan a sus sanitarios (paramédicos) para que transfundan lo más cerca posible al punto de origen de las lesiones, proponiendo incluso en varias publicaciones administrar sangre completa a las bajas que lo precisen no más tarde de 36 minutos tras haber sido heridas⁸, aunque esto se produzca antes de la evacuación de las bajas a las FST.

Una de las lecciones identificadas de la guerra de Ucrania, que quizá destaque sobre otras, es que, a diferencia de conflictos anteriores, los tiempos de evacuación se extienden incluso a días con lo que los heridos llegan a las FST con capacidad quirúrgica en condiciones muy precarias, precisando en su mayoría transfu-

¹ General de brigada médico. Jefatura Conjunta de Sanidad. Estado Mayor Conjunto. Estado Mayor de la Defensa

² Coronel veterinario. Sección de Análisis. Jefatura Conjunta de Sanidad. Estado Mayor Conjunto. Estado Mayor de la Defensa.

Recibido: 24 de junio de 2024

Aceptado: 25 de junio de 2024

DOI: 10.4321/S1887-85712024000200001

siones. Esta situación ha corroborado la necesidad de disponer de sangre lo más a vanguardia posible, además de provocar la modificación como parámetro de planeamiento de este recurso, ya que se ha determinado que cada baja quirúrgica tiene una necesidad media de ocho unidades de sangre completa o equivalente (concepto OTAN) que, unido a que en un conflicto de alta intensidad el 20 % de las bajas va a requerir la administración de componentes sanguíneos, genera que las necesidades de sangre sean máximas, pudiéndose llegar incluso a necesitarse un volumen total de 10 000 unidades de sangre completa o equivalentes (x8) por semana.

Unido a lo anterior, hay que destacar la necesidad de incrementar el personal formado y capacitado para llevar a cabo las transfusiones, así como al personal con responsabilidad en la recepción y almacenamiento de sangre y componentes sanguíneos en operaciones⁹. Todo ello teniendo en cuenta los retos asociados al manejo de la sangre y los componentes sanguíneos en el entorno operacional que conlleva una logística muy exigente y complicada, entre los que destacan la necesidad de mantener la cadena de frío y la gestión de *stocks* por la problemática de las caducidades tempranas, así como la necesidad de disponer de equipamiento específico para poder preparar la sangre para su administración, como ocurre con las unidades de plaquetas congeladas.

Otra lección identificada prioritaria del conflicto de Ucrania es la necesidad de disponer de una gran cantidad de este recurso para ser utilizado tanto en vanguardia como en retaguardia, en función del tipo de combate. Para ello es necesario y prioritario establecer el marco legal, doctrinal y organizativo que permita la colaboración cívico-militar a nivel nacional e internacional para dar respuesta a las necesidades masivas de sangre y componentes, máxime cuando nos podríamos enfrentar en un futuro no tan lejano a una operación artículo 5 (OTAN) donde la optimización de los recursos asistenciales serían vitales para garantizar la asistencia sanitaria a los heridos, considerándose a estos efectos que el mejor producto sanguíneo que se debe incluir en la planificación anual de donación sería la sangre completa leucorreducida. Existen estudios que demuestran que los resultados obtenidos transfundiendo sangre completa son superiores a los que se producen al transfundir soluciones balanceadas durante las primeras fases de la resucitación, en cuanto a mortalidad a las cuatro y a las veinticuatro horas de comenzarla en las bajas politraumatizadas, así como que los requerimientos transfusionales también son menores en estos casos¹⁰.

En este contexto colaborativo no pueden olvidarse las lecciones identificadas derivadas de la pandemia en relación con los problemas en la cadena de suministro, la rotura de *stocks* y la dependencia exterior de recursos críticos, desde bolsas de sangre hasta almacenamiento de reactivos y, por supuesto, sangre y sus componentes. De ahí la importancia del desarrollo de programas de I+D+i para mejorar tanto los procesos de conservación de la sangre, como el desarrollo y comercialización de productos hemoderivados, para evolucionar desde una utilización convencional de sangre completa hacia el uso de hemoderivados liofilizados, como el plasma, los concentrados de fibrinógeno o incluso transportadores sintéticos de oxígeno para así dar respuesta a las necesidades del apoyo sanitario y reducir el riesgo de transmisión de patógenos, con una mayor vida útil sin necesidad de refrigeración o congelación¹¹.

La OTAN, consciente de la importancia de este recurso sanitario en todo lo relacionado con la interoperabilidad del mismo, creó el NATO Blood Panel como un ente específico dentro del Military Health Care Working Group del Committee of the Chiefs of Military Medical Services - COMEDS, con la misión de tratar los aspectos más relevantes sobre este recurso, fundamentalmente en todo lo relacionado con el desarrollo e implantación de los requisitos mínimos para que la sangre y sus componentes sean interoperables, así como el desarrollo de normativas o la implantación de acuerdos bilaterales y multilaterales con y entre países miembros de la Unión Europea. España participa en este panel, en representación del JEMAD, a través de la Jefatura Conjunta de Sanidad con oficiales destinados en el Centro de Transfusión de las Fuerzas Armadas de la Inspección General de Sanidad. Se está trabajando de forma muy activa para alcanzar la interoperabilidad internacional en la capacidad de transfusión sanguínea por equipos de operaciones especiales con la iniciativa Blood Far Forward (BFF). Resultan de gran interés las *clinical practice guidelines* sobre *blood resuscitation* del Joint Trauma System y también es recomendable la lectura de los siguientes documentos, aunque actualmente ya se encuentren en revisión:

- NATO STANAG 2228. Allied joint doctrine for medical support. *Allied Joint Publication-4.10* Edition C, Version 1.
- NATO STANAG 2939 Edition 6. Minimum requirements for blood, blood donors and associated equipment. *Allied Medical Publication-1.1* Edition A, Version 1.

La OTAN, en ese esfuerzo de alcanzar la interoperabilidad es consciente de la necesidad de adecuar la legislación de los países miembros y amigos a las necesidades operativas para un escenario potencial de operaciones artículo 5, donde, como se ha establecido, las necesidades serían máximas. Para alcanzar este objetivo resulta necesario definir unos requisitos mínimos relativos a la trazabilidad, pruebas de laboratorio, entre otros aspectos legales asociados, así como explorar posibles usos de otras capacidades como puedan ser el desarrollo y uso de vehículos no tripulados (UAV) para entregar sangre y hemoderivados, incluso mediante lanzamientos paracaídas, teniendo en cuenta los retos logísticos y operativos siempre que se haya mantenido la cadena de frío durante el transporte, así como la integridad de las bolsas.

La aparición en el mercado nacional de plasma liofilizado, tratado para la inactivación viral, ha abierto una ventana de oportunidad para el apoyo sanitario a operaciones.

No se podría terminar este editorial sin hacer mención a los retos legales y organizativos a los que nos enfrentamos para el establecimiento y creación de los bancos de sangre andantes o *Walking Blood Banks*, WBB (grupos de donantes sanos tipados y titulados que pueden ser movilizados para donar sangre y crear así un banco de sangre cuando se necesite), así como los paneles de donantes de emergencia o *Emergency Donors Panels*, EDP (grupo de donantes sanos tipados y titulados que pueden ser movilizados para donar sangre en tiempo real por necesidades inmediatas de transfusión), en los que las donaciones se realizan en zona de operaciones por parte de donantes ya seleccionados e identificados, siendo los más apreciados los del grupo 0 con baja titulación de anticuerpos anti-A y anti-B. Se postula que las FST deben disponer de esta capacidad.

La Unión Europea también está dando pasos respecto a la calidad y la seguridad de sustancias de origen humano de aplicación terapéutica¹² por lo que no se descarta una futura aceptación dentro de un marco legislativo *ad hoc* para situaciones específicas, tanto de los WBB como de los EDP. Existen programas como el escandinavo THOR (*Trauma Hemostasis and Oxygenation Research*) que en su página web contienen programas de formación para llevar a cabo de manera segura y eficaz estas acciones.

Por último, la colaboración cívico-militar es prioritaria para dar respuesta a las necesidades de este recurso crítico en un contexto geopolítico mundial convulso donde la sanidad militar debe de dar respuesta a las necesidades operativas.

Merece ser citado lo expresado por el general médico Peter Iversen (2022), actual cirujano general noruego y futuro presidente del COMEDS, respecto a este asunto: «Cuando una nación pide a su juventud que pongan su salud y sus vidas para salvar su existencia y proteger la libertad de sus ciudadanos, las medidas potenciales para asegurar su supervivencia deben ser explotadas al máximo. La moral y la predisposición para luchar dependen de ello»¹³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marrón-Peña M. Historia de la transfusión sanguínea. *Rev Mex Anest.* 2017;40(3):233-238.
2. González-García O. La Primera Guerra Mundial: el amanecer de las transfusiones sanguíneas. *Sanid. Mil.* 2019;75(1):52-62. doi:10.4321/s1887-85712019000100009
3. Esparza P. La fascinante historia del doctor Bethune, el pionero de la donación de sangre en la Guerra Civil española que es venerado en China. BBC [pág. web] 3 de mayo de 2017. Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-internacional-39052853>
4. Torres P. El rastro humanitario de Norman Bethune. Carta de España online [pág. web] Ministerio de Inclusión, seguridad Social y migraciones. Disponible en: <https://www.inclusion.gob.es/web/cartaespana/-/el-rastro-humanitario-de-norman-bethune>
5. Donovan A. Algunos adelantos de la medicina durante la segunda guerra mundial y sus aplicaciones en tiempos de paz. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana* Agosto 1947;26(8):696-703.
6. Salvar vidas: el plasma sanguíneo. prpmed. Disponible en: <https://prpmed.de/es/blog/es/salvar-vidas-el-plasma-sanguineo>
7. Iversen P. Total defence and blood preparedness. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2022;142(11). doi: 10.4045/tidsskr.22.0479.
8. Ferguson M. Blood Types and Titers. Saving lives on the Battlefield with Blood Far Forward. *Military Review.* 2024;92-99.
9. Brown ZL, Cuestas JP, Matthews KJ, Shumaker JT, Moore DW, Cole R. Emergency Fresh Whole Blood Transfusion Training for Ukrainian Health Professionals in Austere Environments. *J Spec Oper Med.* 2024;ZEDS-YB8N. En prensa. doi: 10.55460/ZEDS-YB8N.
10. Ukrainian government to allow blood transfusions by combat medics at pre-hospital stage. *Ukrainska Pravda* (edición online). 3 de septiembre de 2023. Disponible en: <https://www.pravda.com.ua/eng/news/2023/09/5/7418555/>
11. Lammers D, Hu P, Rokayak O, Baird EW, Betzold RD, Hashmi Z, et al. Preferential whole blood transfusion during the early resuscitation period is associated with decreased mortality and transfusion requirements in traumatically injured patients. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2024;9(1):e001358. doi: 10.1136/tsaco-2023-001358.
12. Woolley T, Badloe J, Bohonek M, Taylor AL, Erik Heier H, Doughty H. NATO Blood Panel perspectives on changes to military prehospital resuscitation policies: current and future practice. *Transfusion.* 2016;56 Suppl 2:S217-23. doi: 10.1111/trf.13489.
13. PE-CONS 8/24. Proposal for a REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on standards of quality and safety for substances of human origin intended for human application and repealing Directives 2002/98/EC and 2004/23/EC.

Procedimiento de congelación de plaquetas para su envío a zona de operaciones

Díez-Martín M.¹, López-Aguilar J. C.², González-Rollán S.³, Ramos-Garrido A.⁴

Sanid. mil. 2024; 80 (2): 56-60, ISSN: 1887-8571

RESUMEN

La corta vida útil de las plaquetas supone importantes problemas logísticos a la hora de proporcionar este hemocomponente en el teatro de operaciones. El procedimiento de congelación de plaquetas consigue aumentar la vida útil de este producto de días a años, lo que permite que las plaquetas criopreservadas sean un recurso adecuado para su empleo en entornos austeros y militares. En este trabajo se presenta el protocolo de validación del procedimiento de congelación de plaquetas desarrollado por el Centro de Transfusión de las Fuerzas Armadas.

PALABRAS CLAVE: Plaquetas criopreservadas, Validación, Zona de operaciones.

Procedure for freezing platelets for shipment to the area of operations

SUMMARY

The short shelf life of platelets entails significant logistical problems when providing this blood component in the theater of operations. The platelet freezing procedure increases the useful life of this product from days to years, rendering cryopreserved platelets a suitable resource for use in austere and military environments. This work presents the validation protocol for the platelet freezing procedure developed by the Spanish Armed Forces Transfusion Center.

KEYWORDS: Cryopreserved platelets, Validation, Area of operations.

ANTECEDENTES

Las plaquetas constituyen uno de los tres componentes principales (plasma, hematíes y plaquetas) necesarios para el tratamiento con éxito de aquellas bajas de combate con hemorragias masivas en el campo de batalla^{1,2}.

Una *pool* de plaquetas frescas almacenadas a temperatura ambiente tiene una vida útil muy corta (entre cinco y siete días), motivo por el que la disponibilidad y el suministro de este hemocomponente en el teatro de operaciones se ve muy limitado.

Con el fin de conseguir un alargamiento de la vida útil de las plaquetas, en 1972 Handin y Valeri, del Naval Blood Research Laboratory del Hospital Naval de Boston (EE. UU.) desarrollaron el primer método de criopreservación de plaquetas³.

Este método requería de una velocidad controlada de disminución de la temperatura y un almacenamiento en la fase gaseosa del nitrógeno líquido a $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$, lo que conllevaba una producción lenta y costosa. Por ello, dos años más tarde, el capitán naval médico Robert Valeri publicaría un método simplificado en el que se utilizó dimetilsulfóxido (DMSO) al 6 % y la congela-

ción se realizó colocando los concentrados de plaquetas después de agregar el DMSO en un congelador mecánico a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ⁴. Sin embargo, tras la descongelación y antes de la transfusión, estas plaquetas requerían ser lavadas para eliminar la mayor parte del DMSO, debido a sus efectos tóxicos.

Tendrían que pasar 31 años hasta que el Dr. Valeri, director del Naval Blood Research Laboratory, publicó una modificación del segundo método, que consistía en concentrar las plaquetas y retirar, mediante centrifugación, el sobrenadante de DMSO antes de congelarlas⁵. Esta modificación suponía una significativa simplificación en el proceso de descongelación y adecuación de los concentrados de plaquetas antes de ser transfundidos.

Recientemente y en el ámbito de la sanidad militar española se ha evaluado *in vitro* la capacidad hemostática de concentrados de plaquetas frías, congeladas y frescas mediante pruebas de coagulación estandarizadas y tromboelastometría⁶. En su trabajo, Díaz-Valdés *et al.* realizan una amplia revisión del empleo de plaquetas congeladas por otros países aliados como Holanda^{7,8}, República Checa⁹ o Australia¹⁰, durante los despliegues de sus ejércitos en misiones internacionales.

El objetivo de este trabajo es presentar el protocolo de validación desarrollado por el Centro de Transfusión de las Fuerzas Armadas (CTFAS) para el procedimiento de congelación de plaquetas, siguiendo las indicaciones de la Blood Guide que recoge las recomendaciones de grupos de expertos bajo la supervisión del European Committee on Blood Transfusion¹¹.

Como objetivos secundarios se estudiarán y establecerán los parámetros del proceso con el fin de estandarizar el proceso de fabricación asegurando su reproducibilidad en el tiempo.

¹ Capitán farmacéutico. Centro de Transfusión de las FAS, Madrid (España).

² Teniente coronel médico. Centro de Transfusión de las FAS, Madrid (España).

³ Coronel Farmacéutico. Inspección General de Sanidad, Madrid (España).

⁴ Coronel médico. Centro de Transfusión de las FAS, Madrid (España).

Dirección para correspondencia: Marta Díez Martín. Área de Componentes. Centro de Transfusión de las FAS. Glorieta del Ejército s/n, 28047, Madrid, España. Correo electrónico: mdiema2@mde.es

Recibido: 3 de agosto de 2023

Aceptado: 16 de abril de 2024

DOI: 10.4321/S1887-85712024000200002

Procedimiento de congelación de plaquetas para su envío a zona de operaciones

PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CONGELACIÓN DE PLAQUETAS

Para la validación de este protocolo se realizaron determinaciones del recuento de plaquetas en el momento de su obtención, justo antes de la congelación, una vez descongeladas y reconstituidas, realizándose las determinaciones tras su descongelación y a las seis horas posteriores, con el fin de examinar la recuperación plaquetaria.

Se consideró como válido que el recuento de plaquetas una vez descongeladas fuese mayor que el 50 % del valor de precongelación, con un volumen de entre 50 y 200 ml.

De la unidad de plaquetas se realizó un recuento de estas, mediante la obtención de una muestra de un volumen de 3 ± 1 ml. que se pasó a un tubo de etilendiaminotetraacético (EDTA) y se realizó su lectura en el analizador hematológico SISMEX XN 1000V del laboratorio del CTFAS. De ese modo y mediante el empleo de tecnología óptica, se evita cualquier tipo de error en la medición de la impedancia causados por eritrocitos fragmentados o microcíticos.

El listado de material y el equipamiento necesario para realizar el proceso viene detallado en la siguiente relación:

- Campana de flujo laminar SAH100 TELSTAR.
- Balanza Sartorius 84100.
- Sistema de sellado de bolsas TERUMO T-SEAL II.
- Sistema unión estéril TERUMO TSCDII.
- Congelador de -80 °C Thermoscientific REVCO Modelo RDE400.
- Guantes crioprotectores.
- Centrífuga para bolsas de sangre HERAEUS Cryofuge 8000.
- Agitador de vaivén SARSTED TPM-2
- Prensa manual TERUFLEX ACS-201.
- Dos viales de 10 ml. con la solución de DMSO Cryosure.
- Envase de 500 ml de suero fisiológico para intravenoso.
- Un envase de medio de cultivo aerobio y un envase de anaerobios, Bact/Alert FA Plus y FN Plus por cada una de las bolsas que se va a congelar.
- Un microgotero CareFusion.
- Bolsas de transferencia de 600 ml. TERUMO Teruflex.
- Tubo etilendiaminotetraacético (EDTA) para recuento de plaquetas.
- Cánister de congelación, uno por bolsa.
- Analizador hematológico Sysmex modelo XN10.

Desarrollo del protocolo de validación del procedimiento de congelación de plaquetas:

- Selección de diez unidades de plaquetas procedentes de *pool* o de aféresis validadas y de menos de veinticuatro horas desde la fecha de donación, que tengan un aspecto correcto (sin signo alguno de hematíes) y con un rendimiento mayor a $2,5 \times 10^{11}$ plt/bolsa.
- Unión, mediante sistema estéril, de la unidad de plaquetas a una bolsa de transferencia de 600 ml., que se cierra con una pinza para evitar el retorno del contenido y posterior centrifugación de la bolsa.

- Una vez centrifugada la unidad se saca de la cubeta, se sitúa en la prensa manual y se realiza la extracción del sobrenadante.
- Se resuspende el botón plaquetario y se deja reposar durante al menos treinta minutos a 22 °C. Pasado este tiempo se dispone en el agitador de plaquetas durante quince minutos.
- Se prepara la solución crioprotectora de DMSO y NaCl y con la ayuda de un microgotero se va añadiendo solución crioprotectora a la unidad de plaquetas hasta obtener una concentración final de DMSO de 5-6 % en la unidad.
- De esta unidad final se realiza un muestreo de control de calidad (consistente en un recuento de plaquetas y una toma de muestra para control microbiológico aeróbico y anaeróbico).
- Por último, se procede a la congelación de las unidades en el interior de un cánister metálico a 80 °C en posición horizontal durante veinticuatro horas, pasado este tiempo se trasladan las unidades de plaquetas a su lugar de almacenamiento en un congelador eléctrico de -80 °C con un registro continuo de temperatura, con alarma visual y acústica, conectado a un sistema de energía eléctrica de reserva para evitar el deterioro de los productos en el caso de fallo eléctrico.

En la tabla 1 se describen los parámetros del proceso de la congelación, así como el rango de aceptación para cada uno de ellos.

Desarrollo del protocolo de validación del procedimiento de descongelación de plaquetas:

- Cada unidad se dispone en un baño termostatzado a 37 °C., introduciendo la bolsa de plaquetas congeladas protegida con una bolsa de plástico dentro del baño y agitando hasta la descongelación de la misma, evitando que la bolsa supere los 24 °C.
- Tras secar cada bolsa con papel, se rotula en una etiqueta la hora de descongelación de esta.
- A cada unidad de plaquetas descongeladas se añaden 100 ml. de solución salina para inyección intravenosa.
- Se almacenan las unidades de plaquetas en agitación a una temperatura de 22 ± 2 °C durante seis horas.

Tabla 1. Parámetros del proceso de congelación y rangos de aceptación

Parámetro	Rango de Aceptación
Rendimiento plaquetas/bolsa	$>2,5 \cdot 10^{11}$ plt/bolsa
PRIMER CENTRIFUGADO	
Tiempo reposo botón plaquetar una vez centrifugado	≥ 30 min. a 22° C
Tiempo en agitación después del reposo	15 min.
PREPARACIÓN SOLUCIÓN CRIOPROTECTORA	
Flujo de la solución crioprotectora	1 gota cada 2 segundos
SEGUNDO CENTRIFUGADO	
Tiempo reposo botón plaquetar una vez centrifugado	≥ 30 min. a 22° C
Tiempo en agitación después del reposo	15 min.



Figura 1.

Desarrollo del protocolo de validación del procedimiento de almacenamiento de plaquetas congeladas:

- Se utilizaron seis unidades de plaquetas congeladas almacenadas en contenedores modelo RCB25U de Dometic, utilizando hielo seco con el fin de mantener una temperatura adecuada en su interior.
- El fondo del contenedor se cubre con la nieve carbónica, tras ello se disponen las bolsas de plaquetas congeladas (figura 1) y posteriormente se cubre todo con más nieve carbónica (en total 30 kg de hielo seco) (figura 2).
- Se tapa con una lámina de plástico de burbuja y se cierra uno de los dos de los sistemas de cierre, dejando el otro abierto para permitir la evacuación de los gases sublimados.
- Por último, se mantiene el contenedor en una posición fija a una temperatura ambiente de 24 °C.

Para controlar la temperatura durante el proceso, se emplearon cinco registradores de temperatura calibrados modelo Tinytag Plus 2 TGP 4017 dispuestos en las siguientes posiciones, respectivamente: a temperatura ambiente; en el interior de la bolsa de plaquetas congeladas; en el interior del cánister metálico; en la parte trasera derecha del contenedor, y en la parte frontal izquierda del contenedor (próximo al sistema de cierre abierto para permitir la evacuación de gases).



Figura 2.

VALIDACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CONGELACIÓN DE PLAQUETAS

Los resultados de los parámetros de calidad de cada unidad de plaquetas se muestran en la tabla 2.

Las determinaciones del recuento de plaquetas se muestran en la tabla 3.

Los resultados del registro de temperatura durante la simulación del transporte se muestran en la figura 3.

Como se puede observar, las plaquetas se encuentran a una temperatura inferior a -80 °C durante un periodo de cinco días siendo la temperatura ambiente de 24 °C. Los registradores que reflejan la temperatura real de las plaquetas son los denominados como interior paquete y bolsa control, respectivamente.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Las plaquetas congeladas proporcionan accesibilidad a este recurso a largo plazo en situaciones en las que no exista disponibilidad de productos frescos. Y como hemos mostrado en este procedimiento de validación, la producción de plaquetas congeladas no se considera un proceso demasiado exigente desde una perspectiva tecnológica, y estas pueden ser descongeladas y reconstituirse de una manera relativamente sencilla. En este

Procedimiento de congelación de plaquetas para su envío a zona de operaciones

Tabla 2. Resultados de los parámetros de calidad de las plaquetas congeladas.

Unidad	Volumen (ml)	Contaje plaquetario %	Cultivo aerobio	Cultivo anaerobio
1	59	80,76	NEG	NEG
2	63	63	NEG	NEG
3	54	81,25	NEG	NEG
4	55	79,41	NEG	NEG
5	57	80,64	NEG	NEG
6	64	75	NEG	NEG
7	58	74,19	NEG	NEG
8	57	81,48	NEG	NEG
9	55	63,33	NEG	NEG
10	83	70,37	NEG	NEG

Parámetro	Valor medio
Recuperación plaquetaria (%)	69
Control microbiológico	NEG
Volumen (ml)	60,5

Tabla 3.

Unidad	Recuento inicial (x10 ¹¹ plt/bolsa)	Antes de la congelación (x10 ¹¹ plt/bolsa)	Tras descongelación (x10 ¹¹ plt/bolsa)	6 h post descongelación (x10 ¹¹ plt/bolsa)
1	2,6	2,3	2,4	2,1
2	3,1	2,6	3,0	2,7
3	3,2	3,2	3,2	2,6
4	3,4	2,9	3,3	2,7
5	3,1	2,9	3,1	2,5
6	3,2	2,7	3,0	2,4
7	3,1	2,7	2,6	2,3
8	2,7	2,5	2,5	2,2
9	3,0	2,6	2,3	1,9
10	2,7	2,2	2,3	1,9

	Recuento inicial	Antes de la congelación	Tras descongelación	6 h post descongelación
Contaje medio de plaquetas por unidad (x10 ¹¹ plt/bolsa)	3,01	2,66	2,77	2,33

sentido, y mediante la validación de este procedimiento de congelación de plaquetas, el CTFAS trabaja en la línea de tratar de reducir la huella logística del apoyo sanitario a las operaciones militares.

Además de esta importante mejora logística, las plaquetas congeladas ya se han utilizado en bajas militares, con efectos clínicos satisfactorios y sin reacciones adversas reportadas^{8,12}. En su trabajo, Noorman *et al.* (2016) analizaron los resultados clínicos y la seguridad de 1143 unidades de plaquetas congeladas transfundidas a 272 bajas de combate en Afganistán entre los años 2006 y 2010, demostrando efectividad, aunque los autores no realizaron comparaciones con plaquetas frescas o sangre completa⁸.

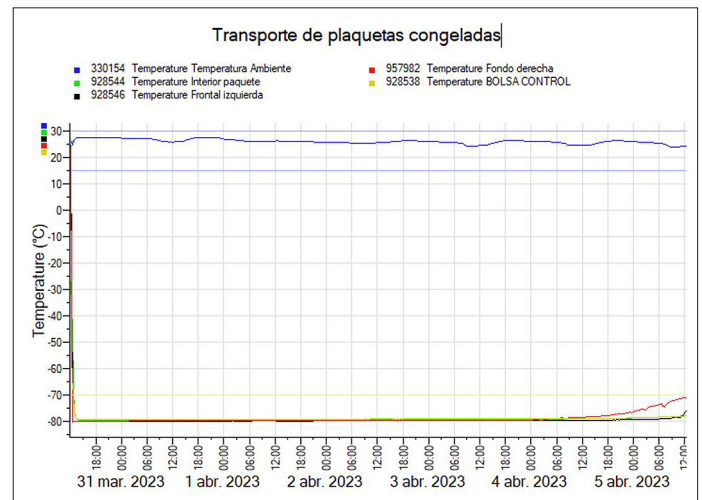


Figura 3.

En los estudios de caracterización de plaquetas realizados *in vitro*, se han observado cambios significativos en la estructura y función de las unidades de plaquetas después de la descongelación que provocan un aumento de la actividad procoagulante de las mismas¹³. Sin embargo, algunos estudios recientes realizados *in vivo* han demostrado eficacia y seguridad de la transfusión de plaquetas congeladas en pacientes con hemorragia^{14,15}.

Entre los años 2015 y 2017, en el estudio multicéntrico CLIP-I, 41 pacientes de alto riesgo de cirugía cardíaca fueron aleatorizados a la hora de recibir hasta tres unidades de plaquetas criopreservadas o almacenadas en líquido por paciente. En este ensayo clínico aleatorizado, en comparación con las plaquetas almacenadas en líquido, las plaquetas criopreservadas no se relacionaron con un aumento de efectos adversos¹⁶.

En la actualidad se están desarrollando dos ensayos multicéntricos, aleatorizados y controlados, CLIP-II y CLIPNZ-II, los cuales tiene como objetivo evaluar la eficacia, seguridad y rentabilidad de las plaquetas criopreservadas en comparación con las plaquetas almacenadas en líquido convencionales, en el tratamiento del sangrado activo debido a la cirugía¹⁷.

En definitiva, y desde que el Dr. Robert Valeri desarrolló el primer método de criopreservación plaquetas, las unidades de plaquetas congeladas han estado disponibles durante más de cincuenta años. Sin embargo, su uso rutinario se ha visto limitado probablemente por las complicaciones técnicas asociadas al proceso de congelación y descongelación, y por el impacto que el procedimiento provoca en las plaquetas¹⁸. Por estos motivos, el protocolo de validación del procedimiento de congelación de plaquetas desarrollado por el CTFAS permite disponer de este hemocomponente y asegurar su suministro en entornos operativos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cap AP, Spinella PC, Borgman MA, Blackburne LH, Perkins JG. Timing and location of blood product transfusion and outcomes in massively transfused combat casualties. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73(2 Suppl 1):S89-94. doi: 10.1097/TA.0b013e318260625a.
2. Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P, Johannigman J, Mahoney P, Mehta S, et al. Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of

- trauma. *J Trauma*. 2007;62(2):307-10. doi: 10.1097/TA.0b013e3180324124.
3. Handin RI, Valeri CR. Improved viability of previously frozen platelets. *Blood*. 1972 Oct;40(4):509-13.
 4. Valeri CR, Feingold H, Marchionni LD. A simple method for freezing human platelets using 6 per cent dimethylsulfoxide and storage at -80 degrees C. *Blood* 1974;43:131-6.
 5. Valeri CR, Ragno G, Khuri S. Freezing human platelets with 6 percent dimethyl sulfoxide with removal of the supernatant solution before freezing and storage at -80 degrees C without postthaw processing. *Transfusion*. 2005;45(12):1890-8. doi: 10.1111/j.1537-2995.2005.00647.x. Erratum in: *Transfusion*. 2006;46(2):313.
 6. Díaz-Valdés JR, Navarro-Suay R, Díez-Navarro N, Pérez-Ferrer A. Evaluación in vitro de la eficacia de plaquetas convencionales, atemperadas y congeladas. Posible empleo en el medio militar. *Sanid Mil*. 2022;78(4):216-228.
 7. Badloe J. The Netherlands experience with -80°C Red Cells, Plasma and Platelets in Combat Casualty Care. *Int Rev Armed Forces*. 2014;87(4):5-11.
 8. Noorman F, van Dongen TT, Plat MJ, Badloe JF, Hess JR, Hoencamp R. Transfusion: -80°C Frozen Blood Products Are Safe and Effective in Military Casualty Care. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168401. doi: 10.1371/journal.pone.0168401.
 9. Bohonek M, Seghatchian J. Emergency Supply Policy of Cryopreserved RBC and PLT: The Czech Republic Concept. *Transfus Apher Sci*. 2020;59(3):102788. doi: 10.1016/j.transci.2020.102788.
 10. Neuhaus SJ, Wishaw K, Lelkens C. Australian experience with frozen blood products on military operations. *Med J Aust*. 2010;192(4):203-5. doi: 10.5694/j.1326-5377.2010.tb03479.x.
 11. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 21st Edition. Recommendation No. R (95) 15. European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care. 2023.
 12. Lelkens CC, Koning JG, de Kort B, Floot IB, Noorman F. Experiences with frozen blood products in the Netherlands military. *Transfus Apher Sci*. 2006;34(3):289-98. doi: 10.1016/j.transci.2005.11.008.
 13. Cid J, Escolar G, Galan A, López-Vilchez I, Molina P, Díaz-Ricart M, Lozano M, Dumont LJ. In vitro evaluation of the hemostatic effectiveness of cryopreserved platelets. *Transfusion*. 2016;56(3):580-6. doi: 10.1111/trf.13371.
 14. Bohonek M, Kutac D, Landova L, Koranova M, Sladkova E, Staskova E, Voldrich M, Tyll T. The use of cryopreserved platelets in the treatment of polytraumatic patients and patients with massive bleeding. *Transfusion*. 2019;59(S2):1474-1478. doi: 10.1111/trf.15177.
 15. Wikman A, Diedrich B, Björling K, Forsberg PO, Harstad AM, Henningsson R, et al. Cryopreserved platelets in bleeding management in remote hospitals: A clinical feasibility study in Sweden. *Front Public Health*. 2023;10:1073318. doi: 10.3389/fpubh.2022.1073318.
 16. Reade MC, Marks DC, Bellomo R, Deans R, Faulke DJ, Fraser JF, et al; Cryopreserved vs Liquid Platelet (CLIP) Investigators, the Australian and New Zealand College of Anaesthetists Clinical Trials Network, and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. A randomized, controlled pilot clinical trial of cryopreserved platelets for perioperative surgical bleeding: the CLIP-I trial (Editorial, p. 2759). *Transfusion*. 2019;59(9):2794-2804.
 17. Reade MC, Marks DC, Howe B, McGuinness S, Parke R, Navarra L, et al; CLIP-II and CLIPNZ-II Investigators.; CLIP-II and CLIPNZ-II Investigators. Cryopreserved platelets compared with liquid-stored platelets for the treatment of surgical bleeding: protocol for two multicentre randomised controlled blinded non-inferiority trials (the CLIP-II and CLIPNZ-II trials). *BMJ Open*. 2022;12(12):e068933. doi: 10.1136/bmjopen-2022-068933.
 18. Lozano M, Cid J. Cryopreserved platelets: a narrative review of its current role in transfusion therapy. *Ann Blood* 2022;7:40. doi: 10.21037/aob-21-31

Eficacia de los agentes hemostáticos tópicos en el control de la hemorragia externa: revisión sistemática

Sánchez-Roldán A.¹, Ramos-Rubio D.², Rodríguez-Mejías A.³, Gallego-Colon E. J.⁴

Sanid. mil. 2024; 80 (2): 61-68, ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Introducción: En la actualidad, las hemorragias exanguinantes son la primera causa de muerte prevenible en el combatiente y en general en el ambiente extrahospitalario. Durante los últimos veinte años, sobre todo a raíz de los conflictos bélicos de Irak y Afganistán, se han desarrollado nuevos agentes hemostáticos capaces de controlar la hemorragia en ambiente táctico. **Objetivos:** El objetivo de esta revisión sistemática es comparar las diferentes clases de agentes hemostáticos tópicos y cotejar y analizar la evidencia actual, con el fin de definir los agentes más efectivos para su uso en los ámbitos militar y civil extrahospitalario. **Metodología:** Revisión sistemática siguiendo las pautas de Colaboración Cochrane y el protocolo PRISMA 2020. Se han consultado las siguientes bases de datos: PubMed, Scopus, Scielo, y se ha utilizado el motor de búsqueda Google Scholar, así como protocolos, libros y manuales de urgencias y emergencias. Se manejó como herramienta de valoración de la calidad metodológica la escala AMSTAR-II y se emplearon palabras clave y términos MeSH. **Resultados:** La búsqueda encontró 84 artículos y la selección se limitó a treinta, siendo estos el objeto de esta revisión bibliográfica, con una calidad metodológica media. Los estudios reflejaron los agentes hemostáticos más empleados en combate por su eficacia siendo estos: QuikClot®, CombatGauze®, Celox®, Hemcon®, XStat®, Chitogauze® y Woundstat®. La variante CeloxRapid® representa el agente hemostático más efectivo, y los agentes con base de quitosán los que responden mejor en condiciones de coagulopatía de consumo. **Conclusiones:** La eficacia hemostática debe considerarse el principio crítico en la elección de un producto hemostático. De todos los agentes hemostáticos evaluados en esta revisión sistemática, CeloxRapid® y CombatGauze® XL son los que más eficacia ofrecen en el control de la hemorragia y recomendamos su combinación con el torniquete en situación de cuidados sanitarios tanto en ambiente táctico sin fuego enemigo activo (Tactical Field Care) como en situación de cuidados bajo fuego (Care Under Fire) por personal adecuadamente entrenado.

PALABRAS CLAVE: Hemostático, Hemorragia, Vendaje, Militar, CeloxRapid®, CombatGauze®.

Effectiveness of topical hemostatic agents for management of external bleeding: a systematic review

SUMMARY

Background: Currently, hemorrhage is the leading cause of preventable death in combatants. During the last twenty years, especially as a result of the war conflicts in Iraq and Afghanistan, new hemostatic agents capable of controlling bleeding in a tactical environment have been developed. **Objectives:** The objective of this systematic review is to compare topical hemostatic agents and analyze current evidence in order to define the most effectiveness agents for use in battlefield and civil emergency situations. **Material and Methods:** This systematic review follows the Cochrane Collaboration guidelines and the PRISMA 2020 protocol. The following databases have been consulted: PubMed, Scopus, Scielo, and the Google Scholar search engine has been used, as well as emergency protocols, books and manuals. The AMSTAR-II scale was also used as a methodological quality assessment tool. Keywords and MeSH terms were used. **Results:** The search found 84 articles, limited to thirty upon selection for bibliographical review under a moderate overall rating. The studies reflected the hemostatic agents most used in combat and which were most effective, these being: QuikClot®, CombatGauze®, Celox®, Hemcon®, XStat®, Chitogauze® and Woundstat®. CeloxRapid® has proven to be the most effective hemostatic agent, and chitosan-based agents respond best in consumption coagulopathy conditions. **Conclusions:** Hemostatic efficacy should be considered the critical principle to choose a hemostatic product. Of all the hemostatic agents evaluated in this systematic review, CeloxRapid® and CombatGauze® XL are the most effective in bleeding control. We recommend their use in combination with the tourniquet in environmental healthcare situations, including Tactical Field Care and Care Under Fire by adequately trained personnel.

KEYWORDS: Hemostatic, Hemorrhage, Bandage, Military, CeloxRapid®, CombatGauze®.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia masiva se define como cualquier hemorragia que amenaza la vida y requiere transfusión urgente y masiva de hemoderivados, constituyendo la principal causa de morbimortalidad en el paciente traumatizado.

Atendiendo a parámetros clínicos, se puede definir como:

- Pérdidas de sangre evidentes niveles III y IV de la clasificación del American College of Surgeons: hipotensión (PAS <85 mmHG), taquipnea (>30 respiraciones/minuto) y alteraciones del sistema nervioso central (bajo nivel de conciencia, paciente confuso o letárgico).

¹ Teniente médico. Sección de Sanidad. Academia General del Aire - B. A. San Javier, Murcia (España).

² Teniente médico. Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital General Militar de la Defensa Orad y Gajías, Zaragoza (España).

³ Capitán médico. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital General Militar de la Defensa Orad y Gajías, Zaragoza (España).

⁴ Teniente médico. Servicio de Sanidad. Enfermería Teniente coronel Bermúdez Castro. Escuela Naval Militar, Pontevedra (España).

Dirección para correspondencia: Alejandro M.ª Sánchez Roldán. Sección de Sanidad. Academia General del Aire. Calle Coronel López Peña, s/n, 30730, Santiago de la Ribera, Murcia. Correo electrónico: asanrol@mde.es / asanrol1000@gmail.com

Recibido: 14 de diciembre de 2023

Aceptado: 23 de abril de 2024

DOI: 10.4321/S1887-85712024000200003

- Cualquier pérdida importante de sangre que provoca un *shock* hemorrágico.
- Puntuación mayor de dos en la escala ABC (*Assessment of Blood Consumptions*).

Atendiendo a la temporalidad, se puede definir como:

- Pérdidas medibles de sangre v Armed Services Blood Program ≥ 150 mL/min durante diez minutos o más.
- Pérdida del 50 % del volumen sanguíneo en unas tres horas.
- Transfusión de cuatro unidades de concentrado de hemáties en una hora y persistencia del sangrado^{1,2}.

Las hemorragias masivas se relacionan con una pérdida de la integridad vascular acompañada de signos clínicos de hipoperfusión, disfunción o fallo orgánico. Esta situación clínica presenta una alta morbimortalidad³. Los conflictos bélicos han facilitado el avance de la medicina moderna, en especial dentro del control de hemorragias. La experiencia obtenida en el campo de batalla, sobre todo en los seis grandes conflictos armados de la historia (las dos guerras mundiales, la guerra de Corea, la guerra de Vietnam y los conflictos de Afganistán e Irak), potenciaron el estudio de los materiales para el control de la hemorragia, siendo estos uno de los pilares fundamentales sobre los que se asienta la medicina militar en la actualidad⁴.

Las tres causas principales de muerte evitable en combate han sido históricamente la hemorragia exanguinante (61 %), el neumotórax a tensión (33 %) y la obstrucción de la vía aérea (6 %), lista a la que se añaden ahora los traumatismos que afectan al sistema nervioso central^{5,7}. En entornos militares, la hemorragia sigue siendo la principal causa de mortalidad global, siendo alrededor de un 50 % del total de muertes^{1,7}.

En varios estudios recientes se observa que el 87,3 % de los combatientes fallecen antes de llegar al hospital de campaña, de los cuales el 75,3 % son muertes inevitables y el 24,7 % muertes potencialmente evitables. De este 24,7 %, el 90 % tienen como origen las hemorragias, siendo la hemorragia torácica la más numerosa (67,3 %), seguidas por las hemorragias de las zonas confluyentes entre las extremidades y el torso (19,2 %) y, por último, de las extremidades (13,5 %)⁸⁻¹⁰. Otro estudio determinó que la hemorragia en las extremidades por sí sola sería responsable del 13 % al 33 % de las muertes potencialmente prevenibles, mientras que el 20 % se deben a heridas en las axilas, el cuello y la ingle⁹.

Como medida inicial para el control de un sangrado activo se emplea la presión directa. Si el sangrado no cesa, tenemos a nuestro alcance la aplicación de torniquetes y el uso de agentes hemostáticos^{11,12}. Los métodos más tradicionales, como los vendajes de gasa y la presión directa, continúan usándose, y con frecuencia son exitosos, pero en los casos más graves estas técnicas son insuficientes, como se observó en los conflictos de Irak y Afganistán¹³. Dichos conflictos propiciaron cambios significativos en la doctrina de atención a bajas de combate, reduciéndose el índice de mortalidad en el campo de batalla de un 40 % a un 4 %^{10,14}. Esta reducción tan drástica se ha consolidado, por un lado, gracias a la experiencia médica adquirida en conflictos bélicos previos y, por otro lado, debido a la implementación de procedimientos como el uso de dispositivos intraóseos para la transfusión de hemoderivados, a la disponibilidad de plasma

fresco, concentrados de hemáties y ácido tranexámico en los medios de aeroevacuación médica y al renovado interés suscitado en el uso de agentes hemostáticos tópicos^{4,15}.

En la actualidad, las principales guías de asistencia al combatiente como son el Tactical Combat Casualty Care (TCCC), el Battlefield Advanced Trauma Life Support (BATLS) y el curso de Soporte Vital Avanzado en Combate (SVACOM), los cuales resaltan la importancia del tratamiento inmediato de la hemorragia en el combatiente, priorizando el control del sangrado sobre el aislamiento de la vía aérea, el control cervical y el mantenimiento de la ventilación^{3,6,16}. Curiosamente, en las directrices del TCCC de 1996 aún no se incluían agentes hemostáticos. Fueron los conflictos de Irak y Afganistán los que renovaron el interés en la investigación acerca de estos productos con el objetivo de desarrollar un agente eficaz en el control de hemorragias importantes en cuestión de minutos y que a la vez fuera fácil y seguro de aplicar para la víctima y el personal médico^{4,6,17}. En la revisión de la guía TCCC de 2003 se informó de algunos productos derivados de la zeolita, el caolín o el quitosán (quitosano) que eran eficaces para controlar el sangrado masivo en modelos animales¹⁸.

Se puede afirmar que existen diversos agentes hemostáticos, cada uno con sus ventajas según el tipo y la gravedad de la lesión, el tamaño y la ubicación de la herida, la accesibilidad al sitio de la lesión y el estado de coagulación del paciente. Sin embargo, es en el uso de hemostáticos tópicos donde existe más controversia a la hora de qué agente es el más efectivo para controlar la hemorragia externa y en qué situaciones sería más adecuado su uso. Por ello, los objetivos de esta revisión sistemática son identificar los agentes hemostáticos tópicos de uso en el ámbito militar y definir qué agentes son los más efectivos para su uso en ambiente extrahospitalario.

METODOLOGÍA

Estrategia de búsqueda para la identificación de estudios

Esta revisión sistemática se realizó siguiendo las pautas de la colaboración Cochrane y Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA 2020).

Las bases de datos empleadas fueron PubMed, Scopus, Scielo, y Google Scholar para las búsquedas complementarias. La estrategia de búsqueda fue la combinación de términos MeSH. Se emplearon como operadores booleanos AND, NOT y OR (tabla 1).

Criterios para la valoración de los artículos y limitaciones del estudio

En cuanto a los criterios de inclusión, para esta revisión sistemática se han seleccionado aquellos agentes hemostáticos estudiados tanto en el ambiente sanitario civil como el militar, referenciados en artículos en castellano e inglés. También se han tenido en cuenta artículos cuyo objetivo principal era la replicación de hemorragias masivas en cerdos para testar los diferentes agentes hemostáticos de forma experimental.

Se escogieron artículos desde el 1 de enero de 2003, por ser el año de inicio de la guerra de Irak, en donde se ha documentado

Tabla 1. Estrategias de búsqueda

Base de datos	Búsqueda DeCS-MeSH	Documentos obtenidos	Documentos seleccionados	Documentos incluidos
Pubmed	((hemostatics[MeSH Terms]) AND (bandage[MeSH Terms])) AND (military medicine[MeSH Terms]) NOT (surgical procedures[MeSH Terms]) Filtros: artículos, revisiones, texto completo, abstract, Inglés y Español, últimos 20 años.	43	21	20
Scopus	((hemostatics[MeSH Terms]) AND ((bandage[MeSH Terms]) OR (dressing)) AND ((military medicina[MeSH Terms]) OR (military nursing[MeSH Terms])) NOT (surgical procedures, operative[MeSH Terms])). Filtros: artículos, revisiones texto completo, abstract, Inglés y Español, últimos 20 años.	36	15	10
Scielo	((Hemorragia) AND (combate) AND (militar)) NOT (cirugia) Filtros: artículos, Inglés y Español, últimos 20 años.	5	2	0
TOTAL		84	38	30

Fuente: elaboración propia.

ampliamente el uso y desarrollo de nuevos agentes hemostáticos tópicos, hasta el 31 de diciembre de 2023. Se seleccionaron para su análisis: ensayos clínicos aleatorizados, series de casos, revisiones bibliográficas y estudios de cohortes. Se han excluido aquellos artículos no evaluados mediante la revisión por pares, aquellos cuyo objeto de estudio fuese el campo de la cirugía y todos a los que no se haya podido acceder a texto completo. Para evaluar la calidad metodológica de los diferentes estudios se empleó la escala AMSTAR-II para revisiones sistemáticas, estudios y metaanálisis¹⁹.

RESULTADOS

Actualmente, los agentes hemostáticos tópicos se agrupan en tres clases: concentradores de factor, suplementos procoagulantes y agentes mucoadhesivos^{9,20}.

Los concentradores de factor funcionan absorbiendo rápido el contenido de agua de la sangre de manera efectiva al concentrar las plaquetas y los factores de la coagulación para promover la formación de coágulos²¹⁻²⁵. El agente mejor estudiado en esta categoría es QuikClot® en gránulos (en adelante QuikClot®), el cual consiste en una preparación granular de zeolita que absorbe agua muy deprisa, induciendo una reacción exotérmica¹⁷. Los suplementos procoagulantes funcionan mediante la activación directa de la cascada de la coagulación o mediante la administración de factores procoagulantes directamente en el punto de la hemorragia²⁴⁻²⁶.

En este grupo de productos se incluye QuikClot-CombatGauze® (en adelante CombatGauze®), una gasa flexible de segunda generación de poliéster impregnada con caolín, un mineral de silicato de aluminio que es un potente activador de la vía intrínseca de la coagulación, acelerando la formación de coágulos en la herida^{21,27-32}.

Dentro de los agentes mucoadhesivos se encuentra como marca principal HemCon®, que incorpora chitosán, un carbohidrato complejo biodegradable derivado de los caparzones de artrópodos marinos como el camarón. Se presenta en una formulación granular o impregnado en gasa. Funcionan por interacción electrostática entre las membranas de eritrocitos cargadas de forma negativa, las plaquetas y el chitosán cargado positivamente, creando un gel que se adhiere a los tejidos y cuyo funcionamiento es independiente de la cascada de la coagulación^{27,29,30,32}.

Dentro de estas categorías, los productos que proponen en la actualidad las principales guías de asistencia al combatiente son^{3,6,16}: QuikClot®, CombatGauze® y su versión XL, QuikClot ACS+®, HemCon®, Celox®, ChitoGauze® y XStat®, los cuales serán objeto de esta revisión (tabla 2). Se hace referencia también a WoundStat® debido a que se incluye en diversos estudios comparativos, a pesar de que ninguna de las guías lo contempla en la actualidad por los efectos adversos encontrados³³.

Los resultados de la búsqueda sistemática quedan reflejados en el diagrama de flujo PRISMA (figura 1).

Se encontraron 84 artículos y varias fuentes de información que tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión quedaron treinta artículos distribuidos en diez ensayos clínicos aleatorizados (ECA), nueve series de casos, ocho revisiones sistemáticas y tres estudios de cohortes (figura 2).

Se observa un incremento de publicaciones a partir de 2009, siendo 2015 el año con mayor número de publicaciones (figura 3).

Analizando los artículos, se objetiva que la mayoría son estudios de carácter comparativo entre los distintos tipos de agentes hemostáticos. Según los agentes hemostáticos

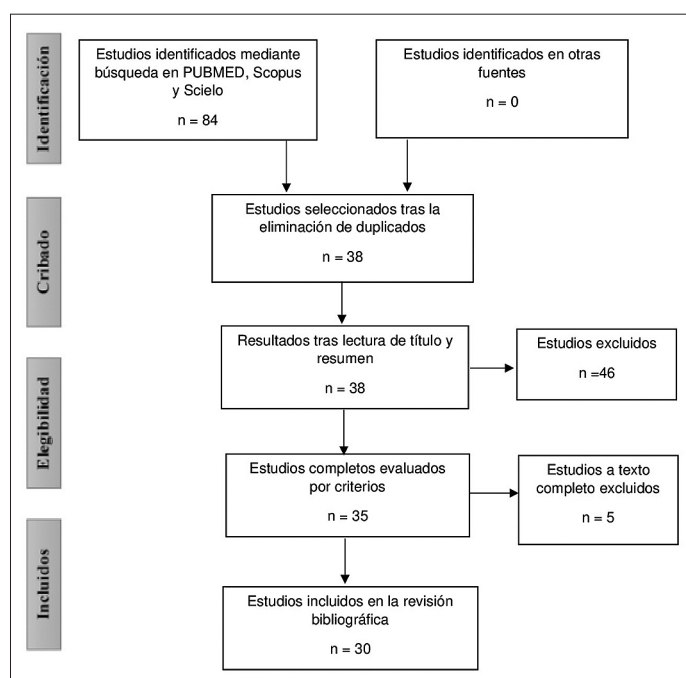


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA. Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Agentes hemostáticos de primera, segunda y tercera generación aprobados para su uso en combate

Fabricante	Gen.	Forma	Mec. acción	Aplicación
HemCon®	1. ^a	Oblea	Enlaces cruzados de glóbulos rojos. Barrera mucoadhesiva.	Colocar firmemente sobre herida. 3 minutos de presión.
QuikClot® gránulos	1. ^a	Zeolita granular (roca volcánica)	Absorbe rápidamente agua para concentrar factores coagulación. Produce reacción exotérmica.	Verter gránulos en la herida y presionar con gasa estándar encima.
QuikClot CombatGauze®	2. ^a	Gasa impregnada en caolín (mineral inorgánico)	Contacto entre caolín y sangre inicia proceso coagulación activando Factor XII.	Presión directa durante 3 minutos. Hay varias formas: apósitos, almohadillas, apósitos enrollados y plegados en Z.
Celox®	3. ^a	Gasa enrollada con quitosano plegada en Z (10 pies de longitud)	Entrecruza los glóbulos rojos formando una barrera mucoadhesiva.	Empaquetado en la herida, presionar 2 minutos.
CelosRapid®	3. ^a	Igual que Celox®	Igual que Celox®	1 minuto.
ChitoGauze®	3. ^a	Gasa con quitosano doblada en Z (12 pies de longitud)	Entrecruza los glóbulos rojos formando una barrera mucoadhesiva.	Empaquetado en la herida, presión 2-3 minutos.
XStat®	3. ^a	Esponjas envasadas en una jeringa de 60 ml	Esponja de celulosa recubierta con quitosano para crear una barrera mucoadhesiva.	El aplicador tiene un diámetro pequeño. Se puede aplicar en zonas con tracto de herida estrecho (bala).
WoundStat®	3. ^a	Gránulos de esmectita (mineral arcilloso)	Absorción de agua, que concentra los factores de la coagulación. Los gránulos tienen una carga electrostática negativa que puede activar la vía intrínseca y acelerar el proceso de coagulación de la sangre.	Verter gránulos y presionar directamente con gasa. Retirado del mercado por trombosis.

(Gen: generación; Mec. acción: mecanismo de acción). Fuente: elaboración propia.

tópicos a los que hacen referencia, los más estudiados son CombatGauze® y Celox® con quince y dieciséis artículos, respectivamente (figura 4).

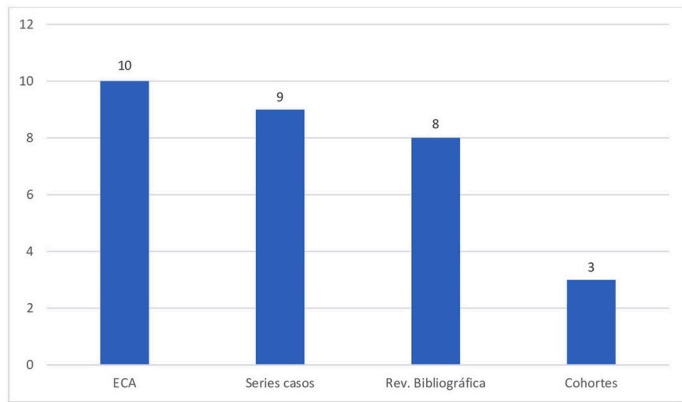


Figura 2. Distribución de los artículos seleccionados para la revisión según el tipo de diseño del estudio. Fuente: elaboración propia.

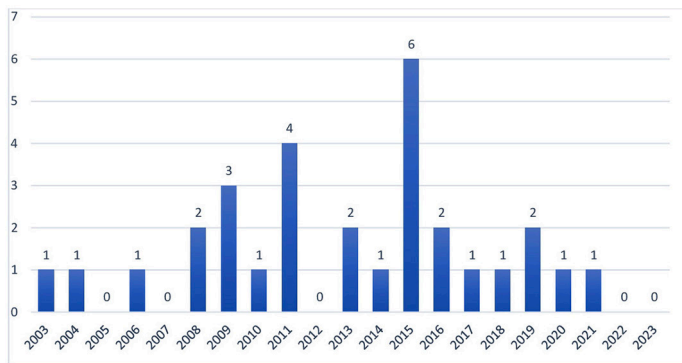


Figura 3. Distribución de los artículos según su año de publicación. Fuente: elaboración propia.

Con respecto a QuikClot®, se han publicado varios artículos sobre la eficacia hemostática y la mortalidad de este agente. Los artículos elaborados por Alam *et al.* (2003), Pusateri *et al.* (2004) y Cox *et al.* (2009) objetivan una reducción de la mortalidad por reducción en las pérdidas de sangre con QuikClot®³⁴⁻³⁶. De forma adicional, el artículo de Cox *et al.* (2009) revela que se pudo realizar un control de la hemostasia en más del 95 % de los pacientes, con un 95 % de supervivencia (efectivo en 42/44), e informa de efectos adversos incluyendo reacción exotérmica en dos pacientes. Por otro lado, el artículo de Rhee *et al.* (2008) informa sobre la tasa de eficacia de QuikClot® en la reducción del sangrado, pero no se ha estudiado supervivencia, uso de hemoderivados o fluidoterapia, ni complicaciones²³. Una versión mejorada, el QuikClot ACS+®, fue estudiada por Gordy *et al.*³⁷.

QuikClot ACS+®, un apósito impregnado con caolín, un mineral inerte que no genera calor, es capaz de reducir efectos adversos respecto de su predecesor. También documentan superioridad de Celox® frente a HemCon® y QuikClot® en mode-

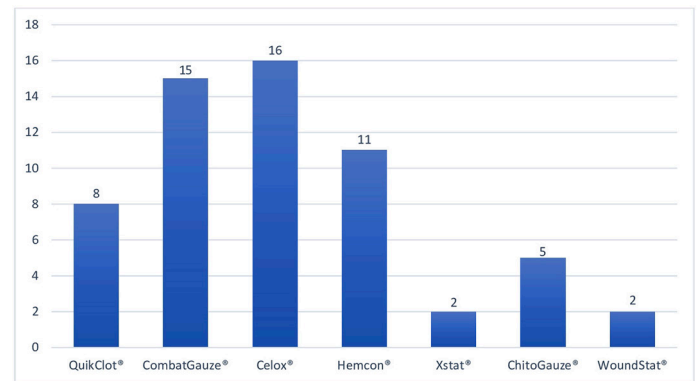


Figura 4. Distribución de los agentes hemostáticos más estudiados según los artículos seleccionados. Fuente: elaboración propia.

los porcinos. Sin embargo, el estudio tampoco ofrece datos de supervivencia³⁷.

Con respecto a HemCon[®], el trabajo realizado por Wedmore *et al.* (2006) muestra que este es capaz de controlar el sangrado tanto arterial como venoso²⁷. Por otro lado, el artículo de Brown, Daya y Woreley (2009) aborda la efectividad en la hemostasia de HemCon[®]. En el estudio se empleó el agente hemostático en cabeza, cuello y/o cara en trece pacientes, y en extremidades en dieciocho pacientes. Los datos indicaron una efectividad del 79 % en el control hemostático. También analizaron que en veinticinco de los 34 pacientes hubo una efectividad muy limitada de la gasa estándar empleada al principio y, tras realizar compresión con HemCon[®], se obtuvo un 76 % de efectividad (logró hemostasia en diecinueve de veinticinco). Las limitaciones del estudio fueron la falta de datos en supervivencia, tipo de sangrado y uso de hemoderivados²⁹.

Respecto a Celox[®], en el estudio de Kozen *et al.* (2008) se observó una reducción del sangrado en un 24 % con Celox[®], 8 % con QuikClot[®] y 1 % con HemCon[®]. Además, se objetivó un aumento de la supervivencia respecto a HemCon[®] y QuickClot[®]. Sin embargo, los autores no investigaron sobre el tipo de sangrado, uso de hemoderivados ni si encontraron complicaciones o efectos secundarios²². Pozza y Millner (2011) describieron el uso de Celox[®] en veintiún soldados con heridas por arma de fuego para el control del sangrado traumático masivo en un centro tipo Role 2 en Afganistán. Se logró hemostasia en todos los pacientes, requiriendo segunda aplicación en solo tres pacientes y no se detectaron complicaciones³⁸. En 2014, el estudio realizado por Bennett y Littlejohn analizó los nuevos hemostáticos patentados entre 2008-2013, empleados tanto en entorno prehospitalario como hospitalario. Los resultados indicaron una eficacia mayor con el uso de ChitoGauze[®] y Celox[®] como alternativas a CombatGauze[®], considerándose mejores productos por el hecho de no actuar a través de los factores de la coagulación²⁶. Uno de los ECA más importantes fue el de Rall *et al.* (2013) mediante un modelo porcino que comparó la eficacia hemostática de cuatro apósitos distintos: Celox[®], CombatGauze XL[®] y ChitoGauze[®], con el estándar de las guías CombatGauze[®]. Se cuantificó un aumento de supervivencia con Celox[®] (70 %), superiores a CombatGauze[®] (60 %) y la disminución de pérdida de sangre, aunque no fue estadísticamente significativa²⁴.

Hatamabadi *et al.* realizaron en 2015 el único ECA con población civil publicado hasta la fecha para evaluar el papel de Celox[®] en el manejo del trauma por herida de arma blanca. Informan sobre la eficacia superior en el control del sangrado de Celox[®] respecto a la gasa estándar³⁹. Por otro lado, Kunio *et al.* (2013) destacan la disminución del sangrado con CeloxRapid[®] en cerdos a los que se sometió a arteriotomía femoral, así como su rapidez para el empaquetado en la herida respecto de CombatGauze[®]. Reportan una supervivencia del 100 % pero sin significancia estadística³². El análisis retrospectivo de Winstanley *et al.* (2019) objetivó un aumento de supervivencia tras sufrir heridas por explosión de IED con Celox[®]. Se evaluaron los agentes hemostáticos utilizados en el campo de batalla en pacientes militares con traumatismos graves y hemorragias en extremidades catastróficas. El estudio demostró un incremento en la supervivencia del grupo que recibió hemostáticos con respecto al grupo que no los recibió: 71,3 % frente al 64 %⁴⁰. Por otro lado,

en el estudio de Kheirabadi *et al.* (2009) se compararon distintos apósitos y gasas hemostáticas (QuikClot[®] ACS+, WoundStat[®], Celox[®] y HemCon[®]) para medir su eficacia en el control de la hemorragia. Reportaron disminución de la mortalidad y reducción en el uso de fluidoterapia con WoundStat[®], pero a su vez se objetivaron fenómenos de trombosis con este agente³³.

Con respecto al agente hemostático CombatGauze[®], Ran *et al.* (2010) realizaron un estudio en 2010 con las Fuerzas de Defensa Israelíes en la Franja de Gaza. El estudio, una serie de casos con 35 pacientes, informó del empleo de CombatGauze[®] en hasta catorce ocasiones, incluyendo diez vendajes en cabeza, cuello, axila, glúteos, abdomen y pelvis, y solo cuatro usos en extremidades. El 93 % de las lesiones fueron producidas por explosiones o heridas de bala. Los autores informaron de hasta un 79 % de éxito en el control de la hemorragia (once de catorce). La limitación del estudio fue la falta de datos de supervivencia y complicaciones²⁵. De forma adicional, Shina *et al.* (2015) informaron de la experiencia de las Fuerzas de Defensa Israelí con el uso prehospitalario de CombatGauze[®] en zonas de confluencia del tronco con las extremidades a través de una serie de 122 casos.

El 93,2 % sobrevivieron tras el uso de CombatGauze[®], deteniendo el sangrado inicial hasta en el 90,7 % de los casos⁴¹. En el ámbito prehospitalario, Zietlow *et al.* presentan también en 2015 una serie de casos a los que se les aplica un torniquete y/o gasa hemostática durante el transporte de pacientes en el ámbito sanitario rural terrestre y en ala rotatoria. Se utilizaron 77 torniquetes en 73 pacientes y 62 apósitos hemostáticos en 52 pacientes. Siete pacientes requirieron ambas intervenciones siendo el vendaje hemostático elegido CombatGauze[®]. Las causas en las que se empleó fueron trauma cerrado (50 %), heridas penetrantes (35 %) y otras (15 %). La aplicación de vendaje hemostático fue en cabeza y cuello (50 %), extremidades (36 %) y torso (14 %), con una tasa de éxito del 95 %⁴². Travers *et al.* (2016) revisaron el uso de CombatGauze[®] en treinta casos en ambiente civil prehospitalario. Se logró hemostasia en veintidós pacientes (73 %), redujo el sangrado en seis (20 %) y fue ineficaz en dos (7 %). Además, el uso de este vendaje permitió retirar el torniquete en tres pacientes en los que se había logrado el cese del sangrado⁴³. También, en la revisión de Boulton *et al.* (2018) se analizó el uso de hemostáticos en el ámbito extrahospitalario militar, siendo CombatGauze[®] el más empleado con 420 aplicaciones, en donde se objetivó cese del sangrado en un 90 % de los casos⁴⁴. Finalmente, Schwartz *et al.* (2011) compararon ChitoGauze[®] con CombatGauze[®] en catorce cerdos. Se observó que ChitoGauze[®] lograba la hemostasia antes que el grupo CombatGauze[®] y además con menor pérdida de sangre, pero no distinguen entre sangrado venoso o arterial.

El estudio no alcanzó significancia estadística, quizá por el bajo número de sujetos incluidos en el ensayo, pero los datos pueden considerarse relevantes ya que confirman la tendencia de otros similares. No se incluyen datos de supervivencia ni de complicaciones⁴⁵. Devlin *et al.* (2009) reportaron datos de aumento de supervivencia y disminución del sangrado con ChitoGauze[®]. Estos datos sugieren que ChitoGauze[®] es tan efectivo como QuikClot ACS+[®] y Celox[®] por presentar un 83 % de supervivencia en su estudio, a pesar de que este dato no fue estadísticamente significativo²¹. Grotenhuis *et al.* presentaron en 2016 la

serie de casos más amplia en el ámbito civil (66 pacientes) en los que se utilizó ChitoGauze® para el control de hemorragias en extremidades, cabeza, cara, cuello, tórax e ingle. Se logró hemostasia en el 70 % (44 de 66 pacientes), redujo la hemorragia en el 20 % (13 de 66) y no logró controlarla en el 10 % (siete de 66). No informan sobre supervivencia ni uso de hemoderivados ni de complicaciones⁴⁶.

La versión mejorada de Celox®, CeloxRapid®, presentó hemostasia exitosa en los veintiún pacientes de la serie de Pozza y Millner (2011) y Kunio *et al.* (2013) mejorando los tiempos de hemostasia de Celox®^{32,38}. Por otro lado, Schauer *et al.* (2018) compararon dos grupos de pacientes de un total de 28 000 durante el periodo 2007-2016 en Irak y Afganistán. Informan sobre supervivencia en el grupo que recibió HemCon®, Celox® o CombatGauze®, hallando disminución en la mortalidad, sin significancia estadística. Informan sobre bajo uso de estos agentes en la muestra seleccionada (solo se aplicaron en un 0,9 % del total de la muestra)¹³.

Con respecto a XStat®, el estudio de Kragh *et al.* (2015) objetivó una disminución en la pérdida de sangre, disminución en

su tiempo de aplicación, y demostró que las esponjas de XStat® presionan de forma más uniforme las paredes de la cavidad de la herida que la gasa estándar. Los autores no informan de complicaciones. Este dispositivo que administra esponjas que se expanden al contactar con la sangre ha resultado muy novedoso y efectivo, pues su mecanismo de acción se basa en la compresión⁴⁷. Jamal *et al.* (2021) recalcan que XStat® es el producto ideal para heridas producidas por arma de fuego, debido a que las esponjas pueden ocupar de forma más efectiva la cavidad generada que cualquier otro de los agentes disponibles⁹. Este agente fue incluido como recurso adicional en el control hemorrágico en las guías TCCC en 2015⁴⁸.

Para evaluar la calidad metodológica se usó la escala AMSTAR-II, consistente en la evaluación de cada artículo mediante una prueba *test* de dieciséis preguntas a cada uno de los estudios revisados y analizados. De forma general, los estudios seleccionados presentan una calidad metodológica media (tabla 3).

DISCUSIÓN

El ambiente táctico o de combate continúa siendo el gran campo para el desarrollo de los nuevos tratamientos en la medicina de urgencias y emergencias moderna. La mayoría de los avances en terapia hemostática proceden de publicaciones derivadas del ámbito militar, debido a que la hemorragia, como ya se ha mencionado en la introducción de esta revisión, es la mayor causa de muerte prevenible en dicho entorno. Durante los últimos veinte años se han ido desarrollando diferentes agentes, vendajes y gasas hemostáticas fáciles de producir y con precios asequibles que han permitido incorporar una herramienta más al arsenal terapéutico de la hemorragia masiva. Esto ha conducido a la proliferación de diversos estudios cuyo principal objetivo ha sido hallar aquel agente que logre la máxima eficacia y efectividad al menor coste y que además sea fácil de aplicar por los sanitarios en zona de operaciones.

Esta revisión ha evaluado agentes hemostáticos tópicos de las tres clases: concentradores de factor, suplementos procoagulantes y agentes mucoadhesivos, incluyendo: QuikClot®, CombatGauze®, HemCon®, Celox®, ChitoGauze®, WoundStat® y XStat®. Dentro de los concentradores de factor, WoundStat® supera a HemCon®, Celox® y QuickClot ACS+® en sangrados arteriales graves y además tiene un bajo coste (aproximadamente veinte dólares). Sin embargo, los efectos adversos han supuesto una gran limitación que lo han dejado fuera del mercado. Por tanto, QuikClot ACS+® es el producto que según los resultados de esta revisión representa el agente hemostático más eficaz dentro de esta categoría, pero por sus limitaciones debe quedar relegado a un segundo plano respecto a agentes de otros grupos. Sus mayores inconvenientes son la reacción exotérmica en el caso de QuikClot® y la pérdida de eficacia en presencia de coagulopatía en general, lo que limita mucho su uso en ambiente táctico, pues es una condición que suele darse en combatientes con hemorragias severas por la gran pérdida de sangre sumado al retraso en la asistencia sanitaria primaria que se da en estos entornos.

Dentro de los suplementos procoagulantes, CombatGauze® es el agente óptimo debido al volumen de datos que se han ido

Tabla 3. Artículos seleccionados para el estudio.

Autores	Alta	Media	Baja	Críticamente baja
Alam H, et al.	X			
Pusateri A, et al.	X			
Wedmore I, et al.		X		
Kozen B, et al.			X	
Cox E, et al.		X		
Kheirabadi B, et al.		X		
Brown M, et al.	X			
Ran Y, et al.	X			
Schwartz, et al.			X	
Gordy S, et al.		X		
Devlin J, et al.		X		
Pozza M, et al.		X		
Kunio N, et al.	X			
Rall J, et al.			X	
Bennett B, et al.	X			
Shina A, et al.	X			
Grissom T, et al.			X	
Zhang Y, et al.			X	
Zietlow J, et al.		X		
Kragh JF, et al.		X		
Hatambadi, et al.		X		
Grotenhuis R, et al.		X		
Travers S, et al.	X			
Schauer S, et al.		X		
Boulton A, et al.		X		
Khan MA, et al.			X	
Winstanley M, et al.		X		
Welch M, et al.		X		
Jamal L, et al.	X			

Fuente: elaboración propia.

publicando durante estos años y a la experiencia clínica que ha derivado de su uso continuo, pero, por otro lado, la falta de evidencia de alta calidad impide determinar si es clínicamente superior a otras técnicas de control de hemorragias como el torniquete. Al compararlo con XStat®, un producto más novedoso y con mayor rapidez en su aplicación, controla igual el sangrado en cuanto a volumen y pérdida sanguínea total se refiere, a pesar de absorber menos sangre, y todo ello sin inducir coagulopatía. Estos datos refuerzan las virtudes de CombatGauze® frente a otros, sobre todo porque a un menor coste puede obtener resultados beneficiosos similares⁴⁹.

CombatGauze® XL demostró mejor rendimiento que Celox®, siendo el vendaje de elección en las guías americanas TCCC y una de las principales recomendaciones del SVACOM de las Fuerzas Armadas españolas^{3,6,16}. Probablemente, CombatGauze®, a pesar de no tener las propiedades que tienen los agentes a base de quitosán, se ha convertido en el *gold standard* de las guías por la cantidad de estudios a favor que posee, aunque Celox® esté demostrando en los últimos años cualidades superiores cuando se les compara.

Dentro de los agentes mucoadhesivos derivados del quitosán, Celox® es actualmente el producto más estudiado de esta categoría, demostrando superioridad en el control de la hemorragia respecto a HemCon® y QuikClot®^{21,22}. Aunque no tiene tantos usos publicados como CombatGauze®, sí que se ha visto que se desenvuelve mejor en el conjunto de los estudios^{21,22,32,38,39}. Además, es el único agente hemostático sobre el que se ha realizado un ECA en pacientes, demostrando mayor efectividad que la gasa estándar en el control de la hemorragia por herida de arma blanca³⁹. Finalmente, su versión mejorada, CeloxRapid® presenta los valores más bajos en cuanto a pérdida de sangre, siendo también la gasa que menos tiempo precisaba para ser empaquetada dentro de la herida, característica que podría ser útil en ambiente de cuidados bajo fuego, en el cual hoy solo se indica aplicar torniquete como medida de control ante hemorragia³². Por lo tanto, puede afirmarse que CeloxRapid® es el producto más interesante hoy en día por su rapidez y facilidad en la aplicación, por sus capacidades en pacientes con coagulopatía y por su bajo coste de producción. Deben desarrollarse más ensayos clínicos en pacientes en áreas de urgencias y emergencias, así como estudiar su uso en mayor profundidad en ambiente táctico para mejorar la evidencia clínica de los datos que se han obtenido hasta la fecha.

La principal limitación encontrada durante la realización del estudio asienta en los ECA desarrollados durante las dos últimas décadas, muchos de los cuales cuentan con abundantes resultados sin significación estadística, debido principalmente al bajo número de sujetos incluidos en los mismos. Además, la inmensa mayoría fueron realizados en cerdos en unas condiciones que pocas veces reproducían las condiciones de hemorragia del combatiente herido.

CONCLUSIONES

La eficacia hemostática debe considerarse el principio crítico en la elección de un producto para este fin. De todos los agentes hemostáticos evaluados en esta revisión sistemática, CeloxRapid® y CombatGauze® XL son los que más eficacia en

el control de la hemorragia ofrecen para su uso en combate. Aunque CombatGauze® continúa siendo la gasa hemostática de elección en las guías TCCC, CeloxRapid® representa una alternativa frente a otros productos con características, a nuestro juicio, inferiores, por lo que recomendamos su combinación con el torniquete para el tratamiento de la hemorragia masiva en situación de cuidados sanitarios en ambiente táctico sin fuego enemigo activo, y debería considerarse también su uso en situación de cuidados bajo fuego enemigo por personal entrenado.

BIBLIOGRAFÍA

1. American College of Surgeons Committee on Trauma: Advanced trauma life support for doctors (ATLS) student course manual. American College of Surgeons. 2008. 8th edition. (Chicago, IL).
2. Navarro-Suay R, Povo-Castilla J, Prádena-y-Lobón JM, Hernández-Abadía-de-Barbará A, Sáenz-Casco L, Álvarez-Herranz P. Empleo de componentes sanguíneos, fármacos y procedimientos para el tratamiento de la hemorragia en ambiente militar. Sanid Mil. 2013; 69(2):87-94. doi: 10.4321/s1887-85712013000200005
3. Ministerio de Defensa. Manual de Soporte Vital Avanzado En Combate. 2014.
4. Navarro-Suay R, Pérez-Ferrer A, Jiménez-Vizuete JM. Control de la hemorragia en el ámbito militar. Rev Esp Anestesiología Reanim. 2012;59(10), 562–572. doi:10.1016/j.redar.2012.06.010
5. Hawley A. Trauma Management on the Battlefield: A Modern Approach. J R Army Med Corps. 1996;142(3):120-125. doi:10.1136/jramc-142-03-09
6. Maimir Jané F. Asistencia Inicial a la baja de combate. Inspección General de Sanidad. Subsecretaría de Defensa. 2011.
7. NAEMT, American College of Surgeons. Committee on Trauma. Prehospital Trauma Life Support. 7a ed. San Luis, MO, Estados Unidos de América: Mosby; 2010.
8. Peng HT. Hemostatic agents for prehospital hemorrhage control: a narrative review. Mil Med Res. 2020;7(1):13. doi:10.1186/s40779-020-00241-z
9. Jamal L, Saini A, Quencer K, Altun I, Albadawi H, Khurana A, Naidu S, Patel I, Alzubaidi S, Oklu R. Emerging approaches to pre-hospital hemorrhage control: a narrative review. Ann Transl Med. 2021;9(14):1192. doi: 10.21037/atm-20-5452.
10. Eastridge BJ, Mabry RL, Seguin P, Cantrell J, Tops T, Uribe P, Mallett O, Zubko T, Oetjen-Gerdes L, Rasmussen TE, Butler FK, Kotwal RS, Holcomb JB, Wade C, Champion H, Lawnick M, Moores L, Blackbourne LH. Death on the battlefield (2001-2011): implications for the future of combat casualty care. J Trauma Acute Care Surg. 2012;73(6 Suppl 5):S431-7. doi: 10.1097/TA.0b013e3182755dcc.
11. Holcomb JB, Butler FK, Rhee P. Hemorrhage control devices: Tourniquets and hemostatic dressings. Bull Am Coll Surg. 2015;100(1 Suppl):66-70.
12. Beekley AC, Sebesta JA, Blackbourne LH, Herbert GS, Kauvar DS, Baer DG, Walters TJ, Mullenix PS, Holcomb JB; 31st Combat Support Hospital Research Group. Prehospital tourniquet use in Operation Iraqi Freedom: effect on hemorrhage control and outcomes. J Trauma. 2008;64(2 Suppl):S28-37. doi: 10.1097/TA.0b013e318160937e.
13. Schauer SG, April MD, Naylor JF, Maddry JK, Arana AA, Dubick MA, Fisher AD, Cunningham CW, Pusateri AE. Prehospital Application of Hemostatic Agents in Iraq and Afghanistan. Prehosp Emerg Care. 2018;22(5):614-623. doi: 10.1080/10903127.2017.1423140.
14. Corrochano-Rodríguez L, Rodríguez-Martín B, Caro-Alonso PA. Eficacia de los agentes hemostáticos para el control de hemorragias externas en sanidad militar. Rev Cub Med Mil. 2021; 50(2):e1166.
15. Grissom TE, Fang R. Topical hemostatic agents and dressings in the prehospital setting. Curr Opin Anaesthesiol. 2015;28(2):210-216. doi:10.1097/ACO.0000000000001166.
16. Anonymous A. Tactical Combat Casualty Care (TCCC) Guidelines for Medical Personnel 15 December 2021. J Spec Oper Med. 2022;22(1):11-17. doi: 10.55460/ETZI-S19T.
17. González Alonso V, Cuadra Madrid M, Usero Pérez M, Colmenar Jarillo G, Sánchez Gil M. Control de la hemorragia externa en combate. Prehospital

- Emergency Care (ed esp). 2009;2(4):293-304.
18. Bennett BL. Bleeding Control Using Hemostatic Dressings: Lessons Learned. *Wilderness Environ Med.* 2017;28(2):S39-S49. doi:10.1016/j.wem.2016.12.005.
 19. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.
 20. Zhang YJ, Gao B, Liu XW. Topical and effective hemostatic medicines in the battlefield. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(1):10-19.
 21. Devlin JJ, Kircher S, Kozen BG, Littlejohn LF, Johnson AS. Comparison of ChitoFlex®, CELOXTM, and QuikClot® in control of hemorrhage. *J Emerg Med.* 2011;41(3):237-245. doi:10.1016/j.jemermed.2009.02.017.
 22. Kozen BG, Kircher SJ, Henao J, Godinez FS, Johnson AS. An alternative hemostatic dressing: comparison of CELOX, HemCon, and QuikClot. *Acad Emerg Med.* 2008;15(1):74-81. doi: 10.1111/j.1553-2712.2007.00009.x.
 23. Rhee P, Brown C, Martin M, Salim A, Plurad D, Green D, Chambers L, Demetriades D, Velmahos G, Alam H. QuikClot use in trauma for hemorrhage control: case series of 103 documented uses. *J Trauma.* 2008;64(4):1093-9. doi: 10.1097/TA.0b013e31812f6dbc.
 24. Rall JM, Cox JM, Songer AG, Cestero RF, Ross JD. Comparison of novel hemostatic dressings with QuikClot combat gauze in a standardized swine model of uncontrolled hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;75(2):S150-S156. doi:10.1097/TA.0b013e318299d909.
 25. Ran Y, Hadad E, Daher S, et al. QuikClot Combat Gauze Use for Hemorrhage Control in Military Trauma: January 2009 Israel Defense Force Experience in the Gaza Strip—A Preliminary Report of 14 Cases. *Prehosp Disaster Med.* 2010;25(6):584-588. doi:10.1017/S1049023X00008797.
 26. Bennett BL, Littlejohn L. Review of New Topical Hemostatic Dressings for Combat Casualty Care. *Mil Med.* 2014;179(5):497-514. doi:10.7205/MILMED-D-13-00199.
 27. Wedmore I, McManus JG, Pusateri AE, Holcomb JB. A special report on the chitosan-based hemostatic dressing: Experience in current combat operations. *J Trauma.* 2006;60(3):655-658. doi:10.1097/01.ta.0000199392.91772.44.
 28. Chaturvedi A, Dowling MB, Gustin JP, Scalea TM, Raghavan SR, Pasley JD, Narayan M. Hydrophobically modified chitosan gauze: a novel topical hemostat. *J Surg Res.* 2017;207:45-52. doi: 10.1016/j.jss.2016.04.052.
 29. Brown MA, Daya MR, Worley JA. Experience with Chitosan Dressings in a Civilian EMS System. *J Emerg Med.* 2009;37(1):1-7. doi:10.1016/j.jemermed.2007.05.043.
 30. Khan MA, Mujahid M. A review on recent advances in chitosan based composite for hemostatic dressings. *Int J Biol Macromol.* 2019;124:138-147. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.11.045.
 31. Shen J, Nada AA, Abou-Zeid NY, Hudson SM. Synthesis of chitosan iodoacetamides via carbodiimide coupling reaction: Effect of degree of substitution on the hemostatic properties. *Carbohydr Polym.* 2020;229:115522. doi:10.1016/j.carbpol.2019.115522.
 32. Kunio NR, Riha GM, Watson KM, Differding JA, Schreiber MA, Watters JM. Chitosan based advanced hemostatic dressing is associated with decreased blood loss in a swine uncontrolled hemorrhage model. *Am J Surg.* 2013;205(5):505-510. doi:10.1016/j.amjsurg.2013.01.014.
 33. Kheirabadi BS, Edens JW, Terrazas IB, Estep JS, Klemcke HG, Dubick MA, Holcomb JB. Comparison of new hemostatic granules/powders with currently deployed hemostatic products in a lethal model of extremity arterial hemorrhage in swine. *J Trauma.* 2009;66(2):316-26. doi: 10.1097/TA.0b013e31819634a1.
 34. Alam HB, Uy GB, Miller D, Koustova E, Hancock T, Inocencio R, Anderson D, Llorente O, Rhee P. Comparative analysis of hemostatic agents in a swine model of lethal groin injury. *J Trauma.* 2003;54(6):1077-1082. doi:10.1097/01.TA.0000068258.99048.70.
 35. Pusateri AE, Delgado AV, Dick EJ Jr, Martinez RS, Holcomb JB, Ryan KL. Application of a granular mineral-based hemostatic agent (QuikClot) to reduce blood loss after grade V liver injury in swine. *J Trauma.* 2004;57(3):555-62. doi: 10.1097/01.ta.0000136155.97758.cd.
 36. Cox ED, Schreiber MA, McManus J, Wade CE, Holcomb JB. New hemostatic agents in the combat setting. *Transfusion (Paris).* 2009;49(SUPPL.5). doi:10.1111/j.1537-2995.2008.01988.x.
 37. Gordy SD, Rhee P, Schreiber MA. Military applications of novel hemostatic devices. *Expert Rev Med Devices.* 2011;8(1):41-47. doi:10.1586/erd.10.69.
 38. Pozza M, Millner RWJ. Celox (chitosan) for haemostasis in massive traumatic bleeding. *Euro J Emerg Med.* 2011;18(1):31-33. doi:10.1097/MEJ.0b013e32833a5ee4.
 39. Hatamabadi HR, Asayesh Zarchi F, Kariman H, Arhami Dolatabadi A, Tabatabaey A, Amini A. Celox-coated gauze for the treatment of civilian penetrating trauma: a randomized clinical trial. *Trauma Mon.* 2015;20(1): e23862. doi:10.5812/traumamon.23862.
 40. Winstanley M, Smith JE, Wright C. Catastrophic haemorrhage in military major trauma patients: A retrospective database analysis of haemostatic agents used on the battlefield. *J R Army Med Corps.* 2019;165(6):405-409. doi:10.1136/jramc-2018-001031.
 41. Shina A, Lipsky AM, Nadler R, Levi M, Benov A, Ran Y, Yitzhak A, Glassberg E. Prehospital use of hemostatic dressings by the Israel Defense Forces Medical Corps: A case series of 122 patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;79(4 Suppl 2):S204-9. doi: 10.1097/TA.0000000000000720.
 42. Zietlow JM, Zietlow SP, Morris DS, Berns KS, Jenkins DH. Prehospital Use of Hemostatic Bandages and Tourniquets: Translation From Military Experience to Implementation in Civilian Trauma Care. *J Spec Oper Med.* 2015;15(2):48-53. doi: 10.55460/1P70-3H9D.
 43. Travers S, Lefort H, Ramdani E, Lemoine S, Jost D, Bignand M, Tourtier JP. Hemostatic dressings in civil prehospital practice: 30 uses of QuikClot Combat Gauze. *Eur J Emerg Med.* 2016;23(5):391-4. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000318.
 44. Boulton AJ, Lewis CT, Naumann DN, Midwinter MJ. Prehospital haemostatic dressings for trauma: a systematic review. *Emerg Med J.* 2018;35(7):449-457. doi:10.1136/emermed-2018-207523.
 45. Schwartz RB, Reynolds BZ, Shiver SA, Lerner EB, Greenfield EM, Solis RA, Kimpel NA, Coule PL, McManus JG. Comparison of two packable hemostatic Gauze dressings in a porcine hemorrhage model. *Prehosp Emerg Care.* 2011;15(4):477-82. doi: 10.3109/10903127.2011.598615.
 46. Te Grotenhuis R, van Grunsven PM, Heutz WMJM, Tan ECTH. Prehospital use of hemostatic dressings in emergency medical services in the Netherlands: A prospective study of 66 cases. *Injury.* 2016;47(5):1007-1011. doi:10.1016/j.injury.2016.01.005.
 47. Kragh JF, Aden JK, Steinbaugh J, Bullard M, Dubick MA. Gauze vs XSTAT in wound packing for hemorrhage control. *Am J Emerg Med.* 2015;33(7):974-976. doi:10.1016/j.ajem.2015.03.048.
 48. Littlejohn L, Bennett BL, Drew B. Application of current hemorrhage control techniques for backcountry care: part two, hemostatic dressings and other adjuncts. *Wilderness Environ Med.* 2015;26(2):246-254. doi:10.1016/j.wem.2014.08.018.
 49. Pratt GA 3rd, Kishman AJ, Glaser JJ, Castro C, Lorenzen AL, Cardin S, Tiller MM, McNeal ND, Neidert LE, Morgan CG. Evaluation of hemostatic devices in a randomized porcine model of junctional hemorrhage and 72-hour prolonged field care. *J Trauma Acute Care Surg.* 2024;96(2):256-264. doi: 10.1097/TA.0000000000004164.

Reseñas bibliográficas de la Jefatura Conjunta de Sanidad

Cique-Moya A.¹*Sanid. mil.* 2024; 80 (2): 69-72, ISSN: 1887-8571

Título	<i>Where do we stand on buddy transfusion during military operations?</i>
Autores	Yann Daniel, Clement Derkenne, Pierre Mahe, Stephane Travers, Christophe Martinaud.
Referencia bibliográfica	Daniel, Y. <i>et al.</i> (2022). Where Do We Stand on «Buddy Transfusion» During Military Operations? [en línea]. <i>Journal of Special Operations Medicine</i> . 22(4), pp. 46-49. [Consulta: 2024]. DOI: 10.55460/J1X0-4X05.
Disponible en:	Previa solicitud al comité de redacción de la Revista <i>Sanidad Militar</i> .

RESUMEN

El artículo proporciona información sobre la transfusión de sangre fresca completa entre combatientes en el campo de batalla, también conocida como *buddy transfusión*, y responde a preguntas importantes relacionadas con esta práctica. Los aspectos que se destacan son:

- Importancia de la *buddy transfusion*
La transfusión de sangre fresca completa entre camaradas en el campo de batalla ha vuelto a ser relevante en los últimos años debido a su efectividad y disponibilidad inmediata. Se refiere a la extracción de sangre de un compañero no herido y su infusión inmediata en un militar herido.
- Beneficios de la transfusión de sangre completa
La sangre completa fresca proporciona una solución integral, con más plaquetas, glóbulos rojos y factores de coagulación que la sangre reconstituida a partir de componentes individuales. Además, al no ser almacenada, evita los cambios bioquímicos y estructurales asociados con la lesión de almacenamiento.
- Seguridad para el donante
Diversos estudios indican que los donantes de sangre pueden continuar con sus funciones después de una donación, especialmente si se hidratan de forma adecuada. Se recomienda una ingesta de líquidos de al menos 500 ml. durante la donación para prevenir el riesgo de síncope.
- Seguridad para el receptor
Los riesgos de incompatibilidad de grupo sanguíneo y enfermedades transmitidas por transfusión se controlan mediante la selección cuidadosa de donantes y la realización de *test* de cribado rápido.

- Adecuación de la *buddy transfusion* para el paciente sangrante
Estudios sugieren que la sangre completa puede ser más efectiva en pacientes sangrantes, ya que la propia temperatura de la sangre transfundida puede ayudar a combatir la hipotermia, un factor relevante en la tríada letal.
- Recomendaciones finales
Se enfatiza que la transfusión de sangre entre personal militar no debe retrasar la evacuación del paciente herido. Además, se proporcionan pautas para la recolección de sangre y la administración adecuada durante situaciones de combate. En resumen, la *buddy transfusion* es una técnica vital que puede salvar vidas en el campo de batalla, siempre y cuando se implemente con precaución y se cumplan los procedimientos de seguridad adecuados.

IMPACTO EN LA SANIDAD MILITAR OPERATIVA

El artículo destaca que la transfusión de sangre completa entre personal militar en el teatro de operaciones puede llegar a tener un impacto significativo en el apoyo sanitario a las operaciones. Aquí hay algunas formas en las que esta práctica puede influir en este ámbito.

- Mejora de la resiliencia y de la capacidad de respuesta
La capacidad de realizar transfusiones de sangre fresca completa en el campo de batalla mejora la resiliencia de las fuerzas militares al proporcionar una medida inmediata y efectiva para tratar la hemorragia aguda en entornos operativos remotos.
- Reducción de la mortalidad
La disponibilidad de sangre fresca completa y la capacidad de realizar transfusiones rápidas pueden reducir la mortalidad asociada con heridas traumáticas graves al restaurar la presión sanguínea y mejorar la oxigenación de los tejidos en situaciones críticas.
- Aumento de la movilidad y flexibilidad
La capacidad de realizar *buddy transfusions* permite una mayor movilidad y flexibilidad en las operaciones militares

¹ Coronel veterinario. Sección de Análisis. Jefatura Conjunta de Sanidad. Estado Mayor Conjunto. Estado Mayor de la Defensa.

Recibido: 16 de abril de 2024
Aceptado: 24 de abril de 2024

DOI: 10.4321/S1887-85712024000200005

al eliminar la dependencia de la infraestructura médica fija y de los suministros de sangre almacenada.

– Optimización de recursos médicos

Al utilizar sangre fresca completa de los propios compañeros militares, se optimizan los recursos médicos disponibles y se reduce la huella logística de hemocomponentes.

– Apoyo a la resolución de conflictos

La capacidad de proporcionar atención médica de emergencia y transfusiones de sangre en el campo de batalla puede aumentar la capacidad de las fuerzas militares para mantener la salud y el bienestar de sus miembros durante misiones prolongadas en zonas de conflicto.

En resumen, la implementación de la transfusión de sangre fresca completa entre personal militar tiene un impacto positivo en la sanidad militar operativa al mejorar la capacidad de la respuesta médica, reducir la mortalidad y optimizar el uso de recursos en entornos operativos desafiantes.

Es crucial subrayar, en el contexto de este trabajo, que uno de los principales desafíos en la implementación de programas de transfusión de sangre completa en España reside en asegurar el cumplimiento de la legislación y regulaciones pertinentes. Estas normativas están diseñadas para salvaguardar la seguridad, calidad y legalidad de las transfusiones de sangre, al tiempo que protegen los derechos y la privacidad tanto de los donantes como de los receptores de sangre.

Título	<i>Blood types and titers saving lives on the battlefield with blood far forward?</i>
Autor	Teniente coronel Max Ferguson, Armada de EE. UU.
Referencia bibliográfica	Ferguson, M. (2024). Blood Types and Titers Saving Lives on the Battlefield with Blood Far Forward? <i>Military Review</i> . Marzo-abril, pp. 92-99.
Disponible en:	https://www.armyupress.army.mil/Portals/7/military-review/Archives/English/MA-24/Blood-Types/Blood-Types-UA.pdf

RESUMEN

El autor aborda la importancia de los programas de transfusión de sangre completa en entornos militares, destacando su papel crucial en la reducción de muertes por hemorragia en el campo de batalla. Resalta la necesidad de contar con donantes de sangre tipo O con bajos títulos de anticuerpos para garantizar la seguridad de las transfusiones y enfatizan en la complementariedad entre la sangre completa almacenada y los bancos de sangre ambulantes, destacando su importancia en entornos tácticos y en la atención médica de emergencia.

- Importancia de la transfusión de sangre en el campo de batalla
 - En entornos de combate, las transfusiones de sangre se destacan como la intervención más efectiva en la reducción de muertes por pérdida de sangre en el campo de batalla.
 - Se destaca la importancia de administrar sangre completa a militares heridos críticos en un lapso de 36 minutos para aumentar las posibilidades de supervivencia.
- Donantes de sangre de tipo O con bajos títulos de anticuerpos
 - Los donantes universales, con sangre tipo O y bajos títulos de anticuerpos, son fundamentales para establecer bancos de sangre en el campo de batalla.
 - Identificar personal militar con sangre tipo O y títulos de anticuerpos bajos es esencial para garantizar la seguridad de las transfusiones.
- Aplicaciones militares de la sangre completa
 - La sangre completa ha sido reconocida como una herramienta crucial en el tratamiento de heridas en combate desde la Primera Guerra Mundial y que ha sido una práctica habitual en los conflictos posteriores, incluidas las guerras en Iraq y Afganistán.
 - A pesar de los avances en el almacenamiento y la disponibilidad de componentes sanguíneos individuales, las transfusiones de sangre completa siguen siendo superiores en el tratamiento de heridas de combate.
- Programas de sangre completa
 - Se destacan los programas de sangre completa almacenada (Armed Services Blood Program) y los bancos de sangre ambulantes (Walking Blood Banks - WBB), subrayando su complementariedad en el campo de batalla.
 - Los desafíos logísticos en el transporte y almacenamiento de sangre completa almacenada resaltan la importancia

de los WBB para garantizar un acceso rápido a la sangre en el campo de batalla.

- Desafíos y oportunidades de investigación
 - Se señala la necesidad de desarrollar pruebas rápidas de títulos de anticuerpos y pruebas aprobadas por la FDA para enfermedades transmisibles por transfusión.
 - La investigación futura debe abordar la frecuencia de las pruebas de títulos de anticuerpos y los efectos del donante en los soldados.
- Recomendaciones para la implementación
 - Se insta a realizar pruebas de títulos de anticuerpos antes del despliegue y a establecer programas de capacitación en bancos de sangre ambulantes.
 - Se propone adoptar un estándar de transfusión de sangre completa en 36 minutos como nuevo referente para la atención de heridos en conflictos de gran escala.
- Tendencias futuras
 - Se resalta la necesidad de establecer programas de transfusión de sangre completa en unidades militares antes del despliegue, con el fin de garantizar un acceso rápido a la sangre en situaciones de combate.
 - Se menciona la importancia de desarrollar pruebas rápidas para enfermedades transmisibles y de mejorar la capacitación en WBB para aumentar la eficiencia en el campo de batalla.
 - Se plantea la posibilidad de establecer un nuevo estándar de atención médica en conflictos de gran escala, con el objetivo de realizar transfusiones de sangre completa en un plazo de 36 minutos después de una lesión potencialmente letal.
- En conclusión
 - Se resalta la importancia crítica de mantener capacidades sólidas de WBB para mejorar las tasas de supervivencia en el campo de batalla.
 - Se subraya la importancia histórica y futura de los programas de transfusión de sangre completa en entornos militares, resaltando la necesidad de adaptarse a las demandas de los conflictos modernos y mejorar la eficiencia en la atención médica de emergencia en el campo de batalla.

IMPACTO EN LA SANIDAD MILITAR OPERATIVA

El impacto en la sanidad militar operativa de los programas de transfusión de sangre completa es significativo y se puede resumir en varios puntos clave:

- Reducción de muertes por hemorragia
Los programas de transfusión de sangre completa proporcionan una intervención médica crucial para tratar heridas graves en el campo de batalla, lo que ayuda a reducir las tasas de mortalidad por pérdida de sangre y aumenta las posibilidades de supervivencia de los soldados heridos.
- Mejora en la eficiencia de la atención médica de emergencia
La disponibilidad de sangre completa en el campo de batalla permite una respuesta médica más rápida y efectiva ante lesiones graves, lo que contribuye a una atención médica de emergencia más eficiente y oportuna.
- Capacidad para atender heridas graves en situaciones de combate
Los programas de transfusión de sangre completa fortalecen la capacidad de la sanidad militar operativa para atender heridas graves en entornos de combate, lo que es fundamental para mantener la salud y el bienestar de las fuerzas militares desplegadas en zonas de conflicto.
- Apoyo a la estrategia de evacuación médica

La disponibilidad de sangre completa en unidades de atención médica de emergencia y en vehículos de evacuación médica facilita la estabilización y el tratamiento de pacientes heridos de gravedad antes de ser evacuados a instalaciones médicas más avanzadas.

- Fortalecimiento de la resiliencia operativa
Los programas de transfusión de sangre completa mejoran la capacidad de las fuerzas militares para mantener la resiliencia operativa al garantizar que los soldados heridos reciban la atención médica necesaria para su recuperación y regreso al servicio activo lo antes posible.

Es importante destacar en relación con este trabajo que el principal problema en la aplicación de programas de transfusión de sangre completa desde una perspectiva legal española radica en asegurar el cumplimiento de las normativas y regulaciones establecidas para garantizar la seguridad, calidad y legalidad de las transfusiones de sangre, así como proteger los derechos y la privacidad de los donantes y receptores de sangre.

Sangre completa del grupo 0 negativo para la resucitación hemostática

Spinella P.C.¹

Sanid. mil. 2024; 80 (2): 73-75, ISSN: 1887-8571

RESUMEN

El empleo de sangre completa en pacientes pediátricos y adultos mejora la supervivencia, particularmente en casos de hemorragia de origen traumático. Mientras que la evidencia científica actual avala su perfil de seguridad, la ausencia de estudios aleatorizados genera la necesidad de continuar investigando sobre este tema. Es esencial asentar el conocimiento de las líneas de tratamiento actuales basados en la terapia con hemocomponentes, aunque se carezca de datos sólidos para fundamentar su empleo.

En ausencia de los resultados definitivos de los estudios aleatorizados, análisis comparativos han demostrado la no superioridad del tratamiento con hemocomponentes y sugieren los beneficios potenciales de la sangre completa en la supervivencia a corto plazo de los pacientes y en la reducción del empleo de productos sanguíneos.

PALABRAS CLAVE: Sangre completa, Resucitación hemostática.

Low titer group o whole blood for hemostatic resuscitation

SUMMARY

The utilization of whole blood in both pediatric and adult populations with life-threatening traumatic hemorrhage may improve survival. While existing evidence suggests it is also safe, the absence of randomized controlled trials (RCTs) underscores the imperative for further research in this domain in addition to other etiologies of hemorrhagic shock. It is essential to acknowledge that the current standard of care, reliant on component-based approaches, lacks robust RCT data to substantiate its efficacy and safety.

KEYWORDS: Whole blood, Hemostatic resuscitation.

INTRODUCTION

John Holcomb coined the concept “damage control resuscitation” twenty years ago, describing a bundle of care aimed at improving survival for patients with traumatic hemorrhage. Traditionally resuscitative efforts consisted of starting with crystalloid solutions, subsequently transitioning to blood products guided by laboratory parameters. Consequently, contemporary damage control resuscitation emphasizes hemostatic resuscitation with a blood-centric therapeutic approach and avoidance of crystalloids to manage life-threatening bleeding¹.

Members of the 31st Combat Support Hospital deployed to Baghdad from 2004 to 2005, published a retrospective analysis, reporting an independent association between the use of warm fresh whole blood with 28-day survival rates compared to casualties receiving only component therapy. Despite limitations of retrospective studies, these findings served as a catalyst for renewed interest surrounding resuscitative practices dating back to the World War I².

The gravity of mortality associated with traumatic, life-threatening bleeding in adults cannot be overstated, with 28-day mortality rates typically ranging from 20 % to 24 %. The swift onset of mortality, often within 4-6 hours following injury, underscores the urgent imperative for efficacious intervention strategies. Mortality rates in pediatric cohorts exhibit significantly higher mortality rates ranging from 37 % to 50 %. We need an effort to devise and implement tailored therapeutic strategies that account for the unique physiological responses and clinical exigencies characterizing both adult and pediatric populations. Only through such comprehensive endeavors can we hope to effectuate meaningful reductions in mortality rates and enhance the prospects of survival among trauma patients across diverse age cohorts³⁻⁵.

Hemostatic resuscitation can be implemented by two different approaches: the 1:1:1 ratio of blood components, or the utilization of low titer group O whole blood (LTOWB). In addition, goal-directed hemostatic resuscitation can be implemented with the use of viscoelastic testing which can utilize both whole blood and component therapy.

The PROPPER trial was a study that evaluated different ratios of blood products. While 30-day mortality was not different between the high and low ratio groups there was a significant reduction in death from hemorrhage at 24 hours. In a secondary analysis, the PROPPER trial reported that time to initial transfusion matters, indicating that for every one minute in delay to the first blood product there is a 5 % increase risk of mortality^{3,6}.

Historically, there has been skepticism about the functional viability of platelets stored under cold conditions. This is held

¹ Teniente coronel de la Armada de EE. UU. (R). Profesor de Cirugía y Cuidado Crítico. Centro de Investigación de Medicina de Trauma y Transfusión, Pittsburgh (EE. UU.).

Dirección para correspondencia: Philip C. Spinella. Trauma and Transfusion Medicine Research Center. Keystone Bldg, 3520 Fifth Avenue, Suite 500, Pittsburg, 15213, EE. UU. Correo electrónico: spinella@pitt.edu

Recibido: 17 de abril de 2024

Aceptado: 24 de abril de 2024

DOI: 10.4321/S1887-85712024000200006

Table 1. *Advantages and risks of LTOWB.*

Advantages of LTOWB	Risks of LTOWB
More potent product Higher Hb, plasma, platelets per volume	Incompatible plasma/immune complexes? Theoretical risk
Cold platelets – improved hemostasis (RCT data)	Waste? Reduced/eliminated if used in non-trauma massive bleeding
Increased storage duration of platelet product	Ease of over-resuscitation
Less risk of ABO incompatible transfusion reactions than ABO compatible components	
Less bacterial contamination risk	
Logistical advantages Quicker transfusion of balanced product One product vs four products	
Independent association with improved Survival	

with the fact that cold-stored platelets do not persist for prolonged periods within the circulatory system. However, since the 1960s we know that cold-stored platelets exhibit better hemostatic activity. A recent manuscript demonstrates that cold temperatures enhanced hemostatic function of whole blood persists for at least 21 days⁷.

The group in Pittsburgh led by Dr. Leeper recently published a meta-analysis specifically focused on publications that exclusively investigated LTOWB, comprising nearly 60 000 patients in 24 studies. Both 24 hour and 28 day/in hospital mortality were associated with improved survival in both children and adults⁸.

In one study from St. Louis whole blood was both independently associated with improved 24 hour and 28 day survival and also reduced total amount of blood used in the whole blood group compared to the component only group. This suggests that whole blood may be a useful blood management or conservation tool to use for patients with life-threatening bleeding. There was a reduction of a median of two liters less of blood used in the whole blood group compared to components⁹.

In pediatric populations when whole blood is used compared to components there is an independent association with improved outcomes, taken into account the faster resolution of shock, faster resolution of coagulopathy and better platelet aggregation^{5,10,11}.

Regarding obstetric bleeding, the group in San Antonio and Utah used whole blood for postpartum hemorrhage in a small prospective observational study of 34 women, sixteen of them that received whole blood and eighteen received components. A relative reduction of 40% was reported for those transfused whole blood which equated to approximately two liters less of blood products. In San Antonio they have developed a prehospital program that shares whole blood with the trauma center and as a result they have reported less than 1% waste of whole blood¹².

In 2017, the THOR Network lobbied The American Association of Blood Banks to change their 31st standards to allow LTOWB to be a permitted product for patients with severe bleeding. Starting from two centers (Pittsburgh and the Mayo Clinic), now there are 302 centers only six years later in the US using low titer group O whole blood (Yazer *et al.*, 2018). LTOWB is also used for civilians in Norway, Brazil, Czech Republic and Israel and there are plans to start soon in Spain, Italy and Australia.

In 2017, the THOR group lobbied the American Association of Blood Banks to change their 31st standards to allow group O whole blood to be a permitted product in exsanguinating

patients. Starting from two centers (Pittsburg and Mayo Clinic), now there are 302 centers in only six years later in the USA using group O whole blood¹³. LTOWB is also used for civilians in Norway, Brazil, Czech Republic and Israel and there are plans to start soon in Spain, Italy and Australia.

In 2017, the THOR group lobbied the American Association of Blood Banks to change their 31st standards to allow group O whole blood to be a permitted product in exsanguinating patients. Starting from two centers (Pittsburg and Mayo Clinic), now there are 302 centers in only six years later in the USA using group O whole blood¹³.

There are at least three definitive randomized controlled trials ongoing evaluating LTOWB. TOWAR (Phase III) in pre-hospital population, using 30-day mortality, TROOP (Phase III) in hospitalized population and MATIC-2 (Phase III) in pediatric population comparing not only whole blood to components but also comparing tranexamic acid to placebo.

The main obstacles for initiating whole blood transfusion are: the lack of randomized control trials results, and constraints with Type O donors within the blood supply chain. Blood collectors are limited in their capacity to procure whole blood due to the necessity of diverting a significant portion of collected blood for component extraction. This dual demand complicates concurrently producing whole blood units, showing the need of innovative strategies of recruiting donors. The availability of RhD-negative blood, particularly concerning its implications for maternal and fetal health is another barrier. The scarcity of RhD-negative blood complicates transfusion protocols for women of childbearing age, even though there are many reports suggesting the potential survival benefit outweighs the potential risk of hemolytic disease of the newborn¹⁴.

CONCLUSIONS

In summary, the utilization of whole blood in both pediatric and adult populations may improve survival outcomes in traumatic hemorrhage. While existing evidence suggests its safety profile, the absence of randomized controlled trials (RCTs) underscores the imperative for further research in this domain. It is essential to acknowledge that the current standard of care, reliant on component-based approaches, lacks robust RCT data to substantiate its efficacy.

REFERENCES

1. Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P, Johannigman J, Mahoney P, Mehta S, et al. Damage Control Resuscitation: Directly Addressing the Early Coagulopathy of Trauma. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2007;62(2):307-10.
2. Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Beekley AC, Holcomb JB. Warm Fresh Whole Blood Is Independently Associated With Improved Survival for Patients With Combat-Related Traumatic Injuries. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2009;66(4):S69-76.
3. 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.
4. Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, Wade CE, Cohen MJ, Schreiber MA, et al. The Prospective, Observational, Multicenter, Major Trauma Transfusion (PROMMTT) Study: Comparative Effectiveness of a Time-Varying Treatment With Competing Risks. *JAMA Surg*. 2013;148(2):127.
5. Leonard JC, Josephson CD, Luther JF, Wisniewski SR, Allen C, Chiusolo F, et al. Life-Threatening Bleeding in Children: A Prospective Observational Study. *Crit Care Med*. 2021;49(11):1943-54.
6. Cardenas JC, Zhang X, Fox EE, Cotton BA, Hess JR, Schreiber MA, et al. Platelet transfusions improve hemostasis and survival in a substudy of the prospective, randomized PROPPR trial. *Blood Adv*. 2018;2(14):1696-704.
7. Pidcoke HF, McFaul SJ, Ramasubramanian AK, Parida BK, Mora AG, Fedyk CG, Valdez-Delgado KK, Montgomery RK, Reddoch KM, Rodriguez AC, Aden JK, Jones JA, Bryant RS, Scherer MR, Reddy HL, Goodrich RP, Cap AP. Primary hemostatic capacity of whole blood: a comprehensive analysis of pathogen reduction and refrigeration effects over time. *Transfusion*. 2013;53 Suppl 1(0 1):137S-149S.
8. Morgan KM, Abou Khalil E, Feeney EV, Spinella PC, Lucisano AC, Gaines BA, Leeper CM. The Efficacy of Low-Titer Group O Whole Blood Compared With Component Therapy in Civilian Trauma Patients: A Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2024;en prensa.
9. Shea SM, Mihalko EP, Lu L, Thomas KA, Schuerer D, Brown JB, et al. Doing more with less: low-titer group O whole blood resulted in less total transfusions and an independent association with survival in adults with severe traumatic hemorrhage. *J Thromb Haemost*. 2024;22(1):140-51.
10. Manno CS, Hedberg KW, Kim HC, Bunin GR, Nicolson S, Jobes D, et al. Comparison of the hemostatic effects of fresh whole blood, stored whole blood, and components after open heart surgery in children. *Blood*. 1991;77(5):930-6.
11. Leeper CM, Yazer MH, Triulzi DJ, Neal MD, Gaines BA. Whole Blood is Superior to Component Transfusion for Injured Children: A Propensity Matched Analysis. *Ann Surg*. 2020;272(4):590-4.
12. Munoz JL, Kimura AM, Xenakis E, Jenkins DH, Braverman MA, Ramsey PS, et al. Whole blood transfusion reduces overall component transfusion in cases of placenta accreta spectrum: a pilot program. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2024;35(25):6455-60.
13. Yazer MH, Cap AP, Spinella PC. Raising the standards on whole blood. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;84(6S):S14-7.
14. Yazer MH, Díaz-Valdés JR, Triulzi DJ, Cap AP. Wider perspectives: It's a changing world - The use of ABO -incompatible plasma for resuscitating massively bleeding patients. *Br J Haematol*. 2023;200(3):291-6.

Seguridad en la transfusión de plasma incompatible y hematíes en pacientes con hemorragia masiva

Yazer M. H.¹

Sanid. mil. 2024; 80 (2): 76-79, ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Existe un interés creciente en la importancia de emplear hemocomponentes de una forma precoz en la resucitación de los pacientes con hemorragia masiva (incluidos los pacientes con trauma). Sin embargo, hay varios factores que deben ser analizados: la hemólisis intravascular tras la administración de sangre completa, la hemólisis tras la transfusión de plasma incompatible en productos sanguíneos o la transfusión incompatible de plasma.

PALABRAS CLAVE: Trauma, Sangrado masivo, Transfusión, Plasma, Incompatibilidad, Sangre completa grupo O, Hemólisis.

Safety of transfusing incompatible plasma and emergency issued red blood cells to massively bleeding patients

SUMMARY

There is growing appreciation of the importance of using blood products early in the resuscitation of massively bleeding patients (including trauma patients). However, several factors must be considered: intravascular hemolysis after group O RBCs in LTOWB transfusion, hemolysis following the transfusion of incompatible plasma containing blood products or incompatible plasma transfusion.

KEYWORDS: Trauma, Massive bleeding, Transfusion, Plasma, Incompatible, Low titer group O whole blood, Hemolysis.

There is growing appreciation of the importance of using blood products early in the resuscitation of massively bleeding patients including trauma patients. Historically, the resuscitation of these patients involved the administration of large volumes of crystalloid fluid, which was designed to accomplish several goals including increasing the patient's blood pressure and providing a mechanism to transport the large natural reserve of red blood cells (RBC), clotting factors, and platelets to the tissues and the site of injury¹.

However, several factors were not considered in this approach. First, it is now becoming clear that there is not the need to maintain a near normal systolic blood pressure in most massively bleeding trauma patients. A prospective trial published in 1994 demonstrated that hypotensive patients with penetrating injuries who were aggressively treated with Ringer's acetate solution before they were taken to the operating room had significantly worse survival and longer lengths of stay in the hospital compared to similarly injured patients who were not aggressively treated with crystalloid fluids until they entered the operating room (62 % vs 70 % survival to discharge; $p=0.04$, and fourteen vs eleven days in hospital; $p=0.006$, respectively)². Other studies have found similar survival disadvantages following the liberal administration of crystalloid fluids in trauma resuscitation³⁻⁷, while other publications have reported on the non-physiologic contents of different crystalloid fluids^{8,9}. The latest US

military resuscitation guidelines (Tactical Combat Casualty Care - TCCC) prohibit the use of crystalloids in favor of administering blood products in balanced ratios to avoid the pitfalls of overzealous crystalloid resuscitation¹⁰. Building on these data, a recent practice guideline from the Trauma, Hemostasis, and Oxygenation Research (THOR) network suggests that the target systolic blood pressure during the resuscitation should be 100 mmHg and blood products should be used as the primary resuscitation fluid¹¹.

Underpinning the recommendation to use blood products in trauma resuscitation are data from clinical studies. Both military and civilian observational studies have found survival benefits following the transfusion of blood products, primarily RBCs, to injured patients^{12,14}. The Prehospital Air Medical Plasma (PAMPer) cluster randomized trial found that the supplementation of the standard of care (RBCs and/or saline) with up to two units of plasma for injured patients transferred to hospital by helicopter reduced 30-day mortality by nearly 10 % for patients treated with plasma compared to those who received the standard of care (23.3 % vs 33 %, respectively; $p=0.03$)¹⁵. In fact, a secondary analysis of this study found that patients who were resuscitated with any blood product had significantly higher survival than those who were resuscitated with saline alone, and that receipt of both RBCs and plasma was associated with the highest survival rates¹⁶. The Resuscitation with Pre-Hospital blood products (RePHILL) randomized trial compared the outcomes of injured patients who received either lyophilized plasma and RBCs, or saline while en route to the hospital¹⁷. There was not a significant difference in the primary composite outcome of this trial, which was either episode mortality (prehospital and in-hospital mortality combined) or the failure to reach lactate clearance <20 % per hour in the first two hours after randomization. However, the former outcome utilized a time point that

¹ Departamento de patología, Universidad de Pittsburgh. Pittsburgh, Pennsylvania, EE. UU.

Dirección para correspondencia: Mark H. Yazer, Vitalant, 3636 Blvd of the Allies, Pittsburgh, 15143, EE. UU. Correo electrónico: myazer@itxm.org

Recibido: 17 de abril de 2024

Aceptado: 24 de abril de 2024

DOI: 10.4321/S1887-85712024000200007

was perhaps inappropriately long to measure the effect of pre-hospital transfusion. This is because the median length of follow up of patients in this study was eight days, long after patients would have been expected to die from traumatic bleeding^{18,19}. However, when considering the reported rate of death at three hours, which was a secondary outcome in this study but is a time point that is germane to measuring the effectiveness of prehospital transfusions²⁰, there was a 25 % relative risk reduction in death amongst the patients who received prehospital blood products. Thus, the use of prehospital blood products is expected to increase in the future.

As blood collectors try to meet the increasing demands for blood products, innovative ways of supplying these products must be found. The desire to provide prehospital and early in-hospital balanced resuscitation has led to the modern renaissance of cold stored low titer group O whole blood (LTOWB). The advantages of this product have been reviewed elsewhere²¹⁻²⁵, but a theoretical problem exists: since LTOWB will likely be first administered very early in the resuscitation when the patient's ABO group is unknown, it is possible that this product will be administered to a recipient whose blood group is not group O (i.e., they might be A, B, or AB). The group O RBCs in LTOWB are compatible with patients of all ABO groups, but the naturally occurring anti-A and anti-B that are always found in the plasma of group O individuals might bind to the A and/or B antigens on a non-group O recipient's RBCs and cause their destruction (a process known as hemolysis) (table 1). If intravascular hemolysis occurs, the recipient might experience a severe reaction involving fever, chills, hypertension, renal failure, disseminated intravascular coagulation (DIC), and hemoglobinuria²⁶. These reactions can be fatal. To mitigate the risk of intravascular hemolysis, group O donors with a low titer of both anti-A and anti-B must be selected. The question then becomes, what constitutes a low titer of these antibodies?

A recent scoping review of nearly ten databases since their inception was performed to elucidate the lowest anti-A and/or anti-B titer that was responsible for causing hemolysis following the transfusion of incompatible plasma containing blood products, such as platelets²⁷. The authors found 49 eligible studies consisting of case reports and short cases series. The titer of the incompatible antibody was reported in 46 cases; in 31/46 (67 %) cases, the titer of the incompatible antibody was ≥ 256 . This suggests that the risk of hemolysis when transfusing incompatible plasma could be largely mitigated if donors with anti-A and/or anti-B titers of ≥ 256 are excluded

from donating LTOWB, a titer threshold that has been widely adopted worldwide²⁸.

To this end, several studies have been published that specifically addressed the occurrence of hemolysis following the transfusion of LTOWB in trauma. To determine if hemolysis occurred following the transfusion of LTOWB, recipients should be stratified by their ABO group: group O recipients who would not hemolyze following receipt of LTOWB versus non-group O recipients who are at risk of hemolysis. The biochemical markers of intravascular hemolysis include lactate dehydrogenase (LDH) and bilirubin, which are both normally found inside the RBCs, and haptoglobin, which is a molecule that binds to free hemoglobin in the plasma. If hemolysis occurs, LDH and bilirubin should increase when they are liberated from the RBCs and haptoglobin should decrease as it becomes consumed binding plasma free hemoglobin. Potassium can also be a marker of hemolysis as it would be released from the RBCs when they are destroyed. Intravascular hemolysis was not detected amongst the non-group O trauma patients at a single healthcare system when they received a median of one unit of LTOWB at a titer threshold of <50 ²⁹, when they received a median of two LTOWB units at a titer threshold of <50 ³⁰, and when they received a median of four units at titers of <50 ³¹, and <100 ³². In none of these studies was there any clinical suspicion of hemolysis amongst the non-group O LTOWB recipients. Similar results have been found in injured non-group O children who received LTOWB during their resuscitation^{33,34}. Thus, moderate quantities of LTOWB appear to be serologically safe in trauma patients, i.e., intravascular hemolysis was not detected.

Recently, a study describing LTOWB use amongst primarily non trauma patients on whom emergency uncrossmatched blood had been ordered found that after receipt of a median of two LTOWB units with a titer <200 there were not any differences in several laboratory markers of hemolysis and coagulation, as well as hemoglobin and creatinine, at either 24 hours or seven days after transfusion between the non-group O and group O recipients³⁵. In total, these data indicate that the transfusion of moderate quantities of LTOWB to bleeding patients does not result in clinically detectable hemolysis.

Another blood product that is being used to treat massively bleeding trauma patients early in the resuscitation when the recipient's ABO group might not be known is group A plasma³⁶, especially when group AB plasma is not available. Group AB plasma is highly desirable because it does not contain anti-A or anti-B, so it is compatible with recipients of all ABO groups (table 1). However, group AB individuals are very uncommon, comprising only approximately 3 % of the population³⁷, so their plasma is a very scarce resource. Thus, as plasma is an important part of balanced resuscitation, some centers in the US have started using group A plasma when group AB plasma is not available³⁸. The rationale for using group A plasma is that the majority ($>85\%$) of recipients will be either groups A or O³⁷, thus they will not hemolyze from receipt of group A plasma. Furthermore, approximately 80 % of group B and AB patients will have soluble B substance in their plasma that can adsorb the anti-B antibody in group A plasma, as well as having group B antigen on some body tissues that can also adsorb the antibody and prevent hemolysis from occurring³⁹. In a recent survey of 103 American

Table 1. ABO donor and recipient compatibilities

Recipient blood group	ABO antigens on RBC	Antibodies in plasma	Compatible donor RBC groups	Compatible donor plasma groups
A	A	Anti-B	A, O	A, AB
B	B	Anti-A	B, O	B, AB
O	None	Anti-A and anti-B	O	Any ABO group
AB	A and B	None	Any ABO group	AB

Note that low titer group O whole blood (LTOWB) is considered a universal donor product that is compatible with recipients of any ABO group.

adult Level 1 trauma centers³⁸, 91 % of respondents reported using group A plasma in emergencies when the recipient's ABO group is unknown, and 66 % reported not having a limit on the number of group A plasma units that can be transfused. In fact, 83 % of respondents did not titer the anti-B in the group A plasma units used in emergencies, and 47 % reported using group A plasma even if the recipient's ABO group is known to be B or AB while they are having a massive bleed. Given the widespread use of group A plasma in situations where it could be transfused in an incompatible manner with the potential for intravascular hemolysis to occur, what is the evidence for the safety of this practice?

The first study to address this question was the Safety of the use of group A plasma in Trauma (STAT) study⁴⁰. This was a retrospective, multicenter study of 809 injured group A (control) patients and 354 injured group B/AB patients who received at least one unit of group A plasma during their initial resuscitation. In this study, the B/AB patients received a mean of four units of group A plasma (approximately 1 liter). However, there was not a significant difference in in-hospital mortality, early mortality, and hospital length of stay between the group A patients and the B/AB patients who could have hemolyzed from receipt of group A plasma. Furthermore, logistic regression models for in-hospital mortality and 24-hour mortality did not find receipt of group A plasma to be a significant predictor of those endpoints. In this study, 76 % of the participating institutions did not titer the anti-B in the group A plasma and yet there were not any reports of acute hemolytic transfusion reactions attributable to ABO incompatibility. In this study, laboratory derived biochemical markers of hemolysis were not analyzed, thus, it is not possible to determine if hemolysis occurred. However, even if hemolysis occurred, it did not lead to worse outcomes for the potentially affected group B/AB patients.

The STAT study provided evidence that administering group A plasma to injured B/AB recipients during their resuscitation was safe. However, the study only considered the volume of incompatible plasma that was administered in the form of the incompatible plasma units themselves. Other sources of incompatible plasma, such as LTOWB, platelets, cryoprecipitate, and even the small quantity of plasma in RBC units should be considered. To that end, a second study was performed (Seheult *et al.*, 2020). This follow on study was also retrospective in design and multicenter in nature and featured a total of 2618 trauma patients who had received at least one RBC unit and one plasma unit (or one LTOWB unit) in their resuscitation. In this study there were 1282 patients who received a median of 342 ml of incompatible plasma from any source and 1336 patients who did not receive any incompatible plasma. In this study, the fixed marginal effects model did not reveal a significant difference in 6- or 24-hour mortality, or 30-day mortality between the two groups stratified by their survival probability. Once again, the laboratory markers of hemolysis were not evaluated so it was not possible to determine if hemolysis actually occurred amongst the patients who received incompatible plasma. While the volume of incompatible plasma that was transfused in this study was relatively small, it reflected the practice at nine trauma hospitals and further reinforced the safety of administering incompatible plasma to bleeding trauma patients.

A third study that evaluated the effect of incompatible plasma transfusion on mortality has been recently published (Donohue *et al.*, 2023). This was a secondary analysis of the 347 patients that a single American trauma center contributed to three multicenter trials that evaluated different strategies for using blood products in trauma resuscitation. In this analysis, the total volume of incompatible plasma that was transfused in the patient's first two days in the hospital was determined, in addition to several outcome measures. In this cohort of trauma patients, there were 180 patients who received a median of 684 ml. of incompatible plasma and 167 patients who did not receive any incompatible plasma. As in the previous two studies, although it could not be determined if there was biochemical evidence of hemolysis, this analysis did not find a significant difference in 24-hour and 30-day survival between these two groups of patients, and receipt of incompatible plasma was not a significant predictor of either mortality outcome in the multivariate Cox proportional-hazards regression model. There was also not a statistically significant difference in the hospital or intensive care unit lengths of stay between these two groups.

More evidence that hemolysis does not typically occur when incompatible blood products are transfused in trauma comes from several studies of recipients with RBC-directed antibodies other than anti-A and anti-B. As reviewed in Donohue *et al.*, (2023) there have been several case series describing patients who have had antibodies to RBC antigens other than A and B, such as anti-D, anti-K and anti-Fy^a; these are antibodies that are stimulated only after exposure to another person's RBCs, such as during pregnancy or after transfusion, and they tend to be IgG in nature. Thus, the hemolysis that they would cause tends to be extravascular (i.e., occurring in the macrophages in the liver and spleen but not inside the vessels) such that the patient's only signs and symptoms of an extravascular hemolytic reaction caused by an IgG antibody are often mild fever, slight jaundice, and a lower than expected increment in the recipient's hemoglobin concentration following transfusion. In one series of seventeen patients who received at least one unit of uncrossmatched RBCs⁴⁴, seven of those patients were found to have received fifteen incompatible RBC units (i.e., the RBC unit was positive for an antigen to which the recipient had an antibody); in 6/7 of these patients there was not any clinical evidence or suspicion for a hemolytic reaction while the remaining patient had evidence of hemolysis even before he was transfused with the uncross matched RBC for a gastrointestinal bleed. Thus, it would appear as if the transfusion of emergency issued RBCs, i.e., RBCs that have not been shown to be antigen negative and compatible with the recipient's RBC-directed antibodies (other than anti-A and anti-B), in a massively bleeding patient is safe even if they have unexpected RBC antibodies. Again, extravascular hemolysis occurs by a different mechanism than the intravascular hemolysis caused by anti-A and anti-B as described above. Still, the fact that extravascular hemolysis is not detected after incompatible transfusion is reassuring because there is often an IgG component to the anti-A and anti-B in LTOWB and group A plasma.

The emerging evidence suggests that the transfusion of potentially incompatible plasma-containing products during trauma resuscitation is safe from a hemolysis perspective and that even if hemolysis does happen, it does not negatively influence patient

survival or morbidity parameters. Thus, there is not clinical or laboratory evidence against implementing a prehospital transfusion program with LTOWB or group A plasma for massively bleeding patients.

REFERENCES

- Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med* 2013;369:2462-3.
- Bickell WH, Wall MJ, Jr., Pepe PE, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med* 1994;331:1105-9.
- Edwards MJ, Lustik MB, Clark ME, et al. The effects of balanced blood component resuscitation and crystalloid administration in pediatric trauma patients requiring transfusion in Afghanistan and Iraq 2002 to 2012. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;78:330-5.
- Young JB, Utter GH, Schermer CR, et al. Saline versus Plasma-Lyte A in initial resuscitation of trauma patients: a randomized trial. *Ann Surg* 2014;259:255-62.
- Ley EJ, Clond MA, Srour MK, et al. Emergency department crystalloid resuscitation of 1.5 L or more is associated with increased mortality in elderly and nonelderly trauma patients. *J Trauma* 2011;70:398-400.
- Harada MY, Ko A, Barmparas G, et al. 10-Year trend in crystalloid resuscitation: Reduced volume and lower mortality. *Int J Surg* 2017;38:78-82.
- Neal MD, Hoffman MK, Cuschieri J, 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;72:892-8.
- Blumberg N, Cholette JM, Pietropaoli AP, et al. 0.9% NaCl (Normal Saline) - Perhaps not so normal after all? *Transfus Apher Sci* 2018;57:127-31.
- Feinman M, Cotton BA, Haut ER. Optimal fluid resuscitation in trauma: type, timing, and total. *Curr Opin Crit Care* 2014;20:366-72.
- Tactical Combat Casualty Care MP Guidelines. https://www.naemt.org/docs/default-source/education-documents/tccc/tccc-mp-updates-190801/tccc-guidelines-for-medical-personnel-190801.pdf?sfvrsn=cc99d692_2.
- Woolley T, Thompson P, Kirkman E, et al. Trauma Hemostasis and Oxygenation Research Network position paper on the role of hypotensive resuscitation as part of remote damage control resuscitation. *J Trauma Acute Care Surg* 2018;84:S3-13.
- Rehn M, Weaver A, Brohi K, et al. Effect of Prehospital Red Blood Cell Transfusion on Mortality and Time of Death in Civilian Trauma Patients. *Shock* 2019;51:284-8.
- Brown JB, Sperry JL, Fombona A, et al. Pre-trauma center red blood cell transfusion is associated with improved early outcomes in air medical trauma patients. *J Am Coll Surg* 2015;220:797-808.
- Shackelford SA, Del Junco DJ, Powell-Dunford N, et al. Association of Prehospital Blood Product Transfusion During Medical Evacuation of Combat Casualties in Afghanistan With Acute and 30-Day Survival. *Jama* 2017;318:1581-91.
- Sperry JL, Guyette FX, Brown JB, et al. Prehospital Plasma during Air Medical Transport in Trauma Patients at Risk for Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med* 2018;379:315-26.
- Guyette FX, Sperry JL, Peitzman AB, et al. Prehospital Blood Product and Crystalloid Resuscitation in the Severely Injured Patient: A Secondary Analysis of the Prehospital Air Medical Plasma Trial. *Ann Surg* 2021;273:358-64.
- Crombie N, Doughty HA, Bishop JRB, et al. 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:e250-e61.
- Yazer MH, Cap AP, Glassberg E, et al. Toward a more complete understanding of who will benefit from prehospital transfusion. *Transfusion* 2022;62:1671-9.
- Oyeniya BT, Fox EE, Scerbo M, et al. Trends in 1029 trauma deaths at a level 1 trauma center: Impact of a bleeding control bundle of care. *Injury* 2017;48:5-12.
- Holcomb JB, Moore EE, Sperry JL, et al. Evidence-Based and Clinically Relevant Outcomes for Hemorrhage Control Trauma Trials. *Ann Surg* 2021;273:395-401.
- Seheult JN, Bahr MP, Spinella PC, et al. The Dead Sea needs salt water... massively bleeding patients need whole blood: The evolution of blood product resuscitation. *Transfus Clin Biol* 2019;26:174-9.
- Yazer MH, Cap AP, Spinella PC. Raising the standards on whole blood. *J Trauma Acute Care Surg* 2018;84:S14-S7.
- Dishong D, Cap AP, Holcomb JB, et al. The rebirth of the cool: a narrative review of the clinical outcomes of cold stored low titer group O whole blood recipients compared to conventional component recipients in trauma. *Hematology* 2021;26:601-11.
- Gammon RR, Meena-Leist C, Al Mozain N, et al. Whole blood in civilian transfusion practice: A review of the literature. *Transfusion* 2023;63:1758-66.
- Ngatuvai M, Zagales I, Sauder M, et al. Outcomes of Transfusion With Whole Blood, Component Therapy, or Both in Adult Civilian Trauma Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Surg Res* 2023;287:193-201.
- Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, et al. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *Lancet* 2016;388:2825-36.
- McCullagh J, Cardigan R, Brunskill SJ, et al. Assessing the risks of haemolysis as an adverse reaction following the transfusion of ABO incompatible plasma-containing components - A scoping review. *Blood Rev* 2022;56:100989.
- Yazer MH, Seheult J, Kleinman S, et al. Who's afraid of incompatible plasma? A balanced approach to the safe transfusion of blood products containing ABO-incompatible plasma. *Transfusion* 2018;58:532-8.
- Seheult JN, Triulzi DJ, Alarcon LH, et al. Measurement of haemolysis markers following transfusion of uncrossmatched, low-titre, group O+ whole blood in civilian trauma patients: initial experience at a level 1 trauma centre. *Transfus Med* 2017;27:30-5.
- Seheult JN, Bahr M, Anto V, et al. Safety profile of uncrossmatched, cold-stored, low-titer, group O+ whole blood in civilian trauma patients. *Transfusion* 2018;58: 2280-8.
- Harrold IM, Seheult JN, Alarcon LH, et al. Hemolytic markers following the transfusion of uncrossmatched, cold-stored, low-titer, group O+ whole blood in civilian trauma patients. *Transfusion* 2020;60 Suppl 3:S24-S30.
- Yazer MH, Corcos A, J LS, et al. Receipt of at least 4 units of low titer group O whole blood with titer <100 does not lead to hemolysis in adult trauma patients. *Transfusion* 2022;62 Suppl 1:S72-S79.
- Morgan KM, Yazer MH, Triulzi DJ, et al. Safety profile of low-titer group O whole blood in pediatric patients with massive hemorrhage. *Transfusion* 2021;61 Suppl 1:S8-S14.
- Abou Khalil E, Gaines BA, Morgan KM, et al. Receipt of low titer group O whole blood does not lead to hemolysis in children weighing less than 20 kilograms. *Transfusion* 2023;63 Suppl 3:S18-S25.
- Ruby KN, Dzik WH, Collins JJ, et al. Emergency transfusion with whole blood versus packed red blood cells: A study of 1400 patients. *Transfusion* 2023;63:745-54.
- Isaak EJ, Tchorz KM, Lang N, et al. Challenging dogma: group A donors as "universal plasma" donors in massive transfusion protocols. *Immunohematology / American Red Cross* 2011;27:61-5.
- AABB Technical Manual: AABB Press, 2020.
- Yazer MH, Spinella PC, Anto V, et al. Survey of group A plasma and low-titer group O whole blood use in trauma resuscitation at adult civilian level 1 trauma centers in the US. *Transfusion* 2021;61:1757-63.
- Daniels G. *Human Blood Groups*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd., 2002.
- Dunbar NM, Yazer MH, Biomedical Excellence for Safer Transfusion C, et al. Safety of the use of group A plasma in trauma: the STAT study. *Transfusion* 2017;57:1879-84.
- Seheult JN, Dunbar NM, Hess JR, et al. Transfusion of blood components containing ABO-incompatible plasma does not lead to higher mortality in civilian trauma patients. *Transfusion* 2020;60:2517-28.
- Donohue JK, Sperry JL, Spinella PC, et al. Incompatible plasma transfusion is not associated with increased mortality in civilian trauma patients. *Hematology* 2023;28:2250647.
- Boisen ML, Collins RA, Yazer MH, et al. Pretransfusion testing and transfusion of uncrossmatched erythrocytes. *Anesthesiology* 2015;122:191-5.
- Goodell PP, Uhl L, Mohammed M, et al. Risk of hemolytic transfusion reactions following emergency-release RBC transfusion. *American journal of clinical pathology* 2010;134:202-6.

Inteligencia artificial: aplicación a la investigación en ciencias de la salud

Plaza-Campillo J. J.¹

Sanid. mil. 2024; 80 (2): 80-84, ISSN: 1887-8571

RESUMEN

La inteligencia artificial (IA), centrada en sistemas capaces de emular tareas humanas complejas, ha experimentado un auge notable con la apertura de plataformas como ChatGPT. Sin embargo, estos modelos, especializados en generación de texto, carecen de entrenamiento específico para la investigación científica, lo que puede comprometer su fiabilidad y capacidad para ser útiles en la labor investigadora.

Se exploran estrategias clave para optimizar la interacción con la IA, subrayando la importancia de los *prompts*. Además, se presentan herramientas específicamente diseñadas para la investigación científica.

Se abordan, además, consideraciones éticas y de privacidad al utilizar la IA, subrayando que estas herramientas no reemplazan métodos tradicionales, sino que complementan la labor investigadora. Por último, se destaca el papel de la IA en análisis de datos, escritura asistida y gestión de documentos, subrayando la necesidad de aprender a aprovechar estas tecnologías emergentes para mejorar la eficiencia en la investigación científica.

PALABRAS CLAVE: Inteligencia artificial, Investigación científica, *Prompt*.

Artificial intelligence: health sciences research application

SUMMARY

Artificial intelligence (AI), focused on systems capable of emulating complex human tasks, has experienced a notable boom with the opening of platforms such as ChatGPT. However, these models, specialized in text generation, lack specific training for scientific research, which can compromise their reliability and ability to be truly useful in research work.

Key strategies to optimize interaction with AI are explored, highlighting the importance of prompts. In addition, tools specifically designed for scientific research are presented.

Ethical and privacy considerations when using AI are also addressed, emphasizing that these tools do not replace traditional methods, but rather complement research work. Finally, the role of AI in data analysis, assisted writing and document management is highlighted, underlining the need to learn to take advantage of these emerging technologies to improve efficiency in scientific research.

KEYWORDS: Artificial intelligence, Scientific research, *Prompt*.

INTRODUCCIÓN

La inteligencia artificial (IA) es un campo de la informática que se enfoca en crear sistemas que puedan realizar tareas que normalmente requieren inteligencia humana, como el aprendizaje y el razonamiento. Estos sistemas pueden percibir su entorno, razonar sobre el conocimiento, procesar la información derivada de los datos y tomar decisiones para lograr un objetivo dado¹.

La forma más común de interactuar con la IA la encontramos en forma de *chatbots*, estos son aplicaciones en forma de chat con las que podemos mantener una conversación. La apertura pública, en noviembre de 2022, de ChatGPT (OpenAI)² ha democratizado el acceso a modelos de IA como GPT, que

significa Generative Pre-trained Transformer en inglés y se refiere a una tecnología de procesamiento de lenguaje natural, y ha impulsado su popularidad de forma exponencial. Con una interfaz bastante intuitiva, interactuar con la IA de OpenAI es tan sencillo como escribir un mensaje en el chat y esperar la respuesta.

Estas plataformas son simples interfaces para interactuar con modelos de IA. Estos modelos suponen tan solo un tipo de IA, conocida como modelos de lenguaje grandes (LLM por sus siglas en inglés), especializados en la generación de texto. A raíz de la explosión en el uso de estas plataformas, el desarrollo de nuevos modelos especializados en otras tareas (generación de imágenes, vídeos, sonido, etc.) ha sufrido un impulso muy importante.

El principal problema de estos modelos más genéricos es que no han sido entrenados específicamente para la investigación científica, pudiendo obtener en ciertas ocasiones respuestas no del todo fiables. Estos modelos se dice que alucinan³ e inventan parte de sus respuestas, además no son capaces de citar las fuentes de su información. Por este motivo han surgido todo un arsenal de herramientas entrenadas con artículos científicos y que cuidan mucho sus respuestas, intentando ser menos creativas y

¹ Capitán odontólogo. Servicio de Sanidad. USB A El Empeinado, Valladolid (España).

Dirección para correspondencia: Juan José Plaza Campillo. Base Militar El Empeinado. Ctra. de Cabezón s/n., 47155, Santovenia de Pisuerga, Valladolid (España). Correo electrónico: jplacam@mde.es

Recibido: 17 de abril de 2024

Aceptado: 24 de abril de 2024

DOI: 10.4321/S1887-85712024000200008

más literales, agregando, además, las fuentes de las que obtienen su respuesta.

El cómo interactuar con estos modelos es clave. Se conoce como *prompt* a la instrucción o pregunta que le hacemos al modelo, y en función de lo bueno o malo que sea, así será la respuesta que obtengamos. Numerosas investigaciones han demostrado que si seguimos ciertas estrategias para interactuar con la IA los resultados que obtenemos son mejores^{4,6}.

Actualmente tenemos a nuestra disposición una miríada de plataformas que nos permiten utilizar la IA en nuestro día a día. Es tal el número de opciones disponibles, que no es fácil encontrar herramientas pensadas en concreto para ayudarnos en nuestra labor investigadora. Por ello, en el presente artículo se exponen unas cuantas de estas aplicaciones.

CONSIDERACIONES QUE TENER EN CUENTA CON EL USO DE LA IA

Es importante tener en cuenta que cuando empleamos sistemas de IA, estos no sustituyen a metodologías tradicionales, como, por ejemplo, la que empleamos en una revisión sistemática. A los sistemas de IA, se les debe considerar herramientas de ayuda y apoyo.

La privacidad se podría considerar el condicionante más importante para su uso y es el motivo por el que muchas empresas prohíben el uso de estas herramientas. Cuando nos comunicamos con las IA, la información que proporcionamos es susceptible de ser leída y revisada por humanos, por lo que no es conveniente utilizarlas con información sensible.

Además, han surgido dudas éticas en cuanto a derechos de autor de la información con la que han sido entrenados los modelos y, por tanto, las respuestas que generan. Otro condicionante ético podría ser, qué hacer cuando surgen problemas por decisiones importantes tomadas en base a la información que proporciona una IA, o si sus respuestas están sesgadas, entre otros. Pero esto es algo que excede el propósito del presente artículo.

APLICACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD

Aparte de los usos clásicos en áreas como la ayuda en el diagnóstico médico por imagen, la IA puede ser de gran ayuda como herramienta de apoyo en la investigación en ciencias de la salud. Es imposible abarcar en un solo artículo todo lo que ofrecen estas herramientas, por lo que nos centraremos en mostrar lo más relevante que nos ayude en las diferentes fases de la investigación. Además, estas herramientas están en constante evolución e incorporan nuevas características constantemente. La recomendación es jugar con estas utilidades y probarlas a fondo para conocer todo lo que ofrecen.

Chatbots

En esta categoría podemos incluir en primer lugar a los modelos genéricos, entrenados con ingentes cantidades de datos de los

ámbitos más diversos del conocimiento. En general pertenecen al grupo de IA generativas, esto quiere decir que el contenido que generan es original, aunque este aspecto sea algo controvertido.

A la hora de interactuar con ellas, es conveniente seguir una serie de estrategias que permitan obtener los mejores resultados. Esto es importante porque muchos usuarios cesan en su uso cuando no obtienen los resultados esperados, aunque normalmente el fallo está en el propio usuario. Como cualquier herramienta, su uso tiene una curva de aprendizaje y hay que habituarse para sacar el máximo partido de ella. En este sentido, existen plataformas de aprendizaje que ayudan a entender mejor cómo funcionan, por mencionar un par de ejemplos: Deep Learning AI⁷ y Learn Prompting⁸.

En general, entre las estrategias a seguir para generar un buen *prompt* e interactuar con estos modelos se podrían citar las siguientes⁴⁻⁶: asignar un rol al modelo, darle ejemplos de lo que queremos, correcta estructura del *prompt*, o generar un contexto previo con preguntas simples. Se trata de encaminar al modelo al área de conocimiento que nos interesa que utilice, dentro de su mapa mental, ya que son modelos genéricos y no están especializados en un área en concreto.

En general, estos modelos nos van a ayudar a traducir textos, resumir artículos, generar nuevo contenido, responder a dudas que tengamos e incluso analizar el contenido de documentos, obteniendo tablas resumen con datos extraídos del documento, por citar algunos posibles usos.

Por mencionar las plataformas más conocidas en este campo: ChatGPT de OpenAI⁹, Google Gemini¹⁰, Microsoft Copilot¹¹ y Claude 2 de Anthropic¹².

REVISIÓN DE LA LITERATURA

Cuando queremos obtener información sobre un campo concreto que no conocemos lo suficiente o necesitamos fuentes fiables con las que empezar a consultar literatura, muchas veces no es fácil saber por dónde empezar. Las plataformas tradicionales como PubMed o Scopus realizan una búsqueda por palabras clave basada en descriptores de salud¹³ o términos MeSH¹⁴. Esto implica que a veces los resultados son bastante pobres o la búsqueda es difícil de realizar. Además, cuando muestran la información no aportan gran valor, ya que se ciñen a mostrar el título de los artículos, el nombre de los autores y otros datos editoriales. Por otro lado, los *chatbots* no son buenos en este campo ya que no son capaces de citar sus fuentes.

En este punto acuden en nuestra ayuda la mayor parte de las herramientas que vamos a citar a continuación. Inciteful¹⁵, Scispace¹⁶, Scite¹⁷, Elicit¹⁸, Consensus¹⁹, EvidenceHunt²⁰ o ResearchRabbit²¹ proponen una nueva forma de buscar literatura, entienden lo que queremos buscar y no necesitamos una búsqueda basada en palabras clave, sino que pueden realizar un análisis bibliométrico de uno o varios artículos, un análisis semántico de la pregunta que planteemos, etc. Entre otras características, estas herramientas van a ofrecer las citas de las fuentes que utilizan en su respuesta. Además, tienden a ser más literales, a veces con frases sacadas de los propios artículos, ya que han sido entrenadas con literatura científica y son menos creativas. En definitiva, empezamos a ver las primeras diferencias con los *chatbots* anteriores.

Inciteful dispone de dos herramientas, la herramienta Paper Discovery realiza un análisis bibliométrico y crea una red de artículos a partir de las citas del artículo o artículos que le indiquemos, para ello utiliza algoritmos de análisis de redes para analizar la red de conexiones entre los artículos y detecta el campo de estudio. Cuando realiza su análisis nos muestra unas pequeñas estadísticas generales, un gráfico de conexiones con otros artículos y, lo más interesante, varias tablas. La primera de las tablas muestra artículos ordenados por similitud, la segunda muestra los artículos más importantes en el campo de estudio, una tercera tabla muestra los artículos de revisión que existen sobre el tema, una cuarta tabla muestra los artículos recientes del top cien de autores más relevantes y la quinta tabla muestra los artículos más recientes sobre el tema. Además, tiene una sección que muestra una serie de tablas con datos interesantes relacionados con la red creada anteriormente, donde tenemos información acerca de autores con trabajos similares, instituciones académicas y científicas y revistas científicas de impacto que tratan sobre el tema.

Scispace es una plataforma que ofrece múltiples herramientas en un solo lugar. La interfaz es bastante sencilla, en la figura 1 podemos observar que se divide en pestañas. La primera es para revisión de literatura, conforme escribamos nos va a proponer preguntas sobre el tema en cuestión que nos ayuden a explorar este campo de conocimiento de forma rápida y tener unos cuantos artículos para empezar nuestra investigación.

Scite, por su parte, tiene un potente buscador de literatura, con multitud de filtros y opciones de búsqueda. Pero al mostrar los resultados, y cuando accedemos a un artículo, en cambio, se enfoca más en cómo se citan los artículos entre sí. Su modelo de IA analiza e interpreta cómo es citado el artículo desde un punto de vista de si los artículos que citan al estudio encontrado apoyan las ideas o resultados obtenidos, si solo lo mencionan o si, por el contrario, obtienen resultados opuestos. Indica la parte del texto donde aparece la cita, tiene filtros para ver los artículos clasificados en cada categoría y también permite visualizar un grafo con la red de artículos. El grafo muestra la dirección de la cita, si es de apoyo, de mención o de contraste.

De nuevo, Scite tiene a Assistant, un *chatbot* como herramienta que mostramos en la siguiente figura. A diferencia del anterior de Scispace, este no puede hablar con los PDFs pero es muy potente y cita muy bien sus fuentes de información. Cuando elabora una respuesta a una pregunta que le planteemos muestra diferentes formulaciones que hace de la pregunta y conceptos relacionados sobre los que indaga, y muestra los artículos utilizados en su respuesta. Esto ya nos permite encontrar artículos científicos relacionados con el tema que nos inte-

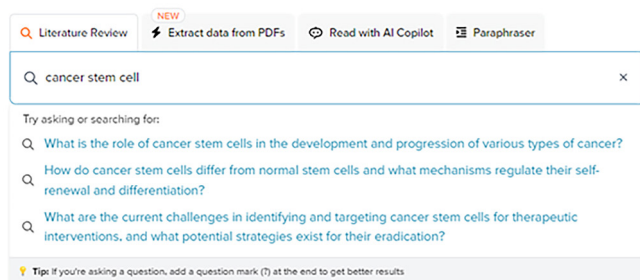


Figura 1. Caja de texto de búsqueda de literatura en Scispace.

resa, y todo a partir de un concepto o pregunta que le hagamos. Lamentablemente, es de las pocas herramientas en las que la versión gratuita es muy limitada, sin embargo, ofrece acceso institucional, por ejemplo, a través de universidades.

Consensus es parecida a las anteriores. También dispone de un potente buscador, pero, destaca a la hora de mostrar los resultados. Por un lado, si se le plantea una pregunta con respuesta binaria elabora un resumen que nos indica qué porcentaje de apoyo encuentra en la literatura hacia un lado o hacia el otro. Por otro lado, en lugar de mostrar el resumen del artículo, lo que muestra es la idea principal que el modelo de IA extrae de este. Además, visualmente utiliza etiquetas que hacen que la navegación por los resultados sea muy intuitiva y agradable.

EvidenceHunt es muy útil para literatura indexada en PubMed. Su modelo de IA está entrenado con los resúmenes de esta base de datos, ofrece un *chatbot* y un buscador muy potente y versátil por los numerosos filtros que presenta. Pero lo más destacable de esta plataforma es cómo muestra los resultados. Esta plataforma realiza un análisis y muestra un resumen PICO²² de cada artículo.

Finalmente, ResearchRabbit por su parte propone una forma alternativa de explorar la literatura. Cuando introducimos un artículo o referencia, nos permite navegar por las conexiones entre las referencias del artículo, entre autores, trabajos similares, etc. Todo en forma de grafo con vértices y aristas.

Como ha podido observar el lector, estas herramientas suponen un cambio en el paradigma con respecto a cómo se ha buscado literatura tradicionalmente, sobre todo en las fases iniciales del proceso de investigación científica, cuando queremos conocer mejor el estado del arte y campo de investigación.

ANÁLISIS DE DATOS

Hemos visto cómo plataformas como Scispace permiten hablar con nuestros PDFs y pedirle que nos expliquen gráficos o tablas que no entendamos del todo. En este apartado se pretende destacar que las capacidades de los modelos como GPT-4 van mucho más allá. Para poder interactuar con GPT-4 tenemos dos opciones, una es Copilot de Microsoft y la otra es la versión de pago de ChatGPT.

Estos *chatbots* permiten subir un archivo tipo Excel o CSV, ambos muy utilizados para nuestras bases de datos, y simplemente se trata de ir dando instrucciones al modelo. Este nos va a permitir hallar relaciones entre nuestras variables, realizar análi-

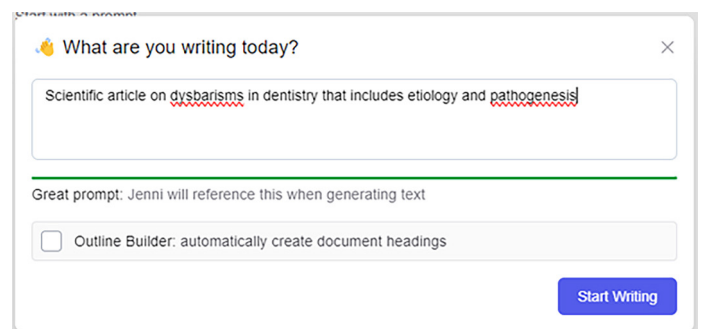


Figura 2. Ventana de inicio para empezar a escribir en la plataforma Jenni.

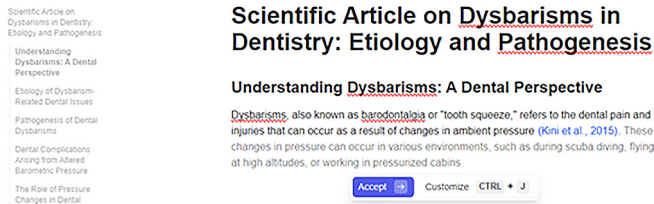


Figura 3. Editor de texto de Jenni. A la izquierda se aprecian los encabezados que ha generado para el documento. En la parte principal, podemos ver lo que ha escrito y hemos aceptado, junto con una referencia sugerida y en un tono más grisáceo una nueva sugerencia.

sis exploratorios con los datos, mostrar gráficos de distintos tipos y realizar casi cualesquiera análisis estadísticos, como podríamos hacer con Stata²³, SPSS²⁴ o R²⁵ por citar algunos ejemplos.

Como ya se explicó, aquí juega un papel muy importante nuestra capacidad de elaborar *prompts* de calidad. En este sentido, merecen mención especial los modelos GPTs personalizados que permite utilizar o crear la versión de pago de ChatGPT. Con ellos podemos crear un ChatGPT personalizado que sepa de antemano lo que pretendemos hacer con los archivos que le subamos, ahorrando de esta forma muchas de las instrucciones previas que solemos utilizar para ir generando un contexto. De este modo, el modelo ya sabrá qué hacer con los datos que contenga el archivo con la base de datos y empezará a trabajar de forma autónoma.

AYUDA EN LA ESCRITURA

Es muy frecuente el bloqueo ante el papel en blanco, a veces es complicado plasmar sobre el papel todas las ideas que tenemos en la cabeza. Para ello, Jenni²⁶ es una herramienta muy poderosa. Su interfaz minimalista y aparentemente sencilla esconde unas capacidades asombrosas.

Lo primero que aparece cuando abres la aplicación web es un cuadro de texto en el que le indicas sobre qué quieres escribir, de nuevo resaltar la importancia de un buen *prompt*, y cuando aceptas la IA hace su magia. En las siguientes figuras 2 y 3 mostramos un ejemplo simple pero ilustrativo. Introducimos un *prompt* sencillo, la propia herramienta nos dice cómo de bueno es, recuerda a cuando creamos una contraseña y nos dicen cómo de fuerte es. Aparte, tenemos la opción de marcar si queremos que genere también los encabezados o apartados del documento. Acto seguido, comienza a escribir. Entonces, podemos aceptar lo que nos sugiere o podemos escribir nosotros. La plataforma va entendiendo lo escrito, propone nuevo texto, añade citas bibliográficas (para ello está conectado con la herramienta de Scite) y sugerencias de mejoras en la escritura usando la herramienta Grammarly²⁷.

Además, Jenni permite escribir en varios idiomas y utilizar distintos estilos para las citas bibliográficas.

Los *chatbots* también nos van a facilitar mucho la escritura. Pueden imitar nuestro propio estilo escribiendo, podemos utilizar distintos tonos de escritura, parafrasear, reescribir, traducir y otras acciones. Cabe destacar la posibilidad que nos ofrecen para escribir en otros idiomas no nativos, como si lo fuéramos.

La mejor estrategia para ello es pedir que reescriban nuestro texto en lugar de pedir una traducción.

TRABAJAR CON DOCUMENTOS PROPIOS

Una vez que tenemos unos cuantos artículos con los que trabajar podemos apoyarnos en estas herramientas de IA para sacar más partido de la información y ser más eficientes. Ya hemos visto que Scispace permite hablar con los PDF, pero plataformas como ChatDoc²⁸ van un paso más allá. Esta plataforma permite crear bibliotecas con artículos subidos por nosotros o mediante enlaces y hablar con todos los archivos a la vez, sugiere preguntas, muestra un resumen del artículo, cita el documento del que saca la respuesta, señala la página y párrafo, y hasta explica gráficos y tablas. Además, tiene un sistema de reconocimiento de caracteres muy potente, lo que le permite trabajar con documentos más antiguos, donde el texto es una imagen.

DETECCIÓN DE USO DE IA Y PLAGIO

El uso de la IA para la elaboración de artículos científicos es controvertido, ha dado lugar a la retirada de numerosas publicaciones y ha obligado a las grandes editoriales a actualizar sus normativas y guías de publicación²⁹. Los autores debemos ser responsables del uso que hacemos de estas herramientas.

Es evidente que si la IA permite generar contenido debe existir alguna herramienta que nos permita detectarlo. Tal es el caso de herramientas como la que ofrece Scispace. Además de Copyleaks³⁰, Turnitin³¹ y otras plataformas, además de detectar el uso de IA pueden detectar el plagio. Las grandes editoriales de las publicaciones científicas más importantes no prohíben expresamente el uso de la IA, pero en su mayoría sí que piden que se declare si se han usado, cuál de ellas y para qué²⁹.

CONCLUSIONES

Se han presentado un conjunto de plataformas de IA muy limitado, existen miles en internet, pero son herramientas con las que hemos trabajado y tienen una calidad suficiente como para que merezca la pena el esfuerzo de probarlas.

La IA no va a hacer, todavía, el trabajo de investigación por nosotros, pero puede suponer una ayuda de valor incalculable, sobre todo en las fases más laboriosas y repetitivas. Es muy importante destacar que en ningún caso sustituyen metodologías de investigación ya establecidas, son solo herramientas de apoyo. Está ahí disponible para cuando la necesitemos y nosotros somos los responsables últimos del uso que le demos.

La IA ya es una realidad, es omnipresente en productos y servicios de la más diversa índole. Debemos aprovecharla para nuestra labor investigadora, es evidente que impedir su uso o dificultarlo no tiene fundamento, estaríamos en desventaja con respecto a investigadores del resto del mundo. Como cualquier otra herramienta es necesario dedicar tiempo en aprender a usarla en nuestro beneficio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Qué es la Inteligencia Artificial [Internet]. Disponible en: <https://planderecuperacion.gob.es/noticias/que-es-inteligencia-artificial-ia-prtr>
2. Introducing ChatGPT [Internet]. Disponible en: <https://openai.com/blog/chatgpt>
3. What are AI hallucinations? [Internet]. Google Cloud. Disponible en: <https://cloud.google.com/discover/what-are-ai-hallucinations>
4. White J, Fu Q, Hays S, Sandborn M, Olea C, Gilbert H, et al. A Prompt Pattern Catalog to Enhance Prompt Engineering with ChatGPT. ArXiv. 2023;2302.11382.
5. Logan IV R, Balazevic I, Wallace E, Petroni F, Singh S, Riedel S. Cutting Down on Prompts and Parameters: Simple Few-Shot Learning with Language Models. In: Findings of the Association for Computational Linguistics: ACL 2022; p. 2824–2835, Dublin, Ireland. Association for Computational Linguistics.
6. Shanahan M, McDonell K, Reynolds L. Role play with large language models. Nature. 2023;623(7987):493–498.
7. DeepLearningAI [Internet]. Disponible en: <https://www.deeplearning.ai/>
8. Learn Prompting: Your Guide to Communicating with AI [Internet]. Disponible en: <https://learnprompting.org/docs/intro>
9. ChatGPT [Internet]. Disponible en: <https://chat.openai.com>
10. Gemini - Habla para dar rienda suelta a tus ideas [Internet]. Gemini. Disponible en: <https://gemini.google.com>
11. Microsoft Copilot: complemento de IA para todos los días [Internet]. Microsoft Copilot. Disponible en: <https://ceto.westus2.binguxlivesite.net/>
12. Claude 2 [Internet]. Disponible en: <https://www.anthropic.com/news/claude-2>
13. Biblioteca Virtual de Salud & BIREME - OPS - OMS. DeCS – Descriptores en Ciencias de la Salud [Internet]. Disponible en: <https://decs.bvsalud.org/es/>
14. Home - MeSH - NCBI [Internet]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>
15. Using Citations to Explore Academic Literature | Inciteful.xyz [Internet]. Disponible en: <https://inciteful.xyz/>
16. AI Chat for scientific PDFs | SciSpace [Internet]. Disponible en: <https://typeset.io/>
17. AI for Research | Scite [Internet]. Disponible en: <https://scite.ai>
18. Elicit - Analyze research papers at superhuman speed [Internet]. Disponible en: <https://elicit.com/>
19. Consensus: AI Search Engine for Research [Internet]. Disponible en: <https://consensus.app/search/>
20. Evidence Hunt [Internet]. Disponible en: <https://evidencehunt.com/>
21. ResearchRabbit [Internet]. Disponible en: <https://www.researchrabbit.ai>
22. da Costa Santos CM, de Mattos Pimenta CA, Nobre MR. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. Rev Lat Am Enfermagem. 2007;15(3):508-11.
23. Statistical software for data science | Stata [Internet]. Disponible en: <https://www.stata.com/>
24. IBM SPSS Statistics [Internet]. Disponible en: <https://www.ibm.com/es-es/products/spss-statistics>
25. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. Disponible en: <https://www.r-project.org/>
26. Jenni AI [Internet]. Disponible en: <https://jenni.ai/>
27. Grammarly: Free AI Writing Assistance [Internet]. Disponible en: <https://www.grammarly.com/>
28. ChatDOC - AI Chat with PDF Documents [Internet]. Disponible en: <https://chatdoc.com/>
29. Machin-Mastromatteo JD. Implicaciones y políticas editoriales de la inteligencia artificial. Revista Estudios de la Información. 2023;1(2):123-133.
30. AI-Based Plagiarism & AI Content Detection [Internet]. Disponible en: <https://copyleaks.com/>
31. Turnitin [Internet]. Disponible en: <https://es.turnitin.com/>

Plaquetas frías y congeladas. Utilidad del Rotem para evaluar la formación del coágulo

Díaz-Valdés J. R.¹

Sanid. mil. 2024; 80 (2): 85-87, ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Desde los años cincuenta del siglo pasado se empieza a explorar la criopreservación de plaquetas, qué mecanismos emplear para desarrollarla de manera exitosa y qué potenciales daños se podrían producir, tanto en su membrana como en el receptor. Existe amplia experiencia de grupos civiles y militares que concluye que las plaquetas criopreservadas son seguras para el paciente y además muestran mayor efectividad en los pacientes con un sangrado que asocia trombocitopenia de consumo, ya que el inicio del coágulo se produce de manera precoz con una firmeza aceptable, sin aumentar la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa.

PALABRAS CLAVE: Plaquetas frías, Plaquetas congeladas.

Cold and frozen platelets. Rotem feasibility in order to evaluate clot formation

SUMMARY

Since the 1950s, platelet cryopreservation began to be explored, what mechanisms to use to develop it successfully and what potential damage could occur, both in their membrane and in the recipient. There is extensive experience from civil and military groups that concludes that cryopreserved platelets are safe for the patient and also show greater effectiveness in patients with bleeding that is associated with consumption thrombocytopenia since the onset of the clot occurs early with acceptable firmness, without increasing the incidence of venous thromboembolic disease.

KEYWORDS: Cold platelets, Frozen platelets.

INTRODUCCIÓN

Es conocido que la causa de más del 90 % de las bajas que se producen en combate es la hemorragia exanguinante¹. Cuatro de cada cinco de los pacientes potencialmente recuperables atendidos en los hospitales militares de vanguardia tienen un riesgo elevado de muerte por hemorragia exanguinante². La complejidad logística que supone desplegar plaquetas hasta zona de operaciones con el fin de establecer protocolos de transfusión masiva implementables cada vez más cerca de la primera línea de combate ha estimulado el interés de la sanidad militar española por formas de preservación alternativas³.

La forma habitual de almacenamiento de plaquetas es a temperatura ambiente, entre 20 y 24 °C, con agitación suave en estante oscilante, en los que se mantienen las plaquetas con una caducidad de cinco a siete días. Esto supone un absoluto problema logístico⁴.

Desde los años cincuenta ya se empieza a explorar la criopreservación de plaquetas, qué mecanismos emplear para desarrollarla de manera exitosa y qué potenciales daños se podrían producir, tanto en su membrana como en el receptor⁵.

Valery es, probablemente, quien más ha influido en el cambio de mentalidad sobre la conservación de plaquetas. Ya describió en 1974 la efectividad hemostática de las plaquetas congeladas. Más tarde, en 2005, modificaba su propia solución (el dime-til sulfóxido) en una publicación fundamental que continúa siendo la guía principal para que los bancos de sangre congelen plaquetas^{6,7}.

La guía europea de componentes sanguíneos reconoce la viabilidad de las plaquetas congeladas y además nos da unas directrices de conservación: si las plaquetas han sido congeladas a -80 °C en un frigorífico eléctrico podemos mantenerlas durante un año y se puede extender esa vida útil si se congelan a -150 °C, siendo necesario un congelador de nitrógeno líquido⁸. Existen sin embargo algunos trabajos, como los publicados por el grupo de Cancelas, que sugieren que tras cinco años de congelación a -80 °C persiste intacta la seguridad transfusional⁹.

Un trabajo español, escrito por cuatro directores de centros de transfusión regionales, hace un repaso sobre la bibliografía que existe sobre plaquetas convencionales congeladas y frías, analizando las diferencias *in vitro* que hay entre ellas: por supuesto hay una diferencia morfológica ya que la congelación provoca una pseudopodia, fragmentación de las plaquetas, un incremento del metabolismo glicolítico, un aumento de la degranulación y un aumento de la secreción de biomodificadores. Además, este proceso reduce la agregación plaquetar, la generación de trombina, el tiempo de formación del coágulo, hace descender ligeramente la firmeza del coágulo y aumenta las micropartículas derivadas¹⁰.

Existe amplia experiencia de grupos civiles y militares que concluye que las plaquetas criopreservadas son seguras para el

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

Dirección para correspondencia: José Rogelio Díaz Valdés. Servicio de Hematología. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Glorieta del Ejército s/n, 28047, Madrid, España. Correo electrónico: jr.diaz.valdes@gmail.com

Recibido: 17 de abril de 2024

Aceptado: 24 de abril de 2024

DOI: 10.4321/S1887-85712024000200009

paciente y además muestran mayor efectividad en los pacientes con un sangrado que asocia trombocitopenia de consumo ya que el inicio del coágulo se produce de manera precoz con una firmeza aceptable, sin aumentar la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa^{11,12}.

En cuanto a la transfusión profiláctica en pacientes con trombopenia de etiología oncohematológica, el aumento de los recuentos plaquetares es menos rentable con plaquetas congeladas, porque dicho proceso condiciona una menor vida media intravascular¹³.

EXPERIENCIA MILITAR

La experiencia militar con plaquetas congeladas desplegadas a zona de operaciones se circunscribe principalmente a tres países: Países Bajos, República Checa y España.

– Grupo holandés:

Ha capitalizado la experiencia de una base de datos recogida en su despliegue en Afganistán durante doce años. Han analizado la formación del coágulo con *test* visco elásticos y la cinética plaquetar con citometría de flujo llegando a conclusiones congruentes con lo publicado¹⁴.

– Grupo checo:

Es muy activo, con su investigador principal a la cabeza, el Dr. Bohonek. Han desplegado un laboratorio con banco de sangre a zona de operaciones con plaquetas congeladas. Él también utiliza *tests* viscolásticos, publicando que estas favorecen el acortamiento del tiempo hasta el inicio del coágulo con una firmeza relativamente reducida, pero buena^{11,15}.

– Grupo español:

Ha capitalizado la experiencia de una base de datos recogida en su despliegue en Afganistán, así como datos recogidos en el ámbito marítimo, publicando decenas de artículos y cristalizando en el diseño y validación de un protocolo para hemorragia masiva en zona de operaciones¹⁶.

A pesar de las abundantes publicaciones de los últimos años, la guía europea de componentes sanguíneos no se posiciona sobre las plaquetas frías. En el artículo antes mencionado se documentan sus cualidades *in vitro*. Su morfología se esférica, hay una reducción leve de la degranulación, se reduce la secreción de biomodificadores, se agrega más, genera más trombina, reduce el tiempo de formación del coágulo, la firmeza del coágulo permanece constante y la secreción de micropartículas está aumentada¹⁰.

Desde que el grupo de Andrew Cap en 2014 publicó un artículo en el que se observaba que las características metabólicas de las plaquetas conservadas a 4 °C durante veintidós días en estante estático las hacían más efectivas hemostáticamente reduciendo además el riesgo de contaminación bacteriológica¹⁷, se han publicado numerosos artículos que describen la contribución de las plaquetas frías mejorando la elasticidad del coágulo y sus beneficios en cuanto al paciente sangrante^{18,19}.

En cuanto a comparaciones directas entre distintos tipos de plaquetas, un artículo fundamental es el que publicó el grupo liderado por Pérez-Ferrer y Navarro-Suay, (2015) en el que se utilizó una muestra de pacientes con trombopenia por procesos hematológicos y oncológicos transfundiendo *in vitro* plaquetas congeladas y plaquetas convencionales concluyendo que el inicio del coágulo era menor con las plaquetas congeladas y además el tiempo de formación del coágulo también se reducía todo de manera muy significativa²⁰.

Ese estudio no sirvió de inspiración en el Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla para comparar *in vitro* por primera vez en la literatura los tres tipos de plaquetas sobre la misma muestra de sangre trombopenizada *in vitro* simulando un consumo por una hemorragia exanguinante. Se analizaron métodos convencionales y *test* viscoelásticos. Las conclusiones más importantes son que el tiempo hasta el inicio del coágulo era significativamente más corto con las plaquetas congeladas que con respecto a las plaquetas atemperadas y convencionales, que el tiempo de formación del coágulo era inferior de manera significativa en la muestra de plaquetas convencionales con respecto a las congeladas y era inferior en las congeladas con respecto a las atemperadas. Exploramos la elasticidad máxima del coágulo eliminando el factor fibrinógeno y era superior de manera significativa en las plaquetas frías con respecto a las plaquetas congeladas. En el medio militar, pero no solo en él, supondrían una alternativa válida de tratamiento para la baja con hemorra-



Figura 1. Hemocomponentes y hemoderivados empleados en el Role 2 español de Herat (Afganistán) en el año 2012. Se aprecia una unidad de plaquetas congeladas. Fuente propia.

gia exanguinante y aportaría ventajas logísticas al incrementar la caducidad de las plaquetas estándar de siete a veintiún días simplifica el procesamiento el transporte y por supuesto la reconstitución. Esta investigación nos valió el Premio Fidel Pagés en su edición del 2022 además de varias publicaciones en revistas y congresos de alto impacto^{21,22}.

CONCLUSIONES

Es importante recordar que la transfusión debe ser la primera opción de resucitación hemostática y debe iniciarse cuanto antes, en especial en el ámbito militar, donde la hemorragia exanguinante es la primera causa de muerte del combatiente y por lo tanto la sanidad operativa debe centrarse en combatirla con las mejores alternativas disponibles, exponiendo sus resultados en foros de alto nivel.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eastridge BJ, Mabry RL, Seguin P, Cantrell J, Tops T, Uribe P, et al. Death on the battlefield (2001–2011): Implications for the future of combat casualty care. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73(6):S431-7.
2. Martin M, Oh J, Currier H, Tai N, Beekley A, Eckert M, et al. An Analysis of In-Hospital Deaths at a Modern Combat Support Hospital. *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 2009;66(4):S51-61.
3. Kotwal RS, Howard JT, Orman JA, Tarpey BW, Bailey JA, Champion HR, et al. The Effect of a Golden Hour Policy on the Morbidity and Mortality of Combat Casualties. *JAMA Surg.* 2016;151(1):15.
4. Storch EK, Custer BS, Jacobs MR, Menitove JE, Mintz PD. Review of current transfusion therapy and blood banking practices. *Blood Rev.* 2019;38:100593.
5. Klein E, Toch R, Farber S, Freeman G, Fiorentino R. Hemostasis in thrombocytopenic bleeding following infusion of stored, frozen platelets. *Blood.* 1956;11(8):693-9.
6. Valeri CR. Hemostatic Effectiveness of Liquid-Preserved and Previously Frozen Human Platelets. *N Engl J Med.* 1974;290(7):353-8.
7. Valeri CR, Ragno G, Khuri S. Freezing human platelets with 6 percent dimethyl sulfoxide with removal of the supernatant solution before freezing and storage at -80°C without postthaw processing. *Transfusion (Paris).* 2005;45(12):1890-8.
8. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components: Council of Europe. Disponible en: <https://www.edqm.eu/en/blood-guide>.
9. Hegde S, Akbar H, Zheng Y, Cancelas JA. Towards increasing shelf life and haemostatic potency of stored platelet concentrates: *Curr Opin Hematol.* 2018;25(6):500-8.
10. Jimenez-Marco T, Castrillo A, Hierro-Riu F, Vicente V, Rivera J. Frozen and cold-stored platelets: reconsidered platelet products. *Platelets.* 2022;33(1):27-34.
11. Bohonek M, Kutac D, Landova L, Koranova M, Sladkova E, Staskova E, et al. The use of cryopreserved platelets in the treatment of polytraumatic patients and patients with massive bleeding. *Transfusion (Paris).* 2019;59(S2):1474-8.
12. Slichter SJ, Dumont LJ, Cancelas JA, Jones M, Gernsheimer TB, Szczepiorkowski ZM, et al. Safety and efficacy of cryopreserved platelets in bleeding patients with thrombocytopenia. *Transfusion (Paris).* 2018;58(9):2129-38.
13. Slichter SJ, Jones M, Ransom J, Gettinger I, Jones MK, Christoffel T, et al. Review of In Vivo Studies of Dimethyl Sulfoxide Cryopreserved Platelets. *Transfus Med Rev.* 2014;28(4):212-25.
14. Badloe J. The Netherlands experience with -80°C Red Cells, Plasma and Platelets in Combat Casualty Care. *Int Rev Armed Forces.* 2014;87(4):5-11.
15. Bohoněk M. Cryopreservation of Platelets: Advances and Current Practice. En: Bozkurt Y, editor. *Cryopreservation Biotechnology in Biomedical and Biological Sciences [Internet]. IntechOpen; 2018.* Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/cryopreservation-biotechnology-in-biomedical-and-biological-sciences/cryopreservation-of-platelets-advances-and-current-practice>
16. Navarro-Suay R, García-Cañas R, López-Soberón E, Rodríguez-Moro C, Castillejo-Pérez S, Tamburri-Bariáin R, Hernández-Abadía-de-Barbará A. Ten years, ten changes. Spanish medical corps experience during a decade (2005-2015) in Afghanistan. *Int Rev Armed Forces.* 2017;90(3):39-57.
17. Reddoch KM, Pidcoke HF, Montgomery RK, Fedyk CG, Aden JK, Ramasubramanian AK, et al. Hemostatic Function of Apheresis Platelets Stored at 4°C and 22°C. *Shock.* 2014;41(Supplement 1):54-61.
18. Apolseth TO, Doyle B, Evans R, George C, Humbrecht C, Klei T, et al. Current transfusion practice and need for new blood products to ensure blood supply for patients with major hemorrhage in Europe. *Transfusion.* 2023;63 Suppl 3:S105-S111.
19. Nash J, Davies A, Saunders CV, George CE, Williams JO, James PE. Quantitative increases of extracellular vesicles in prolonged cold storage of platelets increases the potential to enhance fibrin clot formation. *Transfus Med.* 2023;33(6):467-77.
20. Pérez-Ferrer A, Navarro-Suay R, Viejo-Llorente A, Alcaide-Martín MJ, de Vicente-Sánchez J, Butta N, et al. In vitro thromboelastometric evaluation of the efficacy of frozen platelet transfusion. *Thromb Res.* 2015;136(2):348-53.
21. Diaz-Valdes JR, Navarro-Suay R. Evaluación in vitro de la eficacia de plaquetas convencionales, atemperadas y congeladas. Posible empleo en el medio militar. *Sanid Mil* 2022;78(4):216-228.
22. 2022 Oral Abstract Presentation Schedule. *Transfusion.* 2022;62 Suppl 2:1A-274A.

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 presu- mía 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/>

Historia de la transfusión. Participación de la medicina militar española

Navarro-Suay R.¹

Sanid. mil. 2024; 80 (2): 93-98, ISSN: 1887-8571

RESUMEN

La sanidad militar española ha jugado un importante papel en el desarrollo de la hemoterapia en nuestro país. El objetivo de este trabajo es resumir la evolución de esta especialidad a lo largo de los conflictos del siglo XX y XXI. Durante la guerra civil española, Durán en el bando republicano y Elósegui en el nacional, fueron los principales protagonistas de la medicina transfusional. En la Segunda Guerra Mundial, la sanidad militar tuvo que adecuarse a las directrices germanas iniciándose la transfusión en las instalaciones quirúrgicas del frente. A lo largo del conflicto de Ifni-Sáhara se transfundió sangre completa y plasma a los heridos, siendo insuficiente el apoyo durante la batalla de Edchera. La participación de la sanidad militar española en la guerra de Vietnam fue anecdótica, pero suficiente para comprobar que el apoyo hemoterápico recayó en las fuerzas armadas estadounidenses y de forma ocasional se transfundió sangre completa a los heridos. Hubo un apoyo español a Argentina de forma puntual en la guerra de las Malvinas ya que se enviaron sesenta unidades de sangre en frascos de vidrio al país sudamericano. A lo largo del conflicto de los Balcanes, la sanidad militar española recibía de forma semanal un envío de hemocomponentes que se donaban a hospitales civiles si no se habían empleado en bajas atendidas por médicos españoles. El empleo de hemoderivados en la guerra de Irak fue anecdótico, sin embargo, esta situación cambió durante la guerra de Afganistán. El aislamiento inherente al medio naval genera importantes problemas logísticos que se deben resolver. Finalmente, la actividad científica generada en el campo de la hemoterapia militar española ha tenido su repercusión a nivel nacional, impulsando la creación de esta especialidad y del servicio en el medio militar.

PALABRAS CLAVE: Transfusión, Historia, Medicina militar, España.

Transfusion history. Spanish military medicine participation

SUMMARY

Spanish military medicine Corp has played an important role in the development of hemotherapy in Spain. The objective of this paper is to summarize the evolution of this medical specialty throughout 20th and 21st centuries conflicts. During the Spanish civil war, Durán on the Republican side and Elósegui on the National side, were the main protagonists of transfusion medicine. In the Second World War, military healthcare had to adapt to German guidelines, beginning transfusion in surgical facilities on the front. Throughout the Ifni-Sahara conflict, whole blood and plasma were transfused to the casualties, with support being insufficient during Edchera battle. The participation of Spanish military health in the Vietnam War was anecdotal, but sufficient to prove that hemotherapy support fell to the American armed forces and occasionally whole blood was transfused to the wounded. There was specific Spanish support for Argentina in the Falklands War as sixty units of blood were sent in glass vials to the South American country. Throughout the Balkan conflict, Spanish military healthcare received a weekly shipment of blood components that were usually donated to civilian hospitals if they had not been used for casualties treated by Spanish doctors. Blood products employ in the Iraq war was anecdotal, however, this situation changed during the Afghanistan war. The isolation inherent to the naval environment generates important logistical problems that must be resolved. Finally, the scientific activity generated in the field of Spanish military hemotherapy has had its impact at the national level, promoting the creation of this medical specialty and service in the military environment.

KEYWORDS: Transfusion, History, Military medicine, Spain.

INTRODUCCIÓN

La sanidad militar española ha jugado un importante papel en el desarrollo de la hemoterapia en nuestro país y, en ocasio-

nes, ha influido en la logística sanitaria y en el tratamiento de bajas en naciones aliadas.

El objetivo de este trabajo es resumir la evolución de esta especialidad a lo largo de los conflictos en los que las Fuerzas Armadas españolas han participado.

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

Dirección para correspondencia: Ricardo Navarro Suay. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Glorieta del Ejército s/n, 28047, Madrid, España. Correo electrónico: rnavsua@fn.mde.es

Recibido: 17 de abril de 2024

Aceptado: 24 de abril de 2024

DOI: 10.4321/S1887-85712024000200011

GUERRA CIVIL ESPAÑOLA (1936-1939)

Uno de los aportes científicos que más han trascendido en la historia de la medicina fue el avance de la hemoterapia y transfusión de hemocomponentes generados durante la guerra civil española¹⁻³. Durán en el bando republicano y Elósegui en

el nacional, fueron los principales protagonistas en esta área. La participación de médicos de otras nacionalidades integrados en ambos bandos, también generaron adelantos en el tratamiento con hemoderivados^{4,5}.

Frederic Durán Jordá centralizó los servicios hemoterápicos en Barcelona, estableció la primera unidad móvil de transfusión, promocionó la donación, diseñó el sistema de vacío para evitar la contaminación de la sangre, estableció un periodo ventana de tres semanas para minimizar la transmisión de enfermedades entre el donante y receptor y defendió la postura de no transfundir sangre procedente de cadáveres, tal y como aconsejaba el médico ruso Yurin. Al finalizar la contienda, fue nombrado consejero del sistema de transfusión británico durante la Segunda Guerra Mundial^{1,2}.

Carlos Elósegui Sarasola estableció bancos de sangre en Burgos, San Sebastián y Córdoba, promovió un sistema de donación con 30 000 voluntarios, defendió la conservación de las unidades de sangre durante dos semanas como eslabón trascendental para una red de distribución en todos los frentes. Enviaba las unidades empleando camiones y neveras. Asimismo, diseñó una bomba de transfusión y crea el Instituto español de Hematología y Hemoterapia^{2,6}.

SEGUNDA GUERRA MUNDIAL (1939-1945)

La división española de voluntarios, también denominada división azul, fue un contingente militar español de aproximadamente 45 000 efectivos desplegado en el frente del este del teatro europeo durante la Segunda Guerra Mundial. Debido a que se le consideró una unidad integrada en el Ejército alemán, la sanidad militar española tuvo que actuar bajo las directrices germanas⁷.

La transfusión se iniciaba en las instalaciones quirúrgicas del frente, junto con otros tratamientos salvadores de vida. Muchos de los médicos militares españoles habían atendido bajas en la guerra civil española y aprovecharon esta experiencia para comenzar la transfusión lo antes posible^{8,9}.

GUERRA IFNI-SAHARA (1957-1958)

El conflicto de Ifni-Sahara de 1957-1958 fue la última vez en la que España participó como fuerza beligerante en una guerra. Fue un conflicto colonial, limitado a unos meses de duración, pero con un elevado número de bajas por lo que la sanidad militar española jugó un papel importante.

Durante los combates, se transfundió sangre completa y plasma a los heridos. La cadena logística procedía de Las Palmas de Gran Canaria, aunque en ocasiones se hizo necesario la donación de compañeros y personal civil para atender a los heridos. Durante la batalla de Edchera, en las proximidades de El Aaiún, el apoyo hemoterápico resultó insuficiente debido al gran número de bajas generadas, por lo que se solicitó de forma urgente el envío de unidades sanguíneas desde Canarias empleando un avión del Ejército del Aire¹⁰.

GUERRA DE VIETNAM (1966-1971)

Tras la solicitud del gobierno estadounidense, España decidió enviar un equipo médico al delta del Mekong durante la guerra de Vietnam. En total, eran unas pocas decenas de sanitarios españoles los que fueron desplegados en este conflicto¹¹.

Varios testimonios recogen las formas de transfusión realizada en el hospital militar español. Gutiérrez describe que los hemocomponentes (sangre completa y plasma) procedían de la logística sanitaria estadounidense, en concreto del 3.º US Hospital Militar de Bangkok¹². El abastecimiento era semanal y se empleaban para ello medios aéreos. En caso de necesidad, los españoles donaban su propia sangre. Este hecho lo constatan varios autores.

Ansón detalla que un oficial médico español había donado su sangre para un niño al que hubo que amputar ambas piernas y el paciente «pedía luego más, pues creía que con la sangre del español le crecerían otra vez los miembros perdidos»¹³. Un médico estadounidense describió la transfusión de sangre procedente de un militar español¹⁴⁻¹⁶:

«[...] parece increíble, pero yo vi con mis propios ojos cómo el médico militar español insertó un tubo de transfusión en su propia vena, mientras seguía operando a una mujer vietnamita que padecía un grave tumor. La mujer sigue viviendo hoy y se encuentra bien. Pero lo que más me impresionó fue la sencillez con la que el español realizó su acto. Fue como si bebiera un vaso de agua[...].»

GUERRA DE MALVINAS (1981)

La guerra de las Malvinas ha sido uno de los últimos conflictos que enfrentó a dos países occidentales (Argentina y Gran Bretaña) en un territorio insular en la zona austral.

Las fuerzas armadas argentinas no desplegaron ningún hematólogo en zona de operaciones, recayendo el control de los hemoderivados en los analistas clínicos. El hospital militar ubicado en las islas Malvinas contaba con 556 unidades de sangre disponibles. De ellas se emplearon 418. Hubo poca necesidad de enviar sangre desde Argentina. Asimismo se envió plasma liofilizado y albúmina humana¹⁷.

Por parte británica, el buque SS Uganda y el MV queen Elisabeth 2, contaron con la mayor reserva de productos hemoderivados, en concreto con 792 unidades de sangre por barco. Sumando todas las fuentes de aprovisionamiento, los británicos dispusieron para esta guerra de 3262 unidades, de las que se emplearon 605. Este hecho pudo deberse a que el número de bajas estimadas fuese superior al real, a que la caducidad impidiese su empleo y que su almacenaje en lugares no adecuados no permitiese el uso. Se instó a los prisioneros argentinos a donar sangre, que se empleó exclusivamente en el tratamiento de las bajas argentinas realizados por médicos militares británicos¹⁸.

Hubo un apoyo español a Argentina de forma puntual ya que se enviaron sesenta unidades de sangre en frascos de vidrio al país sudamericano, con la leyenda «Sangre española para nuestros hermanos argentinos»¹⁹.

GUERRA DE LOS BALKANES (1992-1997)

El conflicto de los Balcanes supuso el bautismo de fuego para los equipos quirúrgicos del Ejército de Tierra a lo largo de los años novena del siglo pasado. En Bosnia-Herzegovina, el apoyo hemoterápico desde España tenía una periodicidad semanal empleándose neveras portátiles. Como ejemplo, durante un despliegue de cuatro meses de un escalón médico del Ejército de Tierra (EMAT), se realizaron diecinueve envíos transportando un total de 180 unidades de concentrado de hematíes (131 O+, 18 O-, 81 A+), muchas de las cuales fueron donadas al final de su periodo de caducidad a los hospitales civiles^{20,21}.

Durante la operación Amanecer en Albania, el equipo quirúrgico del EMAT estableció una reserva mínima de treinta unidades de concentrados de hematíes. En el despliegue inicial de tropas desde España, se contaba con veinte unidades de concentrado de hematíes (10 O- y 10 O+). Una vez establecida la fuerza, el grupo táctico recibía diez unidades semanales en neveras aprovechando la estafeta militar. En continentes similares a los empleados durante el transporte, se mantenían los hemocomponentes refrigerados gracias al empleo de los grupos electrolíticos. En total se dispuso de 99 unidades de concentrados de hematíes (23 O-, 49 O+ y 27 A+). Dado que no fue necesaria la transfusión de ninguna unidad, una vez obtenida la reserva establecida, se entregaban semanalmente diez unidades de concentrados de hematíes a un hospital civil, representando una inestimable aportación a dicho centro sanitario²².

GUERRA DE IRAK (2002-2004)

España participó en la guerra de Irak con dos unidades sanitarias diferenciadas. Por un lado, la Unidad Sanitaria Embarcada (USANEM), era una formación médica de tratamiento con capacidad Role 2, que estuvo embarcada en el buque de asalto anfibio Galicia y que permaneció en el puerto iraquí de UmQasar (durante aproximadamente cuatro meses). En este buque se realizaron 426 cirugías (185 cirugía mayor y 241 cirugía menor) con un empleo de hemoderivados anecdótico, tal y como refieren Carabot²³ y Millón²⁴. El buque zarpó de la Base Naval de Rota (Cádiz) sin hemoderivados y recibía unidades de concentrado de hematíes desde el Centro de Transfusiones de las Fuerzas Armadas (CTFAS) de forma periódica.

La misión encomendada al EMAT fue la de prestar asistencia médica a un campo de prisioneros iraquíes. Esta unidad sufrió un retraso en el suministro y reposición de los recursos sanitarios de clase VIII durante este despliegue, aunque no necesitó transfundir concentrados de hematíes a ningún paciente²⁵.

GUERRA DE AFGANISTÁN (2002-2021)

La sanidad militar española desplegó efectivos e instalaciones sanitarias (Role 1, 2LM y Role 2E) a lo largo de este periodo de tiempo. Se realizaron más de 500 aereo evacuaciones médicas transportando casi a un millar heridos, se atendieron 32 145 pacientes (923 bajas de combate), 69 000 actos médicos, 1000 intervenciones quirúrgicas y 1547 estancias en la unidad

de cuidados intensivos (UCI). A pesar de la gran labor médica allí desarrollada, 104 militares españoles fallecieron y 87 fueron heridos en esa zona de operaciones²⁶⁻³².

El *shock* hipovolémico hemorrágico fue la principal causa de muerte prevenible en la baja de combate en el conflicto de Afganistán. Además, la disponibilidad de hemocomponentes en esta zona de operaciones supuso un reto logístico debido a la caducidad de estos productos y a la distancia con el territorio nacional³³⁻³⁵.

El Cuerpo Militar de Sanidad español desarrolló importantes avances en el área de la medicina transfusional en el campo de batalla. Al igual que otras sanidades militares aliadas, propuso un protocolo de hemorragia masiva intrahospitalario con terapia 1:1:1 (unidad de concentrado de hematíes; unidad de plasma fresco congelado; unidad de plaquetas congeladas), empleo de tromboelastometría y administración precoz de ácido tranexámico, fibrinógeno y cloruro de calcio³⁵. Como tratamientos de segundo escalón, se recomendó el empleo de complejo protrombínico y Factor VII recombinante con el objetivo de alcanzar unos objetivos fisiológicos, hematológicos y bioquímicos³⁶⁻³⁸. Esta terapia fue empleada de forma satisfactoria en bajas con hemorragia masiva³⁹.

Además, se impulsó una mejora logística que permitió el envío de plasma fresco congelado y plaquetas congeladas a esta zona de operaciones. Asimismo, se diseñó un paquete de coagulación (ácido tranexámico, fibrinógeno, complejo protrombínico y cloruro de calcio) para facilitar la administración precoz de estos componentes sanguíneos disminuyendo la huella logística.

La trazabilidad de los hemocomponentes en zona de operaciones es trascendental. En un estudio se analizó el empleo de hemoderivados enviados a Afganistán desde 2008 a 2014. El 15,7 %, el 66,1 % y el 31 % de las unidades de concentrados de hematíes, plasma fresco congelado y plaquetas congeladas respectivamente fueron empleados en el Role 2 español de Herat (Afganistán), mientras que el resto fue destruido⁴⁰. Durante este periodo de tiempo no se ha descubierto ninguna reacción transfusional según datos del CTFAS. Asimismo, se ha auditado el empleo del ácido tranexámico en bajas atendidas en la citada instalación sanitaria, encontrando una administración en el 100 % de los casos antes de las tres horas⁴¹. También se ha evaluado la eficacia *in vitro* de tromboelastometría de las plaquetas congeladas y de las plaquetas congeladas con criopreservación diluida⁴². Además, se valoró el empleo de unidades de concentrado de hematíes congelados para futuros despliegues en zona de operaciones (De Prádena y Lobón, 2014). Finalmente, se realizó un estudio de coste-efectividad comparando el empleo de una terapia 1:1:1 frente a un tratamiento guiado por los resultados de la monitorización de hemorragia Massimo Radical 7 y tromboelastografía⁴⁴.

OPERACIÓN ATALANTA (2009-2023) Y BUQUE ESCUELA JUAN SEBASTIÁN DE ELCANO

España es la única nación de la Unión Europea que ha desplegado unidades navales de forma permanente en el océano Índico desde el inicio de la operación Atalanta hasta la actualidad. El apoyo hemoterápico en ambiente marítimo es un reto



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

logístico, ya que se ha de coordinar la entrada prevista del buque en puerto, la caducidad de las unidades de hemocomponentes, un vuelo logístico con un arcón preparado para las unidades sanguíneas, la obtención de donaciones suficientes en territorio nacional y coordinación entre el CTFAS, una unidad logística que transporte el envío y la aceptación del contenedor en el manifiesto de vuelo de la aeronave. Este número elevado de eslabones en la cadena logística naval puede generar problemas en el resultado final.

La actividad quirúrgica de un Role 2B naval durante cinco meses refleja que se realizaron ocho técnicas anestésicas, se intervinieron a dos pacientes e ingresaron en la sala de hospitalización veintisiete enfermos. En este periodo de tiempo se recibieron un total de veinticuatro unidades de concentrados de hemáties (en dos envíos de doce unidades cada uno)⁴⁵ y se transfundieron dos unidades de concentrado de hemáties⁴⁶, teniendo que desechar una unidad porque el envase se dañó durante el transporte⁴⁵. Durante cuatro despliegues del equipo quirúrgico en buques de asalto anfibio se enviaron cien unidades, de las cuales se emplearon un 5 %⁴⁷.

En la actualidad, los equipos quirúrgicos tienen una capacidad Role 2F y se despliegan en fragatas F-80 clase Santa María. El envío hemoterápico suele ser de una vez al mes, transportando un arcón con ocho unidades de concentrado de hemáties (cuatro de grupo O+ y cuatro de grupo O-). A bordo se dispone de fibrinógeno, complejo protrombínico (octaplex®), ácido tranexámico, factor VIIIr, cloruro de calcio y un calentador de fluidos⁴⁸.

Con la intención de minimizar los problemas logísticos, se han diseñado sendos procedimientos para valorar el posible empleo de sangre completa en un ambiente aislado cuando se han empleado los medios disponibles y el herido está en situación crítica y el

daño celular de los glóbulos rojos tras ser lanzadas unidades de concentrados de hemáties desde un helicóptero a la mar.

En el buque escuela de la Armada Juan Sebastián de Elcano también embarca un equipo quirúrgico compuesto por un cirujano general y un anestesiólogo. El control de la hemorragia se puede realizar gracias al empleo de torniquetes, productos hemostáticos tópicos, fármacos procoagulantes (cloruro de calcio, fibrinógeno, complejo protrombínico, factor VII activado recombinante), medicamentos antifibrinolíticos (ácido tranexámico) y hemoderivados (cuatro unidades de concentrado de hemáties O+ y cuatro unidades de concentrado de hemáties O-). El abastecimiento de estos últimos desde territorio nacional



Figura 2. Traslado de hemocomponentes al Role 2F español a bordo de la fragata F-84 «Reina Sofía» durante la Op. Atalanta (océano Índico) en el año 2023. Fuente propia.

para ambas travesías atlánticas se realiza en coordinación con el CTFAS. Cuenta con un apoyo hemoterápico puntual para las travesías transoceánicas⁴⁹. En un estudio realizado desde 2010 al 2020 se determina que no se ha empleado ninguna unidad durante este periodo de estudio^{50,51}.

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS Y CREACIÓN DEL SERVICIO

La actividad científica generada en el campo de la hemoterapia militar española ha tenido su repercusión en diversas publicaciones. En la *Revista de Medicina y Cirugía de Guerra* entre los años 1953 y 1957, se publicaron 38 artículos sobre esta temática. Asimismo, un número de la revista *Medicina Militar* de 1998 se dedicó a la hemoterapia en este medio.

Por último, es interesante reseñar que en 1952 se crea el servicio de hematología y hemoterapia en el Ejército español, en 1956 se crea la medalla del donante de sangre y en 1968 se comienza con la especialidad de hematología en el Hospital Central de la Defensa, egresando los primeros especialistas en 1970⁵². Los hospitales militares españoles cuentan con una reserva estratégica que puede ser empleada en situaciones excepcionales como son las catástrofes y aseguran el tratamiento hemoterápico ante la llegada a nuestro país de personalidades relevantes⁵³.

CONCLUSIONES

La hemoterapia militar en España ha ido evolucionando a lo largo de los diferentes conflictos adaptándose a los diferentes entornos y avances médicos. Ha generado numerosas publicaciones, líneas de investigación y la creación de la primera especialidad de hematología en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro-Carballo JR. Frederic Durán Jordá, un hito en la historia de la transfusión sanguínea. Madrid. Editorial Adalid. 2005.
2. Palfreeman L. Spain bleeds. The development of battlefield blood transfusion during the civil war. Liverpool. Liverpool University Press. 2015.
3. Browne S. Medicine and conflict, the Spanish civil war and its traumatic legacy. London. Routledge Ed. 2019.
4. Navarro-Carballo JR. La sanidad en las brigadas internacionales. Madrid. Editorial Adalid. 1988.
5. Palfreeman L, Pinkerton P. Transfusion in the Spanish Civil War: Supply and demand, the role of the "blood transfusion officer" and British planning for the outbreak of the Second World War. *Transfusion* 2019;58(6):102671.
6. Martínez de Aragón. Los médicos y la medicina en la guerra civil española. Barcelona. Editorial Beecham. 1986.
7. Tamburri-Bariain R, García-Elorz JM, Navarro-Suay R, García Cañas R. El apoyo sanitario en la división española de voluntarios (1941-1943), elementos para una revisión. *Sanid mil* 2017;73(3):125-37.
8. Poyato JM. Bajo el fuego y sobre el hielo. La Sanidad en la Campaña de la División Azul. Madrid. Editorial Actas. 2015.
9. Sagarra-Renedo P. División azul 26 estudios históricos sobre la división azul. Editorial Galland. Valladolid. 2021.
10. Navarro-Suay R, Lara López P. La medicina militar española durante el conflicto de Ifni-Sahara de 1957-1958. Editorial Alborán Bellaterra. Barcelona. En: Martín-Corrales E, Pich-Mitjama J, Pastrana-Piñero J. De Ifni a Sidi Ifni de factoría-fortaleza a ciudad-enclave. 2022. pp 145-160.
11. Bescos J. La Sanidad Militar española en Vietnam. *Med Mil (Esp)*. 1995;51(4):402-8.
12. Entrevista al capitán enfermero Carlos Gutiérrez de Terán realizada por el autor en Toledo el 6 de septiembre de 2022
13. Gironella José María. En Asia se muere bajo las estrellas. Barcelona. Editorial Plaza&Janes, 1968.
14. Declaraciones de un médico militar estadounidense durante la Guerra de Vietnam. Doce hombres con piedad. Médicos españoles a 45 Km de Saigón. *La Actualidad Española*. 9 de febrero de 1967.
15. Jiménez-Rodríguez JL. Salvando vidas en el delta de Mekong. La primera misión en el exterior de la sanidad militar española (Vietnam del Sur, 1966-1971). Madrid. Ministerio de Defensa. 2013.
16. Velázquez A. Una misión histórica. *Tierra, Mar y Aire* 2008;281:44-5.
17. Ceballos EM, Buroni JR. La Medicina en la Guerra de las Malvinas. Buenos Aires. Círculo Militar. 1992.
18. Marsh AR. A short but distant war - the Falklands campaign. *J R Soc Med*. 1983;76(11):972-82.
19. Navarro-Suay R, Tamburri-Bariain R. La Sanidad Militar argentina y británica en la guerra de las Malvinas. *Sanid Mil*. 2010;66(2):117-133.
20. Morales Pérez de Villamil F. Apoyo sanitario a la Operación Alfa-Bravo. *Revista Ejército* 1994;657:166-7.
21. Hernández-Navarro M. ¿Está justificado actualmente el despliegue del EMAT en Bosnia-Herzegovina? *Med mil (Esp)*. 1998;54(2):105-9.
22. Fernández-Domínguez M, de Jaime-Guijarro J, Tabanera de Lucio E, Martín-Pérez J, Pantoja Segador M, Encinas-Mangas A. El módulo quirúrgico del EMAT en la Operación "Amanecer". *Med mil (Esp)*. 1997;53(4):365-7.
23. Carabot A, Millón A, Pavón MA, Cano M. Operación "Sierra-Juliet" Um Qsar (Irak). *Enfermería Hospitalaria* 2003;22:4-53.
24. Entrevista realizada el 25 de agosto de 2023 al coronel médico Antonio Millón, anestesiólogo durante el despliegue del L-51 "Galicia" en Irak.
25. Rodríguez JL, Palacios L, Sánchez MF. El escalón médico avanzado del Ejército de Tierra en las misiones de paz y de asistencia humanitaria realizadas por las Fuerzas Armadas. Madrid. Ed. Autores. 2009
26. García-Cañas R, Navarro-Suay R, Rodríguez-Moro C, Crego-Vita DM, Arias-Díaz J, Areta-Jiménez FJ. A Comparative Study Between Two Combat Injury Severity Scores. *Mil Med*. 2022;187(9-10):e1136-e1142.
27. Marín B. Cruces rojas, historia de los soldados españoles condecorados en Afganistán. Editorial Galland Books. Valladolid: Galland Book; 2016.
28. Nota de prensa: El hospital militar español en Herat atiende al paciente 30.000. 20/08/2014. EMAD.
29. Expósito JL. Sanitarios de combate. *Revista Española de Defensa* 2013;12:42-5.
30. Expósito JL. Urgencias de campaña en el Oeste afgano. *Revista Española de Defensa* 2014;1:20-3.
31. SFV. Los sanitarios españoles son excelentes. *Revista Española de Defensa* 2014;12:26-7.
32. <http://www.icasualties.org>
33. Kemp-Bohan PM, Yonge JD, Schreiber MA. Update on the Massive Transfusion Guidelines on Hemorrhagic shock: after the wars. *Curr Surg Rep* 2016; (4) 16:1-9.
34. Eastridge BJ, Mabry RL, Seguin P, Cantrell J, Tops T, Uribe P, et al. Death on the battlefield (2001-2011): implications for the future of combat casualty care. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(6 Suppl 5):S431-7.
35. Navarro-Suay R, Pérez-Ferrer A, Jiménez-Vizuet JM. Control de la hemorragia en el ámbito militar. *Rev Esp Anestesiol reanim* 2012;59(10):562-72.
36. Fernández F, Navarro R, Baquedano J, Cuesta M, Bodega I, Sierra MA, et al. Tratamiento actual del a hemorragia en ambiente militar. *Lecciones aprendidas. Cir Esp* 92 (Especial Congreso) 2014: 230.
37. Centro de Transfusión de las FAS. Manual de hemoterapia en Zona de Operaciones. Subsecretaría de Defensa. Inspección General de Sanidad de la Defensa. 2013.
38. Navarro-Suay R, Povo-Castilla J, De-Prádena-y-Lobón JM, Hernández-Abadía-de-Barbará A, Sáenz-Casco L, Álvarez-Herranz P. Empleo de componentes sanguíneos, fármacos y procedimientos para el tratamiento de la hemorragia en ambiente militar. *Sanid mil*. 2013; 69(2):87-93.
39. Navarro-Suay R, Tamburri-Bariain R, Virseda-Chamorro I, Pérez-Ferrer A. Empleo de plaquetas congeladas en trauma masivo de extremidades. *Rev Esp Anestesiol reanim* 2015;62(4):233-4.
40. Navarro-Suay R, Ávila P, Castillejo-Pérez S, Virseda-Chamorro I, De-Prádena-y-Lobón JM, Povo-Castilla J. Hemocomponent trazability in battlefield,

- retrospective analysis from 2008 to 2014. Spanish Medical Corps Experience in Afghanistan War. *Eur J Anesthesiol.* 2015;32(53):382-3.
41. Aedo-Martín D, García-Cañas R, Navarro-Suay R, Martínez-Roldán M, Baños-Turza R, Tamburri-Bariáin R. Use of tranexamic acid in combat casualties. Experience of the Spanish medical corps. Clinical series and literature review. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2016;60(3):200-5.
 42. Pérez-Ferrer A, Navarro-Suay R, Viejo-Llorente A, Alcaide-Martín MJ, de Vicente-Sánchez J, Butta N, et al. In vitro thromboelastometric evaluation of the efficacy of frozen platelet transfusion. *Thromb Res.* 2015;136(2):348-53.
 43. De-Prádena-y-Lobón JM. ¿Hemáticas congelados, es la solución en ZO? *Sanid Mil* 2014;70(Supl. extra):8.
 44. Navarro-Suay R, Hernández-Abadía-de-Barbará A, Pérez-Ferrer A, López-Soberón E, Puchades-Rincón-de-Arellano R, González-Marcos B. A forgotten point of view in the treatment of massive bleeding? Economic study on hemotherapy about 1:1:1 protocol based on clinical and analytical criteria vs hemotherapy guided by masimo radical® + Rotem® monitoring in massive bleeding casualties. Spanish military medicine experience. *Eur J Anesthesiol.* 2016;33(S54):31.
 45. Navarro-Suay R, Tamburri-Bariáin R, Plaza-Torres JF, Castillejo-Pérez S, López-Soberón E, Galindo-Ángel J. Escalón quirúrgico embarcado, experiencia en el buque de asalto anfibio L-51 "Galicia" en la Operación Atalanta (julio-octubre de 2015). *Sanid mil* 2016;72(3):217-226.
 46. Navarro-Suay R, Tamburri-Bariáin R, Plaza-Torres JF, López-Soberón E, Puchades-Rincón-de-Arellano R, González-Marcos B. Two casualties, in different geographic points, both with haemorrhage, only one surgical team, limited blood supply, in the middle of the night and at sea...What have we learnt with this experience? *EJA* 2016; 33(S54):413-4.
 47. Ramos-Garrido A. Despliegue hemoterápico. Capacidades y niveles. I Jornadas sobre hemoterapia en zona de operaciones. Centro de transfusiones de las Fuerzas Armadas. Madrid, 18 de junio de 2015
 48. Navarro-Suay R, García-Cañas R, Castillejo-Pérez S, López-Soberón E. Medicina de guerra. El equipo quirúrgico avanzado ROLE 2 forward como cambio de paradigma. "Estar preparado es media victoria". *Rev Esp Anesthesiol* 2023;70(4):243-5.
 49. Navarro-Suay R, Castillejo-Pérez S, Díaz-Viudes A, López-Soberón E. Océano, viento y soledad. Anestesia y reanimación a bordo del Buque Escuela de la Armada Española Juan Sebastián de Elcano, nuestra experiencia. *Rev Esp Anesthesiol* 2020; 67(6):358-60.
 50. Rodríguez-Castillo ED, Navarro-Suay R, Gil-Díaz S, Castillejo-Pérez S, López-Nieto JA, López-Soberón R, Gilsanz-Rodríguez F. Análisis de la atención sanitaria realizada en el buque escuela "Juan Sebastián de Elcano" durante diez años (2010-2020). *Sanid mil* 2023;79(2):18-26.
 51. Ramos-Garrido A. Despliegue hemoterápico. Capacidades y niveles. I Jornadas sobre hemoterapia en zona de operaciones. Centro de transfusiones de las Fuerzas Armadas. Madrid 18 de junio de 2015
 52. Centenario de la creación del Hospital Militar Gómez Ulla. 1986-1996. Madrid. Ministerio de Defensa. 1997.
 53. Anales del hospital del aire. Madrid. Ministerio de Defensa. 1996.

NORMAS DE PUBLICACIÓN

(Revisadas mayo – 2023)

Sanidad Militar la Revista de Sanidad de las Fuerzas Armadas de España publicará las observaciones, estudios e investigaciones que supongan avances relevantes para la Sanidad Militar. Se dará prioridad a los trabajos relacionados con la selección del personal militar, el mantenimiento y recuperación de su estado de salud, la epidemiología y medicina preventiva la medicina pericial y forense, la logística sanitaria y la medicina de urgencia y catástrofe. Acogerá igualmente las opiniones personales e institucionales que expresen ideas novedosas y ponderadas o susciten controversias para beneficio de sus lectores. También serán bienvenidas las colaboraciones espontáneas sobre historia y humanidades en especial las que tengan relación con la Sanidad Militar.

Lo publicado en **Sanidad Militar** no expresa directrices específicas ni la política oficial del Ministerio de Defensa. Los autores son los únicos responsables de los contenidos y las opiniones vertidas en los artículos.

Sanidad Militar asume y hace propios los «Requisitos uniformes para preparar los manuscritos presentados para su publicación en las revistas biomédicas», acordados por el International Committee of Medical Journal Editors¹.

Salvo en circunstancias excepcionales, **Sanidad Militar** no aceptará documentos publicados con anterioridad o artículos remitidos paralelamente para su publicación en otra revista.

Los trabajos a publicar como «Artículos originales» y «Revisiones», serán sometidos a un proceso de revisión por pares, por parte de expertos en el tema del artículo. Pero la decisión final sobre su publicación compete exclusivamente al Comité de Redacción. El resto de artículos permite la revisión por un solo experto.

Es preferible que los artículos no vayan firmados por más de 6 autores. Las cartas al director no deberían ir firmadas por más de 4 autores. Los firmantes como autores deben estar en condiciones de acreditar su calidad de tales.

Los colaboradores pueden dirigir sus manuscritos para ser incluidos en alguna de las siguientes secciones de la Revista:

Artículos originales.—Estudios retrospectivos o prospectivos, ensayos clínicos, descripción de series, trabajos de investigación clínica o básica. La extensión no superará 4.000 palabras de texto o 20 páginas (incluyendo la bibliografía e ilustraciones). Podrán contener hasta 8 tablas y figuras. Se aceptará un máximo de 50 referencias bibliográficas. Deben acompañarse de un resumen estructurado que no supere las 250 palabras.

Comunicaciones breves.—Observaciones clínicas excepcionales o artículos científicos que no precisen más espacio. La extensión no superará 2.000 palabras de texto o 10 páginas (incluyendo la bibliografía e ilustraciones). Podrán contener hasta 4 tablas y figuras. Se aceptará un máximo de 20 referencias bibliográficas. Se acompañarán de un resumen no estructurado que no supere las 150 palabras.

Revisiones.—Trabajos de revisión sobre temas específicos. La extensión no será mayor de 5.000 palabras de texto o 25 páginas (incluyendo la bibliografía e ilustraciones). El número de tablas y figuras permitidas es de 10. No se pone límite al número de referencias bibliográficas. Se acompañarán de un resumen estructurado que no supere las 250 palabras.

Notas técnicas.—Aspectos puramente técnicos, de contenido sanitario militar, cuya divulgación pueda resultar interesante. La extensión no superará 1.000 palabras de texto o 7 páginas (incluyendo la bibliografía e ilustraciones). Se aceptará un máximo de 4 tablas y figuras. Deben acompañarse de un resumen no estructurado que no supere las 150 palabras.

Cartas al Director.—Puntualizaciones sobre trabajos publicados con anterioridad en la Revista, comentarios u opiniones, breves descripciones de casos clínicos... Su extensión no será mayor de 500 palabras de texto o dos páginas (incluyendo la bibliografía) y podrán ir acompañadas de una tabla o figura. Se permitirá un máximo de 6 referencias bibliográficas. No llevarán resumen.

Historia y humanidades.—Artículos sobre historia de la medicina, farmacia, veterinaria, o la sanidad militar, ética, colaboraciones literarias... Se seguirán las mismas normas que para los Artículos originales.

Imagen problema.—Imagen radiológica, anatomopatológica, o foto que pueda dar soporte y orientar a un proceso clínico. Deberán ocupar un máximo de dos páginas, incluyendo en el texto, la presentación del caso, la ilustración, el diagnóstico razonado y la bibliografía.

Informes.—Con una extensión máxima de 10 páginas a doble espacio y hasta 4 ilustraciones.

Crítica de libros.—Las reseñas o recensiones de libros y otras monografías tendrán una extensión máxima de 500 palabras o dos páginas de texto. Los autores de la reseña deben dar la referencia bibliográfica completa: autores, título, número de tomos, idioma, editorial, número de edición, lugar y año de publicación, número de páginas y dimensiones.

Editoriales.—Solo se admitirán editoriales encargados por el Consejo de Redacción.

Otras secciones.—De forma irregular se publicarán artículos con formatos diferentes a los expuestos: artículos especiales, legislación sanitaria militar, problemas clínicos... Sugerimos a los colaboradores interesados en alguna de estas secciones que consulten con la Redacción de **Sanidad Militar**, antes de elaborar y enviar sus contribuciones.

PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

Utilice papel blanco de tamaño DIN A4. Escriba únicamente en una cara de la hoja. Emplee márgenes de 25 mm. No emplee abreviaturas en el título ni en el resumen. Numere todas las páginas consecutivamente en el ángulo inferior derecho.

PÁGINA DEL TÍTULO

Ponga en esta hoja los siguientes datos en el orden mencionado: (1) Título del artículo; el título debe reflejar el contenido del artículo, ser breve e informativo; evite en lo posible los subtítulos. (2) Nombre y apellidos de los autores, ordenados de arriba abajo en el orden en que deben figurar en la publicación. A la derecha del nombre de cada autor escriba la institución, el departamento y la ciudad. En el caso de personal militar debe constar también su empleo. (3) Nombre y apellidos, dirección completa, teléfono y fax (si procede) del autor responsable de mantener la correspondencia con la Revista. (4) Nombre, apellidos y dirección del autor a quien deben solicitarse las separatas de los artículos. Es preferible no dar la dirección del domicilio particular. (5) Las subven-

ciones, becas o instituciones que han contribuido al estudio y cuál fue la contribución (material, fármacos, financiera...). (6) Al pie de la página escriba un título breve de no más de 40 espacios, incluyendo caracteres y espacios en blanco.

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Escriba un resumen de hasta 150 palabras si no está estructurado y hasta 250 palabras si está estructurado. Los Artículos originales y las Revisiones deben llevar un resumen estructurado. Los resúmenes estructurados de los Artículos originales constarán de los siguientes encabezamientos: Antecedentes y Objetivos, Material y Métodos, Resultados, Conclusiones. Los resúmenes estructurados de las Revisiones se organizarán atendiendo al siguiente esquema de encabezamientos: Objetivos, Fuentes de datos, Selección de estudios, Recopilación de datos, Síntesis de datos, Conclusiones. Para más detalles sobre cómo elaborar un resumen estructurado consulte JAMA 1995;273(1):29-31. En el resumen puede utilizar oraciones y frases de tipo telegráfico, pero comprensibles (por ejemplo Diseño.- Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego). Procure ser concreto y proporcionar los datos esenciales del estudio en pocas palabras.

Separadas del resumen, e identificadas como tales, escriba 3 a 6 palabras u oraciones cortas que describan el contenido esencial del artículo. Es preferible atenerse a los **medical subject headings** (MeSE) que se publican anualmente con el número de enero del Index Medicus.

TEXTO

Procure redactar en un estilo conciso y directo, con frases cortas. Use un máximo de cuatro niveles subordinados, en el siguiente orden: nivel 1: **MAYÚSCULAS Y NEGRILLA**; nivel 2: **minúsculas negrilla**; nivel 3: **Minúsculas subrayadas**; nivel 4: **minúsculas en cursiva**. Comience todos los niveles en el margen izquierdo de la página, sin sangrados ni tabulaciones. No aplique al cuerpo del texto otros resaltes (negrillas, subrayados, cursivas, cambios de tipo y tamaño de letra...).

No use abreviaturas que no sean unidades de medida, si no las ha definido previamente. En relación con el empleo militar, unidades militares, despliegue de unidades y otras abreviaturas y signos convencionales, se seguirán las normas contenidas en el «Reglamento de abreviaturas y signos convencionales para uso de las Fuerzas Armadas, 5.ª ed. Madrid: Ministerio de Defensa. Secretaría General Técnica, 1990», declarado de uso obligatorio para las Fuerzas Armadas por O.M. 22/1991, de 22 de marzo. Sin embargo, defina previamente los que sean menos conocidos.

En lo posible, organice los **Artículos originales** en las siguientes partes: (1) Introducción; (2) Material y métodos; (3) Resultados; (4) Discusión; (5) Bibliografía. Organice las **Comunicaciones breves** (por ejemplo, casos clínicos) en las siguientes partes: (1) Introducción; (2) Métodos; (3) Observación(es) clínica(s); (4) Discusión; (5) Bibliografía. Hay comunicaciones breves que pueden requerir otro formato. Estructure las **Revisiones** en las siguientes partes: (1) Introducción y objetivos; (2) Fuentes utilizadas; (3) Estudios seleccionados; (4) Métodos de recopilación de datos; (5) Síntesis de datos; (6) Discusión; (7) Conclusiones y (8) Bibliografía.

Añada Título breve/ Short title. Sumario/Summary: En un párrafo único, separando los apartados con punto y seguido. Los diferentes apartados irán en negrita y en mayúscula solo la primera letra.

ASPECTOS ÉTICOS

Al respecto, consulte los «Requisitos uniformes...»¹.

AGRADECIMIENTOS

Escriba los agradecimientos, antes de la Bibliografía. Cerciérese de que todas las personas mencionadas han dado su consentimiento por escrito para ser nombradas. Consulte, a este respecto, los «Requisitos uniformes para preparar los manuscritos presentados para su publicación en revistas biomédicas»¹.

CITAS Y BIBLIOGRAFÍA

Numere las referencias por orden de citación en el texto, no alfabéticamente. Mencione únicamente la bibliografía importante para el tema del artículo. Haga las citas en el texto, tablas y figuras en números arábigos en superíndice, ordenados de menor a mayor. Una por guiones el primero y último números consecutivos –si son más de dos números– y separe por comas los no consecutivos. En el formato de las referencias bibliográficas, utilice las abreviaturas de las revistas del Index Medicus. Hasta 6 autores nombre todos ellos; si hay más de seis autores nombre los seis primeros, seguidos de «et al.». Ejemplos de referencias:

Artículo de una revista

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79:311-314.

Capítulo de un libro con varios autores y direcciones
Marcus R, Couston AM. Water-soluble vitamins: the vitamin B complex and ascorbic acid. En: Gilman AG, Rail TW, Nies AS, Taylor P (eds). Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8 ed. New York: Pergamon Press, 1990:1530-1552.

Libro con autor(es) personales

Gastaut H, Broughton R. *Ataques epilépticos*. Barcelona: Ediciones Toray, 1974:179-202.

TABLAS Y FIGURAS

Tenga en cuenta que el número de ilustraciones ha de ser el mínimo posible que proporcione la información estrictamente necesaria.

En el caso de las tablas, identifique el título en el encabezamiento de la tabla; en el caso de las figuras, identifique el título en el pie de la figura. Los títulos han de ser informativos pero breves. Explique en el pie de cada ilustración todos los símbolos y abreviaturas no convencionales utilizados en esa ilustración. Asigne números arábigos a las tablas y figuras por orden de mención en el texto.

TABLAS

No emplee tablas para presentar simples listas de palabras. Recuerde que señalar unos cuantos hechos ocupa menos espacio en el texto que en una tabla. Las tablas han de caber en una página. Si no pudiera ajustar los datos de una tabla a una página, es preferible que la divida en dos o más tablas. Si usa un procesador de textos, en las tablas utilice siempre justificación a la izquierda y no justifique a la derecha. No use rayado horizontal o vertical en el interior de las tablas; normalmente bastarán tres rayas horizontales, dos superiores y una inferior. Los datos calculados, como por ejemplo los porcentajes, deben ir redondeados. Si los estadísticos no son significativos, basta con que ponga un guión. Utilice, salvo excepciones justificadas, los siguientes valores de la probabilidad («p»): no significativo (ns), 0,05, 0,01, 0,001 y 0,0001; puede usar símbolos para cada

uno, que explique en el pie de la tabla. No presente las tablas fotografiadas.

FIGURAS

Busque la simplicidad. Recuerde que una figura sencilla aporta más información relevante en menos tiempo. No use representaciones tridimensionales u otros efectos especiales. En los gráficos con ejes no desperdicie espacio en blanco y finalice los ejes a no más de un valor por encima del último dato reflejado. En los gráficos con representaciones frecuenciales (histogramas...), emplee si es posible los datos directos (entre paréntesis puede poner los porcentajes), o bien remita a la Redacción una copia tabulada de todos los datos utilizados para la representación, de forma que sea posible valorar como se construyó el gráfico.

Las fotografías enviadas en formato papel deben ser de buena calidad. Rellene una etiqueta adhesiva con los siguientes datos: número de figura (por ejemplo F-3), primer apellido del primer autor y una indicación de cual es la parte superior de la figura (por ejemplo, una flecha); después pegue la etiqueta en el dorso de la fotografía. No escriba directamente en el dorso de la fotografía ni adhiera nada con clips, pues podría dañarse la imagen. Si desea hacer una composición de varias fotografías, remita una fotocopia de la misma, pero no pegue los originales en una cartulina. Las radiografías deben ser fotografiadas en blanco y negro. Las microfotografías deben llevar incluida la escala interna de medida; en el pie se darán los valores de la escala y la técnica de tinción. Las fotografías en las que aparezca una persona reconocible han de acompañarse del permiso escrito y firmado de la misma, o de sus tutores, si se trata de un incapacitado legalmente.

Asegúrese de que todas las tablas y figuras se citan en el texto. También puede enviar el material fotográfico como diapositivas, pero asegúrese de que vayan rotuladas adecuadamente (número de figura, primer apellido del primer autor e indicación de la parte superior de la figura).

CARTA DE PRESENTACIÓN

Adjunte al manuscrito una carta de presentación dirigida al Director de Sanidad Militar y firmada por todos los coautores. En la carta haga constar lo siguiente: (1) que todos los autores se responsabilizan del contenido del artículo y que cumplen las condiciones que les cualifican como autores; (2) cómo se podría encuadrar el trabajo en la Revista (Artículo original, Comunicación breve...) y cuál es el tema básico del artículo (por ejemplo, medicina aeroespacial); (3) si los contenidos han sido publicados con anterioridad, parcial o totalmente, y en qué publicación; (4) si el artículo ha sido sometido paralelamente a la consideración de otro Consejo de Redacción; (5) si puede haber algún conflicto de intereses, como por ejemplo la existencia de promotores del estudio; (6) se acompañará documento firmado por los autores cediendo los derechos de autor.

Acompañe a la carta un documento con el permiso firmado de las personas nombradas en los agradecimientos, de las personas reconocibles que aparezcan en las fotografías y del uso de material previamente publicado (por parte de la persona que ostente los derechos de autor).

Cuando se proporcionen datos sobre personal militar, localización de unidades, centros u organismos militares o el funcionamiento interno de los mismos, los autores deberán hacer una declaración independiente de que los datos que se hacen públicos en el artículo no están sujetos a restricciones de difusión por parte del Ministerio de Defensa. Sanidad Militar podrá recabar de las autoridades la autorización

pertinente cuando considere que afecta a datos sensibles para la Defensa.

Si hubiera habido publicación previa del contenido del artículo, parcial o completa, debe acompañar una copia (original, separata o fotocopia) de lo publicado y la referencia completa de la publicación (título de la publicación, año, volumen, número y páginas).

ENVÍO DEL MANUSCRITO

Remita la carta de presentación, los permisos correspondientes, las publicaciones de carácter militar o realizadas en población militar necesitarán el permiso, por escrito, de las autoridades militares competentes. Dos copias de buena calidad del manuscrito y dos juegos completos de las tablas y figuras que deberán ir en Times New Roman 10 a simple espacio, a la siguiente dirección:

Revista Sanidad Militar
Edificio de Cuidados Mínimos (Planta Baja)
Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla»
Glorieta del Ejército, s/n
Madrid 28047

Remita todo el material en un sobre resistente, incluyendo las ilustraciones en otro sobre de papel grueso. Separe las fotografías entre sí por hojas de papel blanco y limpio. Es imprescindible remitir también el texto, las tablas y las figuras, en soporte informático. Asegúrese de proteger todo bien, para evitar que se deteriore en el transporte por correo.

Es preferible utilizar el correo electrónico en lugar del correo postal, con lo que ganaremos agilidad, utilizando la dirección: medicinamilitar@oc.mde.es

ACUSE DE RECIBO Y COMUNICACIÓN POSTERIOR CON LOS AUTORES

Dentro de las 48 horas de la recepción de un manuscrito se comunicará a los autores su recepción. Se dará un número de identificación del trabajo, que será la referencia a la que han de hacer mención los autores en sus comunicaciones con la Redacción. Si el envío se hubiera realizado mediante correo electrónico, el acuse de recibo se realizará por ese medio y con igual plazo.

El autor que figure como corresponsal se responsabilizará de mantenerse en contacto con los restantes coautores y de garantizar que aquéllos aceptan la forma definitiva acordada finalmente. Si durante el proceso de revisión, el autor corresponsal cambia de dirección, debe notificar a la Redacción de la Revista la nueva dirección y teléfono de contacto.

Para la corrección de los defectos de forma, los autores deberán ponerse en contacto con el Director ejecutivo o el Redactor Jefe a la dirección postal o correo electrónico ya mencionados.

CORRECCIÓN DE PRUEBAS DE IMPRENTA

Una vez acordada la forma definitiva que tomará el artículo, y poco antes de su publicación, se remitirá a los autores una prueba de imprenta para su corrección, que debe ser devuelta en un plazo de 3 días.

PUBLICIDAD PREVIA A LA PUBLICACIÓN

Una vez remitido un artículo para su publicación en **Sanidad Militar**, se entiende que los autores se comprometen a no difundir información sustancial referente al mismo, en tanto no se haya publicado o bien se libere a los autores del compromiso.

Para una información más detallada se sugiere consultar los «Requisitos uniformes...»¹.



Incluida en el IME, IBECS,



 GOBIERNO DE ESPAÑA	MINISTERIO DE DEFENSA	SUBSECRETARÍA DE DEFENSA SECRETARÍA GENERAL TÉCNICA
		SUBDIRECCIÓN GENERAL DE PUBLICACIONES Y PATRIMONIO CULTURAL

