

Retos en el enfrentamiento del shock hipovolémico en el paciente politraumatizado

Challenges in the management of hypovolemic shock in polytraumatized patients

María Fernanda Torres Proaño ¹[0009-0006-9873-1005], Erika Adriana Madrid Peralta ²[0009-0004-7797-3238], Diego Alexander Hermida Pareja ³[0009-0001-3373-9165], Katherine Isabel Bravo Orellana ⁴[0009-0001-1357-3161], Víctor Manuel Sellan Bustamante ⁵[0009-0005-3640-4781]

¹ Centro de Salud la T, Malimpia, Quinindé, Esmeraldas, Ecuador

² Universidad Estatal de Milagro, Guayas, Ecuador

³ Hospital Clínica Panamericana, Guayaquil, Guayas, Ecuador

⁴ Hospital General del IESS Los Ceibos, Guayaquil, Guayas, Ecuador

⁵ Centro de Salud Santo Domingo, Santo Domingo de los Colorados, Santo Domingo de los Tsáchilas, Ecuador

¹angeliip1997@hotmail.com; ²emadridp@unemi.edu.ec; ³diego.hermidap@ug.edu.ec; ⁴katy_isa28@hotmail.com; ⁵vctrsellan@gmail.com

CITA EN APA:

Torres Proaño, M. F., Madrid Peralta, E. A., Hermida Pareja, D. A., Bravo Orellana, K. I., & Sellan Bustamante, V. M. (2024). Retos en el enfrentamiento del shock hipovolémico en el paciente politraumatizado. *Tesla Revista Científica*, 4(1). <https://doi.org/10.55204/trc.v4i1.e364>

Recibido: 2023-02-05

Revisado: 2024-02-13 al 2024-03-09

Corregido: 2024-03-15

Aceptado: 2024-03-22

Publicado: 2024-04-10

TESLA

Revista Científica
ISSN: 2796-9320



Los contenidos de este artículo están bajo una licencia de Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Los autores conservan los derechos morales y patrimoniales de sus obras.

Resumen:

Durante el reconocimiento y tratamiento de la hemorragia, que puede resultar potencialmente mortal en el paciente politraumatizado, se presentan desafíos para los profesionales en las diferentes etapas de la atención médica. Se realizó una revisión de la fisiopatología del shock hemorrágico y de las estrategias actuales de la conducta ante la pérdida aguda de sangre secundaria a trauma. En este sentido, se hizo énfasis en las lesiones que pueden pasar desapercibidas en la evaluación inicial y en la aparente compensación fisiológica. Se abordaron aspectos controversiales relacionados con la decisión en cuanto al momento oportuno y el modo adecuado de iniciar correctamente la reanimación con control de daños para evitar el empeoramiento de los trastornos graves inherentes a esta condición, como la acidosis y la coagulopatía inducida por el trauma y sus estados de hipo o hipercoagulabilidad (trombótico). Se relacionaron las complicaciones secundarias a la transfusión de grandes cantidades de sangre homóloga, que pueden inducir una enfermedad autoinflamatoria sistémica grave. Se evaluó la controversia sobre la composición de los componentes que se transfunden durante la reanimación con control de daños, que justifica la tendencia en la práctica médica de transfundir con mayor frecuencia plasma liofilizado, en comparación con la de plasma fresco congelado compatible con ABO. Se destacó la seguridad de la sangre total con títulos bajos tipo O, en comparación con los componentes de los glóbulos rojos. Asimismo, se revisó la validez del principio terapéutico ante una hemorragia potencialmente mortal, mediante el control quirúrgico o angiográfico del sangrado, que no debe ser subvalorado con la utilización de la reanimación con control de daños.

Palabras clave: shock hemorrágico, paciente politraumatizado, reanimación con control de daños, coagulopatía inducida por trauma.

Abstract:

During the recognition and treatment of bleeding, which can be life-threatening in the polytraumatized patient, there are challenges for professionals at different stages of care. A review was made of the pathophysiology of hemorrhagic shock and current strategies for the management of acute blood loss secondary to trauma. In this regard,

emphasis was placed on injuries that may go unnoticed in the initial evaluation and on the apparent physiological compensation. Controversial aspects related to the decision regarding the timing and proper way to correctly initiate damage control resuscitation to avoid worsening of severe disorders inherent to this condition, such as acidosis and trauma-induced coagulopathy and its hypo- or hypercoagulable (thrombotic) states, were addressed. Complications secondary to transfusion of large amounts of homologous blood, which may induce severe systemic autoinflammatory disease, were related. The controversy over the composition of components transfused during damage control resuscitation was evaluated, justifying the trend in medical practice to transfuse lyophilized plasma more frequently, compared to that of ABO-compatible fresh frozen plasma. The safety of low titer type O whole blood compared to red blood cell components was emphasized. The validity of the therapeutic principle of life-threatening hemorrhage through surgical or angiographic control of bleeding was also reviewed and should not be underestimated with the use of damage control resuscitation.

Keywords: hemorrhagic shock, polytraumatized patient, damage control, trauma-induced coagulopathy

1. INTRODUCCIÓN

Para el paciente politraumatizado, la lesión cerebral es la causa más común de muerte precoz, seguida de la pérdida aguda de sangre. En Estados Unidos mueren cada año 150 000 personas debido a lesiones, y muchos de estos fallecimientos ocurren en individuos relativamente más jóvenes, lo que ocasiona la pérdida anual de más de 3,3 millones de seres humanos en su etapa de vida productiva. Esto implica un costo anual de unos 2 340 millones de dólares para la sociedad, tanto en salarios perdidos como en asistencia médica. (1)

Algunos estudios prospectivos relacionados con la reanimación después traumatismo reportan un tiempo medio de 2,0 a 2,6 h, hasta la muerte hemorrágica. La hemorragia constituye la causa más común de shock en los heridos, y representa un número importante de pacientes traumatizados, que llegan al hospital con serios trastornos fisiológicos debido a la insuficiencia circulatoria aguda. (2,3)

La víctima de un politraumatismo con una hemorragia considerable sufre una enfermedad aguda que pone en peligro su vida. La reducción del suministro de oxígeno al tejido depende en gran medida de una circulación adecuada del volumen de sangre que, a su vez, representa una suficiente capacidad de transporte de oxígeno y una función del sistema cardiovascular eficaz para mantener la circulación de la sangre hacia los lechos capilares periféricos.

Además, entre el 25 y el 35 % de los pacientes con hemorragia desarrollarán una coagulopatía bioquímicamente evidente (coagulopatía inducida por traumatismo) antes de llegar al servicio hospitalario de urgencias, que puede manifestarse clínicamente como estados de hipercoagulabilidad, hipocoagulabilidad o ambos.

En el paciente politraumatizado, la presencia de este trastorno se asocia con mayores requerimientos de transfusión, una estadía más prolongada en la unidad de cuidados intensivos y, por ende, una mayor

estadía hospitalaria, la necesidad de ventilación mecánica prolongada, el aumento de la incidencia de disfunción multiorgánica y lo más inquietante: una tasa de mortalidad entre tres y cuatro veces mayor. La coagulopatía inducida por el traumatismo tiene efectos nocivos, independientemente de la gravedad de la lesión, del nivel de shock, del grado de acidosis o de la profundidad de la hipotermia. (4, 5, 6)

El propósito de esta revisión es proporcionar los fundamentos de la fisiopatología del shock hemorrágico y de las estrategias para el tratamiento actual de la pérdida aguda de sangre en el paciente politraumatizado.

2. DESARROLLO

I. Desequilibrio entre suministro y utilización de oxígeno

La fisiopatología del shock hemorrágico implica una disminución del suministro de oxígeno sistémico a un nivel inferior, al necesario para mantener la función celular. Este suministro es igual a la tasa de flujo sanguíneo, que es el gasto cardíaco (Q; normal = 5-6 L/min) multiplicado por el contenido de oxígeno unido a la hemoglobina (Hgb) en un volumen de sangre (normal: hombre = 20,7 ml de O₂/dL; mujer = 18,4 ml O₂/dL). Un suministro de oxígeno tisular normal es de aproximadamente 1 000 a 1 250 ml de O₂/min en hombres, y aproximadamente 925 a 1 100 ml de O₂/min para mujeres. (7)

Si el suministro de oxígeno es insuficiente, se desarrolla hipoxia tisular que resulta en metabolismo anaeróbico y producción de lactato. Esta importante variable en la fisiología del transporte de oxígeno a menudo no se considera, pues, lo que se mide, aunque rara vez, es la afinidad de unión al oxígeno de la Hgb, expresada como p₅₀ y representada mediante curvas de disociación de oxihemoglobina.

Esta propiedad de la Hgb determina el grado de descarga periférica de oxígeno y, por tanto, la cantidad de oxígeno disponible para la oxigenación de los tejidos. La acidosis desplaza la curva de oxihemoglobina hacia la derecha (lo que se conoce como efecto Bohr) y aumenta la descarga de oxígeno.

Por el contrario, la hipotermia cambia la curva hacia la izquierda y tiende a disminuir la descarga de oxígeno en la periferia. La acidosis y la hipotermia son alteraciones homeostáticas frecuentes que complican la reanimación. Dependiendo de la magnitud de cualquiera de ellos, en cualquier momento durante la reanimación, la descarga del oxígeno de la Hgb puede verse aumentada o impedida.

Estas consideraciones pueden explicar, en cierta medida, la variabilidad de las respuestas a la reanimación de diferentes pacientes. Además, es de interés la posibilidad de mejorar la disponibilidad de oxígeno en los órganos terminales en los pacientes con compromiso del transporte de oxígeno por un aumento farmacológico en p₅₀ (mmhg). (8)

La utilización sistémica de oxígeno, aproximadamente 250 ml de O₂/min, es la cantidad de oxígeno consumido cada minuto por todos los procesos metabólicos del organismo. La relación fisiológica entre la utilización sistémica de oxígeno y el suministro de oxígeno al tejido se expresa como el índice de extracción de oxígeno.

Así, la utilización sistémica de oxígeno y el índice de extracción difieren significativamente entre los diferentes sistemas de órganos. Por ejemplo, sus valores a nivel del corazón, el hígado y los riñones son

de un 60, 45 y 15% respectivamente.

Como se puede observar, un índice de extracción de oxígeno más alto se asocia con una mayor dependencia de su suministro de oxígeno. Este indicador proporciona un importante mecanismo compensatorio que compensa las reducciones del suministro de oxígeno, debido a la pérdida aguda de sangre y a una disminución del gasto cardíaco. Se compensa una reducción inicial de suministro de oxígeno, por un aumento del índice de extracción, que mantiene la utilización sistémica constante.

En este estado hemodinámico, el valor de la utilización sistémica de oxígeno es independiente del flujo sanguíneo. Como mecanismo compensatorio para la pérdida de volumen sanguíneo, la independencia del flujo de la utilización sistémica de oxígeno, mediada por el índice de extracción, puede resultar en una presentación clínica engañosa de estabilidad hemodinámica (shock hemorrágico compensado) en un 30 %.

(9)

Es posible que se pierda parte del volumen sanguíneo en la medida que el gasto cardíaco y el suministro de oxígeno vayan disminuyendo con la hemorragia continua; el índice de extracción irá en aumento hasta que, eventualmente, la cantidad de oxígeno a extraer sea de un 60-70 % para la mayoría de los tejidos.

Desde esta perspectiva, cualquier disminución intensa del suministro de oxígeno provocará que su utilización sistémica disminuya, de modo que su valor ahora va a depender del flujo. El valor del suministro de oxígeno que representa el límite entre el flujo independiente y el flujo dependiente de su utilización sistémica se denomina suministro de oxígeno crítico.

Cualquier suministro de oxígeno menor que su valor crítico está asociado con una disminución de la utilización sistémica de oxígeno y con alteraciones de los procesos celulares dependientes de oxígeno, como el metabolismo, que pasa de una vía aeróbica a una anaeróbica.

Un valor de suministro de oxígeno crítico marca el inicio de la acidosis láctica y de la acumulación de la deuda de oxígeno. Sin una reanimación eficaz, la hemorragia en curso progresa a un shock descompensado, caracterizado por una inestabilidad hemodinámica y con disminución del flujo sanguíneo, que no puede mantener los procesos fisiológicos que sustentan la vida. (10)

Durante la evolución posterior, puede aparecer un shock refractario, que representa el agotamiento de las reservas fisiológicas, el colapso hemodinámico, la disfunción de órganos vitales, su fallo posterior y, en última instancia, la muerte. Por lo tanto, un objetivo principal de la atención al paciente politraumatizado en shock lo constituye la restauración del suministro de oxígeno a un nivel aproximado entre 350–450 ml O₂/min/m², de tal manera que su valor tenga una aproximación mayor que el indicador crítico.

Sin embargo, apuntar a valores de suministro de oxígeno más altos que los normales (DO₂ > 600 mL O₂/min/m²), con una administración agresiva de líquidos, predispone a complicaciones secundarias de la sobrecarga de volumen. Por esto se plantea que sobrepasar los valores recomendados en cuanto al suministro de oxígeno no mejora la supervivencia; por el contrario, se asocia con resultados perjudiciales para los pacientes.

El suministro de oxígeno se puede determinar a partir de la concentración de Hgb, la SaO₂ y el volumen sistólico. Este último se puede obtener de forma no invasiva, rápida y, hasta cierto punto, con un grado razonable de precisión, mediante la medición ecocardiográfica transtorácica de velocidad del flujo sanguíneo en la vía de salida del ventrículo izquierdo.

La utilización sistémica de oxígeno se puede estimar como $125 \text{ ml/min/m}^2 \times \text{BSA}$ ($\text{BSA m}^2 = 0,007184 \times (\text{W}) 0,425 \text{ kg} \times (\text{H}) 0,725 \text{ cm}$), determinado por calorimetría indirecta, o calculada utilizando la ecuación de Fick. Sin embargo, el valor crítico del suministro no es un punto de transición exacto del flujo independiente de la utilización sistémica de oxígeno al dependiente y varía considerablemente de un sistema de órganos a otro. (11)

Además, la medición directa en el lugar de atención durante la reanimación de muchos parámetros críticos del transporte de oxígeno generalmente no es práctica ni factible. Sin embargo, consideramos que la familiaridad con la fisiología del equilibrio entre el suministro y la utilización de oxígeno, así como la apreciación del significado del índice de extracción de oxígeno y del suministro de oxígeno crítico establecen una base conceptual importante en las decisiones críticas, normalmente requeridas durante la reanimación.

Coagulopatía inducida por trauma

En 2003, Brohi y colaboradores identificaron una coagulopatía adquirida en pacientes traumatizados, causada por la dilución durante la resucitación. Los defectos en la hemostasia inducidos por traumatismos ocurren en aproximadamente el 25-65 % de los pacientes lesionados con mayores probabilidades de sufrir shock y con altos índices de gravedad. La coagulopatía inducida por el trauma se asocia con mayores necesidades de transfusión inicial, desarrollo de insuficiencia orgánica y mayor mortalidad. (12)

Este trastorno representa una gama de anomalías observadas en la formación de coágulos, en la fibrinólisis o en cualquiera de las diversas vías hemostáticas que controlan estos dos procesos. Se asocia con una lesión difusa del endotelio, inducida por el traumatismo, que se caracteriza por una alteración sistémica de la función de las células endoteliales microvasculares, y se cree que es causada por la exposición a altos niveles de catecolaminas y una amplia gama de estímulos extracelulares, incluidas las citosinas como IL-6 y TNF- α . (13, 14)

Una característica patológica importante de la endotelopatía inducida por traumatismo es la formación de trombos microvasculares, que bloquean el flujo y la descarga de oxígeno desde la Hgb en los circuitos capilares. Ocurre junto con la pérdida del glicocálix endotelial adyacente, que es una capa indistinta rica en sindecan-1, ácido hialurónico, sulfato heparán y sulfato de condroitina. (15)

Contribuye a la permeabilidad y a la función de las células endoteliales, al restringir el movimiento del líquido y las proteínas desde la sangre hasta el intersticio, modulando el estrés y controlando las interacciones entre células inflamatorias y células endoteliales y de las reacciones trombóticas e inflamatorias asociadas. (16, 17)

La eliminación del glicocálix suprime estas funciones homeostáticas y libera proteoglicanos, que se unen y activan las proteínas anticoagulantes endógenas, incluidas la antitrombina, inhibidor de la vía del factor tisular (en inglés, TFPI) y restos similares al sulfato de heparina, que esencialmente heparinizan al paciente con traumatismo sangrante. (18, 19)

La coagulopatía inducida por el trauma también incluye el agotamiento del fibrinógeno y la coagulación intravascular diseminada. La disfunción del factor von Willebrand (en inglés, vWF), también puede ocurrir después de un trauma y se clasifica como parte de estos trastornos postraumáticos. Además, en estos pacientes también se pueden desarrollar ciertos defectos plaquetarios cualitativos, particularmente en aquellos con lesiones en la cabeza. (20, 21)

Además de estas coagulopatías por traumatismos, los pacientes demostrarán distintos patrones de disfunción en el sistema fibrinolítico, que van desde la hiperfibrinólisis fulminante hasta el cierre de la fibrinólisis, con profundas implicaciones para estrategias de reanimación.

Defectos específicos en la hemostasia inducidos por un trauma

- **Expresión de proteína C regulada**

La trombomodulina (TM) es un receptor de la superficie de las células endoteliales que se une a la trombina. Las interacciones trombina-TM promueven la activación mediada por trombina de la proteína C dependiente de la vitamina K soluble, una reacción que se acelera mediante la unión de la proteína C a una co-localización del receptor de la superficie de las células endoteliales, conocido como el receptor de la proteína C de células endoteliales. La proteína C activada junto con la proteína S degrada proteolíticamente los cofactores de coagulación VIII y V. En consecuencia, se suprimen las activaciones de los factores de coagulación IX y X y la generación de trombina de la protrombina termina. (22)

Además de regular negativamente la formación de coágulos se activa la proteína C/proteínas que promueve la lisis del coágulo al bloquear un importante inhibidor de la fibrinólisis, PAI-1 (inhibidor-1 de la activación del plasminógeno). Aunque la trombina, cuando se une a la trombomodulina, aumenta la actividad anticoagulante mediante la activación de la proteína C, las interacciones trombina-TM también promueven la actividad antifibrinolítica mediante la activación mediada por la trombina del inhibidor de fibrinólisis activable por trombina (en inglés, TAFI).

El inhibidor interfiere con la unión del plasminógeno a los coágulos de fibrina que son necesarios para la conversión del plasminógeno en plasmina mediante activadores del plasminógeno. Cabe destacar que también funciona en el control de los procesos inflamatorios, modulando la actividad de la C5 anafilatoxina. (23)

Así, la variabilidad clínica de las coagulopatías inducidas por el trauma puede estar relacionada, en parte, con el desarrollo de endotelopatía y las actividades compensatorias inducidas por la expresión regulada de la trombomodulina.

- **Factor von Willebrand**

El factor von Willebrand es una glicoproteína adhesiva de alto peso molecular que desempeña un

papel esencial en la hemostasia primaria, al promover la adhesión plaquetaria al subendotelio y la formación de tapones plaquetarios en los sitios de lesión vascular. Este factor aumenta en plasma y líquido de lavado broncoalveolar de pacientes con lesión aguda, y es predictivo del desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda. Se almacena en los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales y los gránulos α de las plaquetas, después de ser sintetizados en ambos tipos de células. (24)

Los multímeros ultragrandes del factor von Willebrand (en inglés, ULvWF) se liberan de las células endoteliales después de un trauma, posiblemente a través de la activación sistémica de las células endoteliales por IL-1, IL-8 y TNF- α . Después, se escinden rápidamente en unidades activas mediante la circulación de ADAMTS13. Se plantea la hipótesis de que la desregulación de vWF/ADAMTS13 tiene un papel en la propagación de la endotelopatía inducida por el shock, la coagulopatía y las reacciones autoinflamatorias sistémicas. (25)

Sin embargo, a pesar de los informes sobre la asociación clínica entre la desregulación de vWF/ADAMTS 13 y los malos resultados de los pacientes con traumatismos graves, este fenómeno no se ha explicado mecánicamente. La hipotermia afecta todos los aspectos de la hemostasia, incluidas las actividades procoagulantes y anticoagulantes. No obstante, las interacciones entre el vWF y el receptor de glicoproteína plaquetaria Ib-IX-V parecen ser los más sensibles a las temperaturas más bajas.

- **Hipofibrinogenemia**

Los trastornos congénitos del fibrinógeno son trastornos hemorrágicos poco frecuentes que afectan a la cantidad (afibrinogenemia e hipofibrinogenemia), a la calidad (disfibrinogenemia), o a ambas (hipodisfibrinogenemia). La hipofibrinogenemia adquirida se ha reportado en aproximadamente un 40 % de los pacientes traumatizados hipotensos. En muchos casos, el fibrinógeno es el primer componente de la coagulación que cae a niveles críticos, y la medida de la hipofibrinogenemia se correlaciona con la gravedad de la lesión. (26)

La función del fibrinógeno, como sustrato principal de la cascada de coagulación, es la conversión de la trombina en hebras de fibrina para la formación de coágulos. También es importante para la agregación plaquetaria después de activar el receptor de la membrana plaquetaria GPIIb/IIIa.

Las concentraciones de fibrinógeno < 230 mg/dL se asocian con un aumento de la mortalidad, y la hipofibrinogenemia moderada es un factor determinante de insuficiencia orgánica temprana, correlacionándose negativamente con las puntuaciones de la evaluación secuencial de fracaso órganos a las 24 horas. (27)

La hipofibrinogenemia se observa con más frecuencia en pacientes con fracturas graves de extremidades o pelvis que son acidóticos y experimentan un retraso prolongado en el traslado a un centro de traumatología. Los ensayos viscoelásticos específicos permiten una evaluación rápida de la contribución del fibrinógeno con el coágulo, pero debe interpretarse con precaución. (28)

- **Disfunción plaquetaria**

Las lesiones traumáticas y, en particular, las que se desarrollan a nivel cerebral se asocian con

disfunción plaquetaria adquirida y están presentes en casi el 30 % de los pacientes en la evaluación inicial al momento del ingreso, cuando son evaluados por la agregagometría de impedancia, en respuesta al ácido araquidónico, colágeno o trombina.

La disminución de la capacidad de respuesta de las plaquetas al difosfato de adenosina (en inglés, ADP) es secundaria a la regulación negativa del receptor plaquetario P2Y₁₂. Este es un receptor acoplado a proteína G que se une al ADP liberado de los gránulos densos plaquetarios. Como consecuencia de este fenómeno o del bloqueo antagonista, se inhiben al ADP mediado por la agregación plaquetaria. La inhibición de P2Y₁₂ se correlaciona con la gravedad y la mortalidad de la lesión traumática cerebral.

El porcentaje medio de inhibición en estos pacientes (puntuación de escala de coma de Glasgow de 11,9) es de 86 %. Además, en pacientes con índices altos de gravedad de las lesiones, presentan acidosis láctica grave (déficit de bases -8 mEq/l o más), la agregación del difosfato de adenosina está casi completamente inhibida en el 97 % de los casos). El recuento medio de plaquetas para todos estos pacientes con defectos plaquetarios cualitativos adquiridos es normal ($232 \times 10^3 / \mu\text{L}$) y, por lo tanto, se debe realizar una agregagometría de impedancia. (29)

El mecanismo responsable de la regulación negativa del receptor plaquetario P2Y₁₂ no está claramente definido.

Desregulación de la fibrinólisis

- **Hiperfibrinólisis**

La fibrina tiene un papel fundamental en la hemostasia como producto de la cascada de la coagulación y constituye el componente principal en la formación de los coágulos y como sustrato para la fibrinólisis y la ruptura del coágulo. La eficiencia de la fibrinólisis está muy influenciada por la estructura del coágulo y las isoformas y polimorfismos del fibrinógeno, la tasa de generación de la trombina, la reactividad de las células activadas por trombina, como las plaquetas, y el equilibrio relativo de activadores e inhibidores de la fibrinólisis.

La hemostasia es un proceso estrechamente mantenido que implica la formación de coágulos para detener el sangrado y la lisis del coágulo para mantener la permeabilidad vascular. La formación normal de coágulos y la deposición de fibrina promueve la conversión de plasminógeno a plasmina, mediada por el activador del plasminógeno tisular (en inglés, tPA) y la activación de la fibrinólisis primaria que limita el crecimiento del trombo en el sitio de la lesión. El tPA que se libera por la fibrina en la coagulopatía inducida por el trauma también puede ser causado por una actividad fibrinolítica desregulada. (30)

En pacientes traumatizados, Se identifican dos patrones fibrinolíticos patológicos importantes: la hiperfibrinólisis (en inglés, HF) y la detención de la fibrinólisis (en inglés, FS). El shock hemorrágico tiende a inducir la hiperfibrinólisis y la destrucción tisular, particularmente la que involucra a los órganos sólidos tiende a iniciar el cierre de la fibrinólisis

La hiperfibrinólisis es una coagulopatía fulminante, altamente letal, asociada a una alta mortalidad (de un 75 % en la etapa adulta y de un 100 % en la edad pediátrica). La diátesis hemorrágica se desarrolla

en un 10-20 % de los pacientes con puntuaciones mayores de 15 en la evaluación inicial. Además, la hemodilución secundaria a la administración de grandes cantidades de cristaloides en la fase prehospitalaria incrementa el desarrollo de la hiperfibrinólisis, en comparación con los pacientes cuya reposición volumétrica fue menor. (31)

El shock inducido por esta endoteliopatología incrementa la activación de la trombomodulina a la proteína C. La degradación del inhibidor fibrinolítico endógeno PAI-1, por activación de la proteína C, resulta en la no regulación de la acumulación y control del plasminógeno tisular mediante la inducción y planificación de la fibrinólisis.

Muchos autores defienden la hipótesis de que la hiperfibrinólisis primaria ocurre después de la instauración de un shock masivo inducido por la liberación del activador del Tpa del endotelio vascular. Sus niveles elevados en la circulación secuestran el inhibidor fibrinolítico endógeno PAI-1 y forman el complejo PAI-1-tPA. El exceso del activador del plasminógeno tisular inicia y propaga la actividad fibrinolítica sistémica por la conversión de plasminógeno en plasmina. (32)

Aunque existen otros inhibidores y otras vías de activación del sistema fibrinolítico, la interacción del activador del plasminógeno tisular y del inhibidor fibrinolítico endógeno son las más importantes.

- **Detención de la fibrinólisis**

A pesar de que la hiperfibrinólisis es la forma más fulminante de desregulación fibrinolítica después de un trauma grave ($ISS \geq 15$), ocurre en un porcentaje menor de pacientes con lesiones graves (18 %), en comparación con la detención de la fibrinólisis que se observa en el 46 % de los pacientes.

Este proceso se asocia con macrotrombosis que provocan accidentes cerebrovasculares, trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar. Además, las trombosis microvasculares pueden provocar insuficiencia orgánica múltiple y finalmente la muerte. Se plantea que el mecanismo de cierre de la fibrinólisis se debe a una liberación masiva del inhibidor fibrinolítico endógeno PAI-1, del cual existen tres formas en plasma: PAI-1 activo libre, PAI-1 inactivo en forma de complejo con t-PA y PAI-1 latente. (33)

Los niveles plasmáticos del inhibidor fibrinolítico endógeno varían más que cualquier otro componente del sistema fibrinolítico, probablemente debido a la amplia variedad de sustancias que inducen su producción. En este grupo se incluyen la insulina, el factor de necrosis tumoral (en inglés, $TNF\alpha$), IL-1, el factor de crecimiento transformante β (en inglés, $TGF\beta$) y la trombina.

El inhibidor fibrinolítico endógeno PAI-1 se sintetiza en los hepatocitos y las células endoteliales. Los gránulos α plaquetarios también son una fuente importante de PAI-1 (y $\alpha 2$ -antiplasmina) en la circulación después de la activación plaquetaria con trombina. (34)

Sin embargo, un vínculo mecanicista entre plaquetas activadas e inhibidor fibrinolítico endógeno PAI-1, mediada por la inhibición del activador del plasminógeno tisular tPA y la detención fibrinolítica, aún no se ha establecido, mientras que la disfunción plaquetaria se ha asociado con hiperfibrinólisis.

Atención al paciente politraumatizado

• Cuidados en la fase prehospitalaria

El 12 % de las muertes por traumatismos se puede prevenir con intervenciones de reanimación avanzada a cargo de profesionales sanitarios altamente capacitados. De modo que una atención prehospitalaria eficiente es vital para el pronóstico de las lesiones inherentes al trauma. Cuando se extiende la respuesta ante el trauma durante la atención inicial en el lugar de los hechos por el equipo de emergencia médica, se prolonga consecuentemente el tiempo total prehospitalario. (35,36)

Se ha demostrado una asociación entre tiempos prolongados en la escena del accidente con una mayor mortalidad en pacientes gravemente heridos. El sangrado intrabdominal no sospechado es rápidamente fatal, con aumento de la mortalidad aproximadamente en 1 % por cada 3 minutos de retraso de la laparotomía de control de daños.

También hay datos que sugieren que no existe asociación entre el tiempo prehospitalario y la mortalidad en pacientes politraumatizados, y que determinados pacientes pueden beneficiarse más al someterse a procedimientos avanzados de las vías respiratorias y el tórax en lugar de transportarlos rápidamente a un centro de traumatología. Sin embargo, las mejores estrategias prehospitalarias para ciertos subgrupos como como pacientes con traumatismos rurales, pacientes con múltiples lesiones inducidas por objetos contundentes y tal vez aquellos sometidos a extracciones complicadas siguen sin estar bien definidas. (37, 38, 39)

Con la implementación del sistema de telemedicina los paramédicos pueden consultar a los médicos del servicio de emergencia médica (SEM) en cualquier momento. Las consultas médicas paramédicas-tele-EMS (por sus siglas en inglés) pueden disminuir considerablemente la brecha de tiempo entre diagnóstico y tratamiento de pacientes con lesiones potencialmente mortales hasta que el médico del SEM llega al lugar. Además, varios de los casos críticos pueden ser manejados por un médico de tele-EMS ya que no requieren de ninguna intervención invasiva a cargo de un médico de EMS en el lugar. De esta forma, los sistemas de telemedicina establecen una mayor calidad de la atención médica de emergencia en una etapa más temprana. (40)

Transfusión prehospitalaria

Varias observaciones sugieren que el inicio temprano de la reanimación en el entorno prehospitalario podría reducir la mortalidad excesiva.

Para abordar esta cuestión, se han llevado a cabo dos ensayos fundamentales: por un lado, el que se conoce en inglés como Control of major bleeding after trauma (COMBAT (NCT01838863), el cual constituye un diseño de estudio de un solo centro; y, por otro lado, el Ensayo de plasma aéreo prehospitalario (en inglés, PAMPer (NCT01818427), el cual implica una fase pragmática, multicéntrica, aleatorizada por grupos de 3, que examinó el uso de plasma para la reanimación en el ámbito prehospitalario. El ensayo COMBAT demostró que la reanimación con plasma descongelado en lugar de solución salina para pacientes en shock hemorrágico durante el transporte terrestre (generalmente con

tiempos de transporte cortos) no redujo la mortalidad. Por su parte, el ensayo PAMPer demostró que la administración de plasma descongelado para el shock hemorrágico durante el vuelo en helicóptero redujo la mortalidad a 30 días en un 30 % (23,3 % frente a 33,0 %; $p = 0,03$). (41, 42)

El análisis combinado de los datos de los ensayos COMBAT y PAMPer reveló una reducción significativa de la mortalidad en los pacientes que recibieron transfusión de plasma prehospitalaria, en comparación con aquellos que recibieron cuidados estándares, cuando el tiempo del transporte prehospitalario se prolongó a más de 20 minutos. (43)

En lo que respecta a la utilización de sangre total para la reanimación del shock hemorrágico en el ámbito prehospitalario, un estudio demostró que los pacientes traumatizados que recibieron transfusión con sangre con títulos bajos del grupo O tuvieron un índice de mejoría hemodinámica mayor y mostraron una reducción de la mortalidad temprana, en comparación con aquellos que no recibieron transfusión, aunque la cohorte que recibió la transfusión se encontraba en etapas más avanzadas de shock hemorrágico. (44)

- **Administración empírica de ácido tranexámico (en inglés, TXA)**

La aleatorización clínica de un antifibrinolítico en hemorragia significativa-2 (CRASH-2), un estudio de fase 3 pragmático, aleatorizado y controlado con placebo involucró 274 hospitales en 40 países, con la inscripción de 20 127 individuos durante un período de cinco años —de mayo de 2005 a enero de 2010— financiado en parte por una importante empresa farmacéutica que fabrica TXA. (45)

El estudio evaluó el efecto del ácido tranexámico sobre la mortalidad, los eventos de oclusión vascular y la recepción de transfusión de sangre después de un traumatismo, y se detectó una pequeña pero estadísticamente significativa disminución de la mortalidad en los sujetos del estudio tratados con este fármaco. En esta investigación no se midió la actividad fibrinolítica.

Estos resultados fueron ampliamente aceptados como definitivos, y este fármaco antifibrinolítico pasó a ser reconocido como el fármaco «antihemorrágico» en muchas ambulancias y helicópteros sanitarios. De hecho, los datos confirman su eficacia cuando se administra selectivamente a pacientes con lesiones graves (ISS media ≥ 30) durante la fase prehospitalaria de la atención. (46, 47)

Sin embargo, en el paciente traumatizado, se pueden identificar diferentes estados de fibrinólisis distintos a la hiperfibrinólisis, que incluyen tanto la inhibición de la fibrinólisis como su interrupción, y representa una inhibición más allá de los niveles fisiológicos después de la activación de las vías fibrinolíticas. (48, 49)

Una mayor inhibición por TXA de un sistema que ya demuestra una disminución de la actividad fibrinolítica puede aumentar la mortalidad cuando se administra a pacientes que mantienen niveles bajos, pero aún fisiológicos de la fibrinólisis, o puede precipitar una detención de la fibrinólisis en esos pacientes. Por tanto, la inhibición de la fibrinólisis en pacientes con lesiones graves requiere una consideración cuidadosa, reconociendo que en determinadas circunstancias este fármaco puede afectar negativamente a la supervivencia. (50, 51)

Finalmente, no está indicada la administración no selectiva de este fármaco a pacientes traumatizados y, aunque se considera principalmente un inhibidor de la fibrinólisis, se plantea que su aplicación temprana también bloquea la degradación del glicocálix mediada por proteasas y puede prevenir la endoteliopatía y los defectos hemostáticos asociados.

Atención hospitalaria del paciente politraumatizado

- **Evaluación inicial**

La evaluación suele basarse en la experiencia clínica y en un conjunto de parámetros básicos que incluyen el nivel de conciencia, la presión arterial sistólica (PAS) y la diastólica (PAD), la frecuencia cardíaca (FC) y la respiratoria, el tiempo de llenado capilar y la capnometría.

La hipotensión es considerada la anormalidad hemodinámica más relevante en un paciente con pérdida aguda de sangre. Sin embargo, constituye un hallazgo tardío e indica que las reservas fisiológicas están casi agotadas o se han agotado. Además, no permite predecir la presencia de una lesión significativa o una necesidad más inmediata de intervenciones avanzadas. (52, 53)

El índice de shock, que se define por la FC/PAS, puede proporcionar una predicción más sólida de la lesión. Un índice normal es esencialmente $< 1,0$; por lo tanto, siempre que la FC sea numéricamente mayor que la PAS, el paciente está en shock. Se reporta que si es $\geq 1,5$, predice la transfusión masiva de un paciente traumatizado, con una sensibilidad razonable. (54, 55)

Una métrica aún más sensible para el shock, lo constituye la modificación de este índice, determinado por la relación FC/presión arterial media. En este caso cuando el índice es $\geq 1,3$, indica un estado hipodinámico. El índice ROPE se define por FC/ presión del pulso. Este índice indica shock cuando es $\geq 2,2$ y tiene el potencial de ser un indicador temprano de pérdida de sangre. (56)

Para una hemorragia en curso, la decisión de iniciar una reanimación mayor que incluya la transfusión masiva suele quedar a criterio del cirujano de trauma. Existen veinticuatro diferentes sistemas de puntuación, que predicen la necesidad de transfusión masiva para un paciente con potencial de shock hemorrágico. (57)

La transfusión masiva generalmente se define como la transfusión de más de 10 unidades de sangre en un período de 24 horas y también se puede considerar la administración de 3 unidades de sangre por hora (umbral de administración crítico).

De las puntuaciones que utilizan la evaluación clínica, valores de laboratorio y resultados de ultrasonido, la puntuación de gravedad del sangrado traumático modificado muestra la mayor precisión, mientras que la puntuación de hemorragia grave asociada al trauma es la mejor validada.

Recientemente, se ha elaborado una definición de transfusión masiva que tiene en cuenta el uso de sangre entera, y que identifica la mortalidad temprana con mayor precisión que otras definiciones. Aunque no se utiliza ampliamente, la medición no invasiva de la oxigenación muscular, basada en espectroscopia óptica, puede proporcionar la medida más directa del shock y constituye el mejor indicador con respecto a la sensibilidad y especificidad para transfusión masiva. (58)

Reanimación por control de daños (en inglés, DCR)

La aplicación de los principios basados en evidencia de la reanimación por control de daños mejora la supervivencia en pacientes lesionados, aunque la supervivencia de los pacientes con la hemorragia más grave asociada con la hipotensión no necesariamente mejora con respecto a las estrategias de reanimación más antiguas.

Los principios incluyen el control de la hemorragia compresible, reanimación hipotensiva, evitación del uso excesivo de cristaloides y coloides, prevención o corrección de la acidosis, de la hipotermia y de la hipocalcemia, así como la reanimación hemostática (uso temprano de una cantidad equilibrada de glóbulos rojos, plasma y plaquetas. (59)

Esta estrategia terapéutica se puede lograr usando transfusión de sangre total, componentes sanguíneos en volúmenes iguales o componentes dirigidos, por los resultados del ensayo viscoelástico. Especialmente durante la reanimación por control de daños, las funciones microcirculatoria y metabólica celular no se miden de manera específica, dirigida o continua de una manera que informe decisiones en un contexto clínico realista. (60)

La disponibilidad de plasma y plaquetas es limitada en algunos contextos. En estas situaciones, pueden ser usados como sustitutos títulos bajos tipo O de sangre total, descongelada o plasma líquido, plaquetas almacenadas en frío o plasma liofilizado reconstituido. Curiosamente, las plaquetas almacenadas en frío pueden ser superiores a las conservadas a temperatura ambiente, en relación con el potencial hemostático. (61)

Reanimación con sangre entera

La restauración adecuada del volumen sanguíneo y la corrección de defectos hemostáticos inducidos por traumatismos se puede lograr con la transfusión con títulos bajos (anticuerpos anti-A, anticuerpos anti-B < 1:256), tipo O, Rh negativo, sangre total. Se ha ampliado sustancialmente la utilización de sangre total para pacientes traumatizados en los centros de traumatología de nivel 1 y 2 de EE. UU. desde el año 2018, que incluye un aumento en el uso de sangre total positivo en mujeres en edad fértil. (62)

Esta estrategia reporta beneficios relacionados con un posible aumento de la supervivencia, si se compara con la reanimación basada en componentes: exposición reducida del donante, todos los elementos críticos para el control de hemorragias están contenidos en un producto en cantidades fisiológicas, y se produce una transfusión de glóbulos rojos más jóvenes debido a tiempos de almacenamiento más cortos. (63,64)

La duración del almacenamiento de la sangre total sigue siendo objeto de debate, aunque los datos muestran cambios significativos de degradación del potencial hemostático después de 14 días de almacenamiento. (65)

La reducción leucocitaria de la sangre total no parece ofrecer ningún beneficio clínico distintivo sobre unidades no leucorreducidas. Además, la reanimación con sangre total puede ser una mejor opción para la hemorragia exanguinante en ciertas regiones donde no existen bancos de sangre bien equipados y

con disponibilidad insuficiente de productos sanguíneos. (66, 67)

Sin embargo, del 21 % de todos los donantes que son elegibles para donar sangre total RhD negativo (masculino, grupo O, RhD negativo y con títulos bajos anti-A y -B), solo hay un 3 % con tasa de aloinmunización RhD. La experiencia exitosa del ejército estadounidense con sangre entera fresca, por ejemplo, está bien documentada. (68)

Estudios recientes sugieren que la utilización de sangre total en la reanimación en traumatismos civiles está asociada con una reducción de las transfusiones posteriores a las realizadas en el departamento de emergencias y un aumento de la probabilidad de supervivencia de 24 h a 28 días. (69, 70)

Por el contrario, otros datos sugieren que, aunque es segura, la reanimación con sangre total no mejora significativamente la supervivencia, en comparación con la reanimación basada en componentes, y no reduce la utilización de productos sanguíneos, como se planteó en primer lugar. Podría decirse que los estudios existentes sobre la reanimación basada en sangre completa son limitados y precisan de una investigación más rigurosa exhaustiva para abordar su efectividad. (71, 72, 73,74)

Reanimación por control de daños, basada en proporción de componentes fijos

El ensayo pragmático, aleatorizado y óptimo de proporciones de plaquetas y plasma (en inglés, PROPPR) de 2015 estableció el uso de transfusiones equilibradas de componentes sanguíneos para la reanimación de pacientes con shock hemorrágico. Este estudio involucró a 12 de los centros de trauma más importantes EE. UU., y mostró que la reanimación con sangre en una proporción de componentes fija de 1:1:1 (plasma: PLT:pRBC) redujo la mortalidad causada por desangramiento a las 24 h en un 9,6 %, en comparación con la transfusión de componentes en un relación de 1:1:2, que fue de 14,6 %. (75)

En ambos grupos, primero se transfundieron plaquetas y luego plasma alternando con glóbulos rojos. Los componentes transfundidos 1:1:1 entregan un sustituto de la sangre anémico, trombocitopénico e hipocoagulable.

Las plaquetas se separan de una unidad de sangre entera fresca mediante aféresis o centrifugación y habitualmente se almacenan en el banco de sangre a temperatura ambiente (20-24 °C) hasta 5 días, lo que conlleva un riesgo sustancial de contaminación bacteriana. (76)

La transfusión de plaquetas almacenadas a temperatura ambiente se asocia con un mayor riesgo de septicemia y muerte que la que se realiza de cualquier otro producto sanguíneo. Además, en estas condiciones hay un rápido deterioro de la función plaquetaria, en relación con el almacenamiento plaquetario caracterizado por fragmentación, activación, desgranulación y agregación, junto con aumento de la glucólisis y la acidosis intracelular, lo que disminuye significativamente la eficacia de las transfusiones de este hemoderivado. (77)

Una mayor demanda de plaquetas durante la reanimación por control de daños es colocada en un inventario siempre limitado del banco de sangre, lo que puede dificultar significativamente los esfuerzos de reanimación. Para evitar estos problemas, se está reexaminando el almacenamiento de plaquetas a 4 °C.

Las plaquetas se almacenaban primeramente a 4 °C hasta que se demostró que la vida media de las

almacenadas en frío después de la transfusión se redujo notablemente en circulación a 1,3 días, en comparación con la vida media de las plaquetas almacenadas a temperatura ambiente (3,9 días). Sin embargo, el almacenamiento en frío de las plaquetas muestra evidencia de activación, que incluye un aumento de la producción de tromboxano A2 y de la expresión superficial de los receptores de selectina P y GPIIb. (78, 79)

Esto sugiere que, debido a la preactivación, las plaquetas almacenadas en frío pueden ser más efectivas que las plaquetas almacenadas a temperatura ambiente para reanimación hemostática, ya que tienen mejor funcionalidad de adhesión y agregación que las plaquetas mantenidas a temperatura ambiente, lo cual se asocia con una reducción en los tiempos de sangrado. Esta cuestión ratifica que la vida media corta de las plaquetas almacenadas en frío continúa siendo suficiente para la reanimación por control de daños. (80)

La transfusión de concentrados de glóbulos rojos, a veces en cantidades masivas, puede restablecer una adecuada capacidad de transporte de oxígeno, a pesar de estar asociada con riesgos mensurables de morbilidad y mortalidad. Después de su separación de la sangre completa, los glóbulos rojos se almacenan a 4 °C, en un aditivo de conservación por un periodo de hasta 42 días.

Es posible que los procedimientos actuales de los bancos de sangre no preserven completamente la función de los glóbulos rojos durante su almacenamiento, contribuyendo a la disminución de capacidad de la liberación de oxígeno de los glóbulos rojos. (81, 82)

El tiempo de almacenamiento de la sangre transfundida es un factor de riesgo independiente de insuficiencia orgánica múltiple posterior a una lesión. Durante este tiempo, los glóbulos rojos sufren cambios bioquímicos denominados como lesión por almacenamiento de glóbulos rojos. Además de desarrollar desequilibrios metabólicos graves, los glóbulos rojos almacenados se transforman morfológicamente de discos bicóncavos flexibles en formas rígidas, que no se deforman ni obstruyen fácilmente el flujo a través de lechos capilares. (83, 84)

Además, el flujo microvascular aumenta la liberación del óxido nítrico y el trifosfato de adenosina por los glóbulos rojos en condiciones hipóxicas. Ambos mediadores reguladores microvasculares se agotan en los eritrocitos almacenados en frío y carecen de 2,3-difosfoglicerato eritrocitario (2,3-DPG). La unión de 2,3-DPG a la hemoglobina disminuye la afinidad de unión del oxígeno a la hemoglobina, lo que facilita la descarga de oxígeno de la Hgb en el tejido. Cuando un paciente puede tener predominantemente sangre almacenada en circulación, el tiempo necesario para sintetizar y acumular 2,3-DPG y regenerar una p50 favorable a la oxigenación de los tejidos puede ser excesivo. (85)

El metabolismo energético de los glóbulos rojos se deteriora progresivamente y los sistemas redox dependientes de energía fallan. El aumento del estrés oxidativo conduce a la acumulación de proteínas, metabolitos y lípidos irreversiblemente oxidados.

Por tanto, es razonable considerar que una lesión significativa por almacenamiento de glóbulos rojos afectaría negativamente los resultados en pacientes con traumatismos transfundidos y que se debe

aprovechar la sangre fresca o con un período relativamente corto. Los estudios anteriores en conjunto no son concluyentes con respecto a si la edad de la sangre transfundida tiene alguna asociación con los resultados de los pacientes traumatizados.

En un estudio se observó que el aumento en el número de glóbulos rojos más antiguos (almacenamiento ≥ 22 días) transfundidos durante la transfusión masiva de pacientes traumatizados, estaba asociada independientemente con mayor probabilidad de mortalidad en 24 h.

Sin embargo, en un análisis más reciente, no se encontró una correlación sistemática entre el tiempo de almacenamiento de las unidades de eritrocitos transfundidos y la mortalidad hospitalaria de los pacientes sometidos a una transfusión masiva.

La transfusión de plasma durante la reanimación por control de daños proporciona factores de coagulación y se ha demostrado mitigar la endoteliopatía del trauma. La protección del endotelio puede deberse en parte al fibrinógeno y otras proteínas derivadas del plasma, aunque el mecanismo exacto de protección de las células endoteliales por parte del plasma aún no se ha dilucidado.

En los EE. UU., se denomina plasma fresco congelado (PFC) al que se separó y se congeló dentro 8 h de recogida y al plasma producido a partir de la sangre total almacenada a 4 °C hasta 24 h antes de la separación de componentes FP24. (86)

El plasma fresco congelado se administra rápidamente al principio del curso de la reanimación. Sin embargo, existen dificultades técnicas en cuanto a la administración oportuna de este hemoderivado, que se almacena a -18 °C y requiere de 30 a 40 minutos para descongelarse, etiquetarse y emitirse.

Además, su uso está limitado por una vida media corta una vez descongelado y por el hecho de que su origen es de donantes del grupo sanguíneo AB. Se usa antes de que se conozca el tipo de sangre del receptor, para hacer plasma fácilmente disponible al inicio de la reanimación por control de daños. Puede ser factible que los bancos de sangre mantengan un pequeño inventario del plasma que ha sido descongelado durante un periodo menor a 24 h, para que pueda emitirse sin demora y transfundirse inmediatamente mientras se descongela el PFC de tipo específico.

El plasma descongelado o el plasma líquido «nunca congelado» son otros dos productos que pueden utilizarse inmediatamente y evitar así la transfusión de plasma fresco congelado y FP24 para el tratamiento de la coagulopatía inducida por el trauma. (87)

Los niveles del factor de coagulación se mantienen en plasma descongelado hasta por cinco días, con la excepción del cofactor VIII de la coagulación, que cae por debajo del límite inferior de lo normal al quinto día de almacenamiento. Además, para preservar los inventarios de los bancos de sangre de plasma del grupo AB, el plasma descongelado del grupo A se transfunde empíricamente cuando se desconoce el tipo de sangre del receptor.

El riesgo de una reacción de incompatibilidad del grupo sanguíneo ABO es relativamente raro, ya que el grupo sanguíneo más común encontrado en un receptor será el grupo A. Además, los anticuerpos anti-B generalmente son bajos en el plasma del grupo A de ciertos donantes, por ejemplo, de varones

estadounidenses mayores de 50 años. Así, más del 90 % de los centros de traumatismos encuestados informan que utilizan plasma tipo A. (88)

A pesar de descensos significativos en algunos factores en el plasma líquido almacenado hasta por 40 días, la concentración de fibrinógeno y la fuerza del coágulo medido mediante un ensayo viscoelástico fueron estables. El plasma líquido es más fácil de almacenar y preparar y puede ser más susceptible a transfusión prehospitalaria.

El plasma liofilizado que puede almacenarse a temperatura ambiente durante 2 años es otra fuente de factores de coagulación para la transfusión al paciente con traumatismo hemorrágico. Este se reconstituye rápidamente con agua esterilizada y se puede utilizar en cuestión de minutos. Su seguridad y eficacia pueden ser equivalentes a los productos sanguíneos alogénicos, basados en gran medida en investigaciones observacionales. Sin embargo, no hay datos de estudios aleatorios más grandes para confirmar esto. Además, se desconocen los efectos del plasma liofilizado sobre las reacciones autoinflamatorias del huésped, si las hubiera. Finalmente, preocupaciones con respecto a la transmisión de enfermedades, incluida la hepatitis, con su uso combinado, condujo al cese de la producción a gran escala. (89)

No obstante, se valora su uso en el ámbito militar, y con una mejora significativa en cuanto a la selección de donantes, los procedimientos de prueba y la tecnología de reducción de patógenos, incluido el proceso de inactivación fotoquímica de patógenos. El ejército francés, por ejemplo, continúa produciendo plasma liofilizado pues se conoce que la hipofibrinogenemia complica significativamente el shock hemorrágico en la repleción temprana de fibrinógeno, de manera que se recomienda la transfusión en conjunto con plaquetas, glóbulos rojos y plasma. (90)

Varias directrices internacionales para la reanimación con control de daños indican la administración de fibrinógeno cuando los niveles de fibrinógeno plasmático son inferiores a 150-200 mg/dl o se evidencia disminución de la fuerza del coágulo debido a hipofibrinogenemia (o posiblemente disfibrinogenemia adquirida como lo evidencia el ensayo viscoelástico. (91)

En los Estados Unidos, el crioprecipitado (crio) es la principal fuente de fibrinógeno, que se produce al descongelar lentamente el plasma fresco congelado. Otros factores de coagulación enriquecidos en el crio incluyen: el factor von Willebrand, FVIII y FXIII, y estos contribuyen posiblemente a la reanimación hemostática. Datos recientes in vitro sugieren que la criogénica potencialmente atenúa la endotelio patía inducida por el shock hemorrágico. (92)

Reanimación con control de daños dirigida a objetivos

Un ensayo viscoelástico, ya sea mediante tromboelastografía (TEG) o tromboelastometría rotacional (en inglés, ROTEM), evalúa varios parámetros de la formación de fibrina, la hiperfibrinólisis y la detención de la fibrinólisis en sangre total. (93, 94)

La evaluación de la coagulación basada en un ensayo viscoelástico proporciona una medida rápida e integrada de la formación y disolución de los coágulos en la sangre, en comparación con las pruebas de

coagulación convencionales de las vías de coagulación individuales realizadas en los preparados plasmáticos y, por tanto, en ausencia de plaquetas y glóbulos rojos. (95)

Además, los ensayos viscoelásticos pueden detectar la hiperfibrinólisis o la detención de la fibrinólisis, que no son detectadas mediante estudios convencionales; aunque, debe decirse que, en ocasiones, no descubre la fibrinólisis oculta. Ninguno de estos exámenes evalúa la compleja influencia del endotelio sobre la actividad hemostática. (96)

A medida que avanza la reanimación con control de daños, los ensayos viscoelásticos seriados en un paciente identifican de manera confiable las coagulopatías y delinean los fenotipos fibrinolíticos dentro de un contexto clínico realista y de manera más oportuna que las pruebas convencionales de coagulación. (97)

Por ejemplo, un ensayo viscoelástico puede predecir la necesidad específica de plasma o sugerir en su lugar un crioprecipitado para el tratamiento de una coagulopatía inducida por el trauma, incluso antes de que la hemorragia coagulopática sea clínicamente evidente. Estos ensayos también pueden predecir las transfusiones masivas tempranas antes y con mayor precisión que el juicio clínico o aquel basado en estudios convencionales. (98)

El ensayo viscoelástico es particularmente útil, por ejemplo, para sugerir la posibilidad de coagulopatía debido a la disfunción plaquetaria (máxima amplitud $A < 55$ en tromboelastografía) en un paciente con trauma craneal que tenga un conteo plaquetario normal. Además, por estos exámenes pueden ser identificados los factores que complican la situación, como los efectos preexistentes del tratamiento farmacológico con anticoagulantes orales. (99)

Los ensayos viscoelásticos como la tromboelastografía, que se utilizan para diagnosticar la hiperfibrinólisis, pueden tomar hasta 60 minutos antes de obtener los resultados en los que se basa la terapia antifibrinolítica con ácido tranexámico. La demora en su administración en los pacientes con traumatismos que la coagulopatía es causada por la hiperfibrinólisis, reduce su eficacia, mientras que su administración empírica expone a los pacientes sin hiperfibrinólisis a riesgos de tromboembolismo y afecta a diferentes órganos. (100)

Más preocupantes son los posibles efectos adversos de la administración de ácido tranexámico en pacientes con fibrinólisis. La TEG inmediata acelera el proceso mediante la adición de trombina como un agente iniciador, que se acelera más rápidamente mediante la adición de plasmina. Con esto, se identifica a los pacientes con mayor riesgo de hiperfibrinólisis dentro de los 5 minutos en lugar de los 60 minutos, lo cual puede resultar útil para la administración selectiva y oportuna de ácido tranexámico. (101)

La detección de hiperfibrinólisis puede dirigir el uso selectivo de TXA, en lugar de tratar empíricamente con este antifibrinolítico potencialmente peligroso a todos los pacientes traumatizados.

Hasta hace poco, la reproducibilidad de los resultados de los ensayos viscoelásticos dependía de la precisión del pipeteo mientras se realizaba el ensayo. Este desafío ha sido obviado y la precisión ha mejorado con los sistemas de cartuchos precargados con TEG 6S y ROTEM Sigma. Sin embargo, ni los

ensayos viscoelásticos, ni las pruebas convencionales de coagulación incluyen la importante contribución del endotelio a la hemostasia. Actualmente, se sugiere que los ensayos viscoelásticos en la reanimación con control de daños pueden mejorar la supervivencia y reducir la transfusión de componentes sanguíneos. (102)

Reanimación con Concentrados

Varios países europeos proporcionan factores de coagulación en forma de concentrados. El concentrado de complejo de protrombina factor 4 (4F-PCC) es un producto fraccionado, tratado térmicamente, nanofiltrado, liofilizado, producto plasmático no activado, elaborado a partir de donaciones humanas conjuntas. (103)

Dicho concentrado contiene los cuatro factores de coagulación II, VII, IX y X dependientes de la vitamina K y las proteínas C y S que también requieren de la vitamina K post-síntesis mediada por la carboxilación de residuos de glutamato. Las actividades anticoagulantes de la proteína C y la proteína S equilibran la actividad procoagulante del PCC y reducen la incidencia de complicaciones tromboembólicas asociadas con este producto. (104)

La hipofibrinogenemia y el aumento de la degradación del fibrinógeno son hallazgos importantes de la coagulopatía inducida por el trauma, y el fibrinógeno suele ser el primer factor que alcanza niveles críticamente bajos en los casos traumáticos. La presencia de hipofibrinogenemia al llegar a la institución hospitalaria predice la necesidad de una transfusión masiva y se asocia con un aumento de la morbilidad y la mortalidad.

Varios estudios han examinado la viabilidad de proporcionar fibrinógeno a pacientes con hemorragia grave y han sugerido que el fibrinógeno soluble administrado tempranamente durante la reanimación del trauma puede tener algún beneficio clínico. Se ha demostrado que la administración prehospitalaria de concentrado de fibrinógeno mejora la estabilidad del coágulo y previene la disminución significativa del fibrinógeno plasmático. (105, 106, 107)

En los Estados Unidos, el concentrado de fibrinógeno se usa para tratar el sangrado y como profilaxis de los pacientes con hipofibrinogenemia congénita, pero no está aprobado su uso en pacientes con trastornos adquiridos del fibrinógeno. Los concentrados de fibrinógeno no contienen micropartículas de membrana plaquetaria. Estas pequeñas estructuras se generan en el plasma sometido a ciclos de congelación y descongelación durante la preparación del crioprecipitado y están asociados con potencial trombótico o inflamatorio en pacientes traumatizados. (108)

Existen varios concentrados de fibrinógeno derivados del plasma comercializados en todo el mundo para el manejo de la hipofibrinogenemia adquirida. Los procesos de fabricación difieren, lo que sugiere que pueden existir diferencias pequeñas, pero clínicamente relevantes en la composición, que incluyen fibronectina, antígeno vWF, vitronectina, albúmina, fibrinopéptido A y el plasminógeno. Debe destacarse que el factor XIII es detectable en diferentes productos desde 0,2 U/mL hasta 3,9 U/ml. (109)

Estudios recientes han demostrado que la combinación de fibrinógeno añadido y el factor XIII son

muy eficaces para aumentar la firmeza máxima del coágulo determinada por el ensayo viscoelástico. El factor XIII no solo generó resistencia estable del coágulo a la hiperfibrinólisis, sino que también mejoró la función plaquetaria al facilitar la retracción del coágulo. (110)

La terapia de administración de dosis altas de este factor tiene un impacto clínico significativo en traumatismos graves e induce una hemostasia efectiva para coagulopatía traumática tanto in vitro como en modelo de shock hemorrágico en ratas hemorrágicas. (111)

Evaluación secundaria

Esta evaluación se centra en variables intermedias que reflejan la función microcirculatoria, tales como el volumen sistólico, la presión arterial media, la frecuencia cardíaca y la diuresis. Las modalidades que se pueden utilizar para monitorear la disfunción microcirculatoria incluyen la determinación de la brecha de PCO₂, así como la videomicroscopía, utilizando imágenes espectrales de polarización ortogonal o de campo oscuro lateral.

El valor que se obtiene con la espectroscopia de infrarrojo de la hemoglobina oxigenada tisular representada por la saturación de oxígeno tisular se consigue a través de los vasos con un tamaño menor a 1 mm. Durante la reanimación, alcanzar medidas satisfactorias de transporte macrocirculatorio de oxígeno no necesariamente indica una perfusión adecuada a nivel microvascular o suficiente oxigenación a nivel tisular. (112)

Los parámetros adicionales que se pueden evaluar son el lactato sérico y la saturación de oxígeno de la sangre venosa central (ScvO₂), un sustituto de la saturación de sangre venosa mixta verdadera (SvO₂) extraída de la arteria pulmonar. Debido a falta de concordancia entre los valores absolutos de SvO₂ y ScvO₂, la utilidad clínica de ScvO₂ ha estado en duda durante mucho tiempo. Sin embargo, consideramos que las tendencias en ScvO₂ pueden proporcionar información importante y precisa para la toma de decisiones durante la reanimación, aunque la normalización de ScvO₂ no excluye la hipoperfusión tisular persistente ni impide la evolución a la disfunción multiorgánica y a la muerte. (113)

La diferencia entre pCO₂ venosa central (pcvCO₂) y la pCO₂ arterial (paCO₂), conocida como la «brecha de pCO₂», puede respaldar deducciones con respecto al suministro de oxígeno a los tejidos, aunque este parámetro se aplica con mayor frecuencia en pacientes en shock séptico. Un déficit en la perfusión tisular secundaria a reducción persistente en el flujo microvascular o macrovascular se considera como la causa principal de una brecha de pCO₂ (>6 mmHg). (114)

Además, la medición de ScvO₂, un sustituto de la oxigenación tisular global, en el contexto de una brecha de pCO₂, un sustituto del gasto cardíaco, puede proporcionar una evaluación más útil de la efectividad en la resucitación. Por lo tanto, el shock hemorrágico debería mostrar ↓↓ScvO₂ con ↑pCO₂ brecha asociada con ↑↑O₂ER y ↑ lactato. El shock distributivo podría parecer esencialmente el mismo con excepción de ↑ScvO₂ y ↓pCO₂gap. (115)

3. APLICACIONES PRÁCTICAS

El propósito de esta revisión es proporcionar los fundamentos necesarios para un adecuado

reconocimiento, diagnóstico y manejo de la hemorragia potencialmente mortal en el paciente politraumatizado.

4. CONCLUSIONES

El shock hemorrágico se caracteriza por una reducción crítica en el suministro global de oxígeno con valores inferiores a su nivel crítico, debido a una pérdida aguda de la capacidad del transporte. El consumo de O₂ dependerá entonces del flujo sanguíneo.

Durante las reducciones del suministro de oxígeno, que no caen por debajo de su valor crítico, la disponibilidad de oxígeno se mantiene mediante una mayor extracción de oxígeno de la sangre suministrada en la periferia. Este mecanismo de compensación puede crear una apariencia engañosa de la estabilidad hemodinámica en el paciente politraumatizado que ha sufrido una pérdida de sangre significativa y puede continuar sangrando.

Además, las lesiones graves y las hemorragias se asocian con uno o más defectos en la coagulación, fibrinólisis o ambas, que exacerba el sangrado. Los trastornos de la hemostasia son detectables en aproximadamente el 25-56 % de los pacientes politraumatizados antes de iniciar la reanimación.

La formación de coágulos puede estar centrada en la generación de trombina y la fibrinólisis de la plasmina, como sistemas plasmáticos altamente complejos, los cuales consisten en varias proteínas e inhibidores endógenos que interactúan con el endotelio vascular en condiciones normales y el endotelio y el subendotelio en los sitios de lesión.

Los defectos adquiridos de la hemostasia en el paciente politraumatizado incluyen daño sistémico al endotelio (endoteliopatía), defectos plaquetarios cualitativos (especialmente en pacientes con traumatismo craneoencefálico), depleción de fibrinógeno, disfunción del vWF o trastornos de la fibrinólisis, incluida la hiperfibrinólisis fulminante y la detención fibrinolítica.

La coagulopatía inducida por el trauma puede manifestarse como estados de hipocoagulabilidad o hipercoagulabilidad (trombótico). Las descripciones precisas de los mecanismos responsables de la mayoría de estos defectos hemostáticos adquiridos son incompletas. Sin embargo, el incremento de la mortalidad asociada a esta causa quizás justifica una estrecha familiaridad con los preceptos fundamentales del shock hemorrágico.

Se ha podido constatar que la reanimación de control de daños para la gestión del shock hemorrágico en el paciente politraumatizado ha evolucionado de la transfusión de sangre total a la de eritrocitos empaquetados con grandes volúmenes de cristaloides isotónicos, a la transfusión equilibrada de glóbulos rojos, plasma y plaquetas, sin cristaloides y con o sin reposición de fibrinógeno por transfusión de crioprecipitado, para volver a transfundir sangre completa.

La ampliación de los ensayos viscoelásticos a pacientes politraumatizados con coagulopatía inducida por el trauma, a partir de la evaluación de las coagulopatías secundarias a enfermedades hepáticas, ha sido la base de la terapia dirigida a objetivos, que también incluyen evaluaciones viscoelásticas de la fibrinólisis que no son rutinarias en las pruebas convencionales de coagulación.

La adquisición de datos viscoelásticos ya sea por tromboelastografía o por tromboelastometría rotacional, presenta desafíos adicionales durante la reanimación de control de daños, como la necesidad de personal capacitado para realizar el ensayo y de médicos experimentados para una interpretación precisa de los resultados.

La reanimación de control de daños se describe como un enfoque estructurado para el tratamiento de traumas mayores que integra los principios de la reanimación hemodinámica, tales como la transfusión masiva para restaurar el suministro adecuado de O₂ y la reanimación hemostática para tratar o prevenir la coagulopatía inducida por el trauma, la hipotermia extrema, los desequilibrios de cationes divalentes, la acidosis y los desplazamientos anticipados hacia la izquierda en la curva de disociación de la oxihemoglobina.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los Autores declaran que no existe conflicto de intereses

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

En concordancia con la taxonomía establecida internacionalmente para la asignación de créditos a autores de artículos científicos (<https://credit.niso.org/>). Los autores declaran sus contribuciones en la siguiente matriz:

	María Fernanda Torres Proaño	Erika Adriana Madrid Peralta	Diego Alexander Hermida Pareja	Katherine Isabel Bravo Orellana	Víctor Manuel Sellan Bustamante
Participar activamente en:					
Conceptualización	X	X	X		X
Análisis formal			X		
Adquisición de fondos			X		X
Investigación	X	X	X	X	
Metodología	X	X			X
Administración del proyecto	X			X	
Recursos		X	X	X	
Redacción –borrador original	X		X		X
Redacción –revisión y edición	X	X		X	
La discusión de los resultados	X	X	X	X	X
Revisión y aprobación de la versión final del trabajo.	X	X	X	X	X

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cannon JW. Hemorrhagic Shock. N. Engl. J. Med. 2018; 378: 370–379. <http://doi.org/10.1056/NEJMra1705649>
2. Tisherman SA, Schmicker RH, Brasel KJ, Bulger EM, Kerby JD, Minei JP, et al. Detailed description of all deaths in both the shock and traumatic brain injury hypertonic saline trials of the Resuscitation Outcomes Consortium. Ann Surg [Internet]. 2015;261(3):586–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000000837>
3. Fox EE, Holcomb JB, Wade CE, Bulger EM, Tilley BC. Earlier endpoints are required for hemorrhagic shock trials among severely injured patients. Shock [Internet]. 2017;47(5):567–73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/shk.0000000000000788>
4. Maegele M, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Paffrath T, et al. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. Injury [Internet]. 2007;38(3):298–304. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2006.10.003>

5. Niles SE, McLaughlin DF, Perkins JG, Wade CE, Li Y, Spinella PC, et al. Increased mortality associated with the early coagulopathy of trauma in combat casualties. *J Trauma* [Internet]. 2008;64(6):1459–63; discussion 1463-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e318174e8bc>
6. Kutcher ME, Howard BM, Sperry JL, Hubbard AE, Decker AL, Cuschieri J, et al. Evolving beyond the vicious triad: Differential mediation of traumatic coagulopathy by injury, shock, and resuscitation. *J Trauma Acute Care Surg* [Internet]. 2015;78(3):516–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0000000000000545>
7. Srinivasan AJ, Morkane C, Martin DS, Welsby IJ. Should modulation of p50 be a therapeutic target in the critically ill? *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2017;10(5):449–58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2017.1313699>
8. Mercado P, Maizel J, Beyls C, Titeca-Beauport D, Joris M, Kontar L, et al. Transthoracic echocardiography: an accurate and precise method for estimating cardiac output in the critically ill patient. *Crit Care* [Internet]. 2017;21(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1737-7>
9. Jozwiak M, Monnet X, Teboul J-L. Monitoring: From cardiac output monitoring to echocardiography. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2015;21(5):395–401. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/mcc.0000000000000236>
10. Antonelli M, Levy M, Andrews PJD, Chastre J, Hudson LD, Manthous C, et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. *Intensive Care Med* [Internet]. 2007;33(4):575–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-007-0531-4>
11. Narang N, Thibodeau JT, Levine BD, Gore MO, Ayers CR, Lange RA, et al. Inaccuracy of estimated resting oxygen uptake in the clinical setting. *Circulation* [Internet]. 2014;129(2):203–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003334>
12. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Matthay MA, Mackersie RC, Pittet J-F. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway?: Modulated through the protein C pathway? *Ann Surg* [Internet]. 2007;245(5):812–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000256862.79374.31>
13. Kornblith LZ, Moore HB, Cohen MJ. Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2019;17(6):852–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14450>
14. Gonzalez Rodriguez E, Ostrowski SR, Cardenas JC, Baer LA, Tomasek JS, Henriksen HH, et al. Syndecan-1: A quantitative marker for the endotheliopathy of trauma. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2017;225(3):419–27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.05.012>
15. Johansson P, Stensballe J, Ostrowski S. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness - a unifying pathophysiologic mechanism. *Crit Care* [Internet]. 2017;21(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1605-5>
16. Ostrowski SR, Henriksen HH, Stensballe J, Gybel-Brask M, Cardenas JC, Baer LA, et al. Sympathoadrenal activation and endotheliopathy are drivers of hypocoagulability and hyperfibrinolysis in trauma: A prospective observational study of 404 severely injured patients. *J Trauma Acute Care Surg* [Internet]. 2017;82(2):293–301. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/ta.0000000000001304>
17. Wu F, Chipman A, Pati S, Miyasawa B, Corash L, Kozar RA. Resuscitative strategies to modulate the endotheliopathy of trauma: From cell to patient. *Shock* [Internet]. 2020;53(5):575–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0000000000001378>
18. Huber-Lang M, Lambris JD, Ward PA. Innate immune responses to trauma. *Nat Immunol* [Internet]. 2018;19(4):327–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41590-018-0064-8>
19. Rahbar E, Cardenas JC, Baimukanova G, Usadi B, Bruhn R, Pati S, et al. Endothelial glycocalyx shedding and vascular permeability in severely injured trauma patients. *J Transl Med* [Internet]. 2015;13(1):117. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-015-0481-5>
20. Meizoso JP, Moore EE, Pieracci FM, Saberi RA, Ghasabyan A, Chandler J, et al. Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2022;234(4):465–73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/xcs.0000000000000078>
21. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, Cerny V, Cimpoesu D, Curry N, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care* [Internet]. 2023;27(1):80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-023-04327-7>
22. Esmon CT, Owen WG. The discovery of thrombomodulin: Discovery of thrombomodulin. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2004;2(2):209–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1538-7933.2003.00537.x>

23. Sillen M, Declerck PJ. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI): An updated narrative review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021;22(7):3670. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22073670>
24. Dobrotova M, Skornova I, Sokol J, Kubisz P, Stasko J, Simurda T. Successful use of a highly purified plasma von Willebrand factor concentrate containing little FVIII for the long-term prophylaxis of severe (type 3) von willebrand's disease. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2017;43(06):639–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1603362>
25. Zeineddin A, Dong J-F, Wu F, Terse P, Kozar RA. Role of Von Willebrand factor after injury: It may do more than we think. *Shock* [Internet]. 2021;55(6):717–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/shk.0000000000001690>
26. Casini A, de Moerloose P, Neerman-Arbez M. Clinical features and management of congenital fibrinogen deficiencies. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2016;42(4):366–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1571339>
27. Mengoli C, Franchini M, Marano G, Pupella S, Vaglio S, Marietta M, et al. The use of fibrinogen concentrate for the management of trauma-related bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Blood Transfus* [Internet]. 2017;15(4):318–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2450/2017.0094-17>
28. Földesi M, Merkei Z, Ferenci T, Nardai G. Fibrinogen level at hospital admission after multiple injury correlates with BMI and is negatively associated with the need for transfusion and early multiple organ failure. *Injury* [Internet]. 2021;52 Suppl 1:S15–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2020.12.002>
29. Davis PK, Musunuru H, Walsh M, Cassady R, Yount R, Losiniecki A, et al. Platelet dysfunction is an early marker for traumatic brain injury-induced coagulopathy. *Neurocrit Care* [Internet]. 2013;18(2):201–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-012-9745-6>
30. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev* [Internet]. 2015;29(1):17–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2014.09.003>
31. Chapman MP, Moore EE, Moore HB, Gonzalez E, Gamboni F, Chandler JG, et al. Overwhelming tPA release, not PAI-1 degradation, is responsible for hyperfibrinolysis in severely injured trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* [Internet]. 2016;80(1):16–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0000000000000885>
32. Moore HB, Moore EE, Lawson PJ, Gonzalez E, Fragoso M, Morton AP, et al. Fibrinolysis shutdown phenotype masks changes in rodent coagulation in tissue injury versus hemorrhagic shock. *Surgery* [Internet]. 2015;158(2):386–92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2015.04.008>
33. Meizoso JP, Dudaryk R, Mulder MB, Ray JJ, Karcutskie CA, Eidelson SA, et al. Increased risk of fibrinolysis shutdown among severely injured trauma patients receiving tranexamic acid. *J Trauma Acute Care Surg* [Internet]. 2018;84(3):426–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/ta.0000000000001792>
34. Moore HB, Moore EE, Neal MD, Sheppard FR, Kornblith LZ, Draxler DF, et al. Fibrinolysis shutdown in trauma: Historical review and clinical implications. *Anesth Analg* [Internet]. 2019;129(3):762–73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000004234>
35. Carroll SL, Dye DW, Smedley WA, Stephens SW, Reiff DA, Kerby JD, et al. Early and prehospital trauma deaths: Who might benefit from advanced resuscitative care? *J Trauma Acute Care Surg* [Internet]. 2020;88(6):776–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0000000000002657>
36. Berkeveld E, Popal Z, Schober P, Zuidema WP, Bloemers FW, Giannakopoulos GF. Prehospital time and mortality in polytrauma patients: a retrospective analysis. *BMC Emerg Med* [Internet]. 2021;21(1):78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12873-021-00476-6>
37. Elkbuli A, Dowd B, Sanchez C, Shaikh S, Sutherland M, McKenney M. Emergency medical service transport time and trauma outcomes at an urban level 1 trauma center: Evaluation of prehospital emergency medical service response. *Am Surg* [Internet]. 2022;88(6):1090–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0003134820988827>
38. Chen X, Gestring ML, Rosengart MR, Billiar TR, Peitzman AB, Sperry JL, et al. Speed is not everything: Identifying patients who may benefit from helicopter transport despite faster ground transport. *J Trauma Acute Care Surg* [Internet]. 2018;84(4):549–57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0000000000001769>
39. Choi J, Carlos G, Nassar AK, Knowlton LM, Spain DA. The impact of trauma systems on patient outcomes. *Curr Probl Surg* [Internet]. 2021;58(1):100849. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpsurg.2020.100849>

40. Schröder H, Beckers SK, Ogrodzki K, Borgs C, Ziemann S, Follmann A, et al. Tele-EMS physicians improve life-threatening conditions during prehospital emergency missions. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):14366. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-93287-5>
41. Zhu CS, Cobb D, Jonas RB, Pokorny D, Rani M, Cotner-Pouncy T, et al. Shock index and pulse pressure as triggers for massive transfusion. *J Trauma Acute Care Surg* [Internet]. 2019;87(1S Suppl 1):S159–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0000000000002333>
42. Sperry JL, Guyette FX, Brown JB, Yazer MH, Triulzi DJ, Early-Young BJ, et al. Prehospital plasma during air medical transport in trauma patients at risk for hemorrhagic shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;379(4):315–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1802345>
43. Pusateri AE, Moore EE, Moore HB, Le TD, Guyette FX, Chapman MP, et al. Association of prehospital plasma transfusion with survival in trauma patients with hemorrhagic shock when transport times are longer than 20 minutes: A post hoc analysis of the PAMPer and COMBAT clinical trials: A post hoc analysis of the PAMPer and COMBAT clinical trials. *JAMA Surg* [Internet]. 2020;155(2):e195085. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2019.5085>
44. Braverman MA, Smith A, Pokorny D, Axtman B, Shahan CP, Barry L, et al. Prehospital whole blood reduces early mortality in patients with hemorrhagic shock. *Transfusion* [Internet]. 2021;61 Suppl 1(S1):S15–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/trf.16528>
45. Maniruzzaman M, Rahaman MA. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Banglad Crit Care J* [Internet]. 2013;1(2):71–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3329/bccj.v1i2.17198>
46. Roberts I. Tranexamic acid in trauma: how should we use it? *J Thromb Haemost* [Internet]. 2015;13 Suppl 1:S195-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.12878>
47. Imach S, Wafaisade A, Lefering R, Bohmer A, Schieren M, Suarez V, et al. The impact of prehospital tranexamic acid on mortality and transfusion requirements: Match-pair analysis from the nation wide German Trauma Register DGU(R). *Crit. Care* 2021, 25, 277. <http://doi.org/10.1186/s13054-021-03701-7>
48. Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B, Bohmer AB, Gassler M, Ruppert M. Prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients. *Crit. Care* 2016, 20, 143. <http://doi.org/10.1186/s13054-016-1322-5>
49. Moore HB, Moore EE, Huebner BR, Stettler GR, Nunns GR, Einersen PM, et al. Tranexamic acid is associated with increased mortality in patients with physiological fibrinolysis. *J Surg Res* [Internet]. 2017;220:438–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2017.04.028>
50. Diebel ME, Martin JV, Liberati DM, Diebel LN. The temporal response and mechanism of action of tranexamic acid in endothelial glycocalyx degradation. *J Trauma Acute Care Surg* [Internet]. 2018;84(1):75–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0000000000001726>
51. Duque P, Gonzalez-Zarco L, Martínez R, Gago S, Varela JA. Tranexamic acid use in severely injured patients, is it always appropriate? *Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed)* [Internet]. 2021;68(5):301–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.redare.2020.06.016>
52. Kheirbek T, Martin TJ, Cao J, Hall BM, Lueckel S, Adams CA. Prehospital shock index outperforms hypotension alone in predicting significant injury in trauma patients. *Trauma Surg Acute Care Open* [Internet]. 2021;6(1):e000712. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/tsaco-2021-000712>
53. Schroll R, Swift D, Tatum D, Couch S, Heaney JB, Llado-Farrulla M, et al. Accuracy of shock index versus ABC score to predict need for massive transfusion in trauma patients. *Injury* 2018; 49: 15–19. <http://doi.org/10.1016/j.injury.2017.09.015>
54. Shih AW, Al Khan S, Wang AY, Dawe P, Young PY, Greene, A, et al. Systematic reviews of scores and predictors to trigger activation of massive transfusion protocols. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2019; 87: 717–729. <http://doi.org/10.1097/TA.0000000000002372>
55. Hu P, Uhlich R, Black J, Jansen JO, Kerby J, Holcomb JB. A new definition for massive transfusion in the modern era of whole blood resuscitation. *Transfusion* 2021; 61 (Suppl. 1): S252–S263. <http://doi.org/10.1111/trf.16453>
56. Arakaki LSL, Bulger EM, Ciesielski WA, Carlbom DJ, Fisk DM, Sheehan KL, et al. Muscle Oxygenation as an Early Predictor of Shock Severity in Trauma Patients. *Shock* 2017; 47: 599–605. <http://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000787>

57. Schenkman KA, Carlbom DJ, Bulger EM, Ciesielski WA, Fisk DM, Sheehan KL, et al. Muscle oxygenation as an indicator of shock severity in patients with suspected severe sepsis or septic shock. *PLoS ONE* 2017; 12: e0182351 <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0182351>
58. Schenkman KA, Hawkins DS, Ciesielski WA, Delaney M, Arakaki LS. Non-invasive assessment of muscle oxygenation may aid in optimising transfusion threshold decisions in ambulatory paediatric patients. *Transfus. Med.* 2017; 27: 25–29. <http://doi.org/10.1111/tme.12384>
59. Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, Neal MD, Hoffman M, Mutch NJ, et al. Trauma-induced coagulopathy. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2021; 7. <http://doi.org/10.1038/s41572-021-00264-3>
60. 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: 307–310. <http://doi.org/10.1097/TA.0b013e3180324124>
61. Van PY, Holcomb JB, Schreiber MA. Novel concepts for damage control resuscitation in trauma. *Curr. Opin. Crit. Care* 2017; 23: 498–502. <http://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000455>
62. Yazer MH, Spinella PC, Anto V, Dunbar NM. 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: 1757–1763. <http://doi.org/10.1111/trf.16394>
63. Troughton M, Young PP. Conservation of Rh negative Low Titer O Whole Blood (LTOWB) and the need for a national conversation to define its use in trauma transfusion protocols. *Transfusion* 2021; 61: 1966–1971. <http://doi.org/10.1111/trf.16380>
64. Malkin M, Nevo A, Brundage SI, Schreiber M. Effectiveness and safety of whole blood compared to balanced blood components in resuscitation of hemorrhaging trauma patients—A systematic review. *Injury* 2021; 52: 182–188. <http://doi.org/10.1016/j.injury.2020.10.095>
65. Shea SM, Staudt AM, Thomas KA, Schuerer D, Mielke JE, Folkerts D, et al. The use of low-titer group O whole blood is independently associated with improved survival compared to component therapy in adults with severe traumatic hemorrhage. *Transfusion* 2020; 60 (Suppl. 3). <http://doi.org/10.1111/trf.15696>
66. Clements T, McCoy C, Assen S, Cardenas J, Wade C, Meyer D, et al. The prehospital use of younger age whole blood is associated with an improved arrival coagulation profile. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2021; 90: 607–614. <http://doi.org/10.1097/TA.0000000000003058>
67. Fadeyi EA, Saha AK, Naal T, Martin H, Fenu E, Simmons JH, et al. A comparison between leukocyte reduced low titer whole blood vs non-leukocyte reduced low titer whole blood for massive transfusion activation. *Transfusion* 2020; 60: 2834–2840. <http://doi.org/10.1111/trf.16066>
68. Salamea-Molina, J.C.; Himmler, A.N.; Valencia-Angel, L.I.; Ordonez, C.A.; Parra MW, Caicedo Y, Guzman-Rodriguez M, Orlas C, Granados M, Macia C. Whole blood for blood loss: Hemostatic resuscitation in damage control. *Colomb. Med. (Cali)* 2020; 51: e4044511. <http://doi.org/10.25100/cm.v51i4.4511>
69. Yazer MH, Triulzi DJ, Sperry JL, Seheult JN. Rate of RhD-alloimmunization after the transfusion of multiple RhD-positive primary red blood cell-containing products. *Transfusion* 2021; 61 (Suppl. 1): S150–S158. <http://doi.org/10.1111/trf.16495>
70. Shackelford SA, Gurney JM, Taylor AL, Keenan S, Corley JB, Cunningham CW, et al. Joint Trauma System, Defense Committee on Trauma, and Armed Services Blood Program consensus statement on whole blood. *Transfusion* 2021; 61 (Suppl. 1):S333–S335. <http://doi.org/10.1111/trf.16454>
71. Williams J, Merutka N, Meyer D, Bai Y, Prater S, Cabrera R, et al. Safety profile and impact of low-titer group O whole blood for emergency use in trauma. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2020; 88: 87–93. <http://doi.org/10.1097/TA.0000000000002498>
72. Yazer MH, Freeman A, Harrold IM, Anto V, Neal MD, Triulzi DJ, et al. Injured recipients of low-titer group O whole blood have similar clinical outcomes compared to recipients of conventional component therapy: A single-center, retrospective study. *Transfusion* 2021; 61: 1710–1720. <http://doi.org/10.1111/trf.16390>
73. Seheult JN, Anto V, Alarcon LH, Sperry JL, Triulzi DJ, Yazer MH. Clinical outcomes among low-titer group O whole blood recipients compared to recipients of conventional components in civilian trauma resuscitation. *Transfusion* 2018; 58: 1838–1845. <http://doi.org/10.1111/trf.14779>
74. Cruciani M, Franchini M, Mengoli C, Marano G, Pati I, Masiello F, et al. The use of whole blood in traumatic bleeding: A systematic review. *Intern. Emerg. Med.* 2021; 16:209–220. <http://doi.org/10.1007/s11739-020-02491-0>

75. 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: 471–482. <http://doi.org/10.1001/jama.2015.12>
76. Kemp Bohan PM, McCarthy PM, Wall ME, Adams AM, Chick RC, Forcum JE, et al. Safety and efficacy of low-titer O whole blood resuscitation in a civilian level I trauma center. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2021; 91: S162–S168. <http://doi.org/10.1097/TA.0000000000003289>
77. Levy JH, Neal MD, Herman JH. Bacterial contamination of platelets for transfusion: Strategies for prevention. *Crit. Care* 2018; 22: 271. <http://doi.org/10.1186/s13054-018-2212-9>
78. Milford EM, Reade MC. Comprehensive review of platelet storage methods for use in the treatment of active hemorrhage. *Transfusion* 2016; 56 (Suppl. 2): S140–S148. <http://doi.org/10.1111/trf.13504>
79. Li Y, Xiong Y, Wang R, Tang F, Wang X. Blood banking-induced alteration of red blood cell oxygen release ability. *Blood Transfus.* 2016; 14: 238–244. <http://doi.org/10.2450/2015.0055-15>
80. Sparrow, R.L. Red blood cell storage duration and trauma. *Transfus Med. Rev.* 2015; 29: 120–126. <http://doi.org/10.1016/j.tmr.2014.09.007>
81. Sowers N, Froese PC, Erdogan M, Green RS. Impact of the age of stored blood on trauma patient mortality: A systematic review. *Can. J. Surg.* 2015; 58: 335–342. <http://doi.org/10.1503/cjs.011314>
82. Jones AR, Patel RP, Marques MB, Donnelly JP, Griffin RL, Pittet JF, et al. Older Blood Is Associated With Increased Mortality and Adverse Events in Massively Transfused Trauma Patients: Secondary Analysis of the PROPPR Trial. *Ann. Emerg. Med.* 2019; 73: 650–661. <http://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2018.09.033>
83. Remy KE, Sun J, Wang D, Welsh J, Solomon SB, Klein HG, et al. Transfusion of recently donated (fresh) red blood cells (RBCs) does not improve survival in comparison with current practice, while safety of the oldest stored units is yet to be established: A meta-analysis. *Vox Sang.* 2016; 111: 43–54. <http://doi.org/10.1111/vox.12380>
84. Milford EM, Reade MC. Resuscitation Fluid Choices to Preserve the Endothelial Glycocalyx. *Crit. Care* 2019; 23: 77. <http://doi.org/10.1186/s13054-019-2369-x>
85. Meledeo MA, Peltier GC, McIntosh CS, Bynum JA, Corley JB, Cap AP. Coagulation function of never frozen liquid plasma stored for 40 days. *Transfusion* 2021; 61 (Suppl. 1): S111–S118. <http://doi.org/10.1111/trf.16526>
86. Mok G, Hoang R, Khan MW, Pannell D, Peng H, Tien H, et al. Freeze-dried plasma for major trauma—Systematic review and meta-analysis. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2021; 90: 589–602 <http://doi.org/10.1097/TA.0000000000003012>
87. Pusateri AE, Given MB, Schreiber MA, Spinella PC, Pati S, Kozar RA, et al. Dried plasma: State of the science and recent developments. *Transfusion* 2016; 56 (Suppl. 2): S128–S139. <http://doi.org/10.1111/trf.13580>
88. Shlaifer A, Siman-Tov M, Radomislensky I, Peleg K, Shina A, Baruch EN, et al. Prehospital administration of freeze-dried plasma, is it the solution for trauma casualties? *J. Trauma Acute Care Surg.* 2017; 83: 675–682. <http://doi.org/10.1097/TA.0000000000001569>
89. Winearls J, Campbell D, Hurn C, Furyk J, Ryan G, Trout M, et al. Fibrinogen in traumatic haemorrhage: A narrative review. *Injury* 2017; 48: 230–242. <http://doi.org/10.1016/j.injury.2016.12.012>
90. Winearls J, Wullschleger M, Wake E, Hurn C, Furyk J, Ryan G, et al. Fibrinogen Early In Severe Trauma study (FEISTY): Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2017; 18: 241. <http://doi.org/10.1186/s13063-017-1980-x>
91. Meyer MA, Ostrowski SR, Sorensen AM, Meyer AS, Holcomb JB, Wade CE, et al. Fibrinogen in trauma, an evaluation of thrombelastography and rotational thromboelastometry fibrinogen assays. *J. Surg. Res.* 2015; 194: 581–590. <http://doi.org/10.1016/j.jss.2014.11.021>
92. Barry M, Trivedi A, Miyazawa BY, Vivona LR, Khakoo M, Zhang H, et al. Cryoprecipitate attenuates the endotheliopathy of trauma in mice subjected to hemorrhagic shock and trauma. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2021; 90: 1022–1031. <http://doi.org/10.1097/TA.0000000000003164>
93. Bugaev N, Como JJ, Golani G, Freeman JJ, Sawhney JS, Vatsaas CJ, et al. Thromboelastography and rotational thromboelastometry in bleeding patients with coagulopathy: Practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2020; 89: 999–1017. <http://doi.org/10.1097/TA.0000000000002944>

94. Einersen PM, Moore EE, Chapman MP, Moore HB, Gonzalez E, Silliman CC, et al. Rapid thrombelastography thresholds for goal-directed resuscitation of patients at risk for massive transfusion. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2017; 82: 114–119. <http://doi.org/10.1097/TA.0000000000001270>
95. Sharp G, Young CJ. Point-of-care viscoelastic assay devices (rotational thromboelastometry and thromboelastography): A primer for surgeons. *ANZ J. Surg.* 2019; 89: 291–295. <http://doi.org/10.1111/ans.14836>
96. Brill JB, Cotton BA, Brenner M, Duchesne J, Ferrada P, Horer T, et al. The Role of TEG and ROTEM in Damage Control Resuscitation. *Shock* 2021. <http://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001686>
97. Gall LS, Vulliamy P, Gillespie S, Jones TF, Pierre RSJ, Breukers SE, et al. The S100A10 Pathway Mediates an Occult Hyperfibrinolytic Subtype in Trauma Patients. *Ann. Surg.* 2019; 269: 1184–1191. <http://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002733>
98. Curry NS, Davenport R, Pavord S, Mallett SV, Kitchen D, Klein AA, et al. The use of viscoelastic haemostatic assays in the management of major bleeding: A British Society for Haematology Guideline. *Br. J. Haematol.* 2018; 182: 789–806. <http://doi.org/10.1111/bjh.15524>
99. Rouillet S, de Maistre E, Ickx B, Blais N, Susen S, Faraoni D, et al. Position of the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) on viscoelastic tests: What role for which indication in bleeding situations? *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* 2019; 38: 539–548. <http://doi.org/10.1016/j.accpm.2017.12.014>
100. Myers SP, Kutcher ME, Rosengart MR, Sperry JL, Peitzman AB, Brown JB, et al. Tranexamic acid administration is associated with an increased risk of posttraumatic venous thromboembolism. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2019; 86: 20–27. <http://doi.org/10.1097/TA.0000000000002061>
101. Barrett CD, Moore HB, Vigneshwar N, Dhara S, Chandler J, Chapman MP, et al. Plasmin thrombelastography rapidly identifies trauma patients at risk for massive transfusion, mortality, and hyperfibrinolysis: A diagnostic tool to resolve an international debate on tranexamic acid? *J. Trauma Acute Care Surg.* 2020; 89: 991–998. <http://doi.org/10.1097/TA.0000000000002941>
102. Khan M, Jehan F, Bulger EM, O’Keeffe T, Holcomb JB, Wade CE, et al. Severely injured trauma patients with admission hyperfibrinolysis: Is there a role of tranexamic acid? Findings from the PROPPR trial. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2018; 85: 851–857. <http://doi.org/10.1097/TA.0000000000002022>
103. Selby R. “TEG talk”: Expanding clinical roles for thromboelastography and rotational thromboelastometry. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2020; 2020: 67–75. <http://doi.org/10.1182/hematology.2020000090>
104. McQuilten ZK, Wood EM, Bailey M, Cameron PA, Cooper DJ. Fibrinogen is an independent predictor of mortality in major trauma patients: A five-year statewide cohort study. *Injury* 2017; 48: 1074–1081. <http://doi.org/10.1016/j.injury.2016.11.021>
105. Nakamura, Y.; Ishikura, H.; Kushimoto, S.; Kiyomi, F.; Kato, H.; Sasaki, J.; Ogura, H.; Matsuoka, T.; Uejima, T.; Morimura, N.; et al. Fibrinogen level on admission is a predictor for massive transfusion in patients with severe blunt trauma: Analyses of a retrospective multicentre observational study. *Injury* 2017, 48, 674–679. <http://doi.org/10.1016/j.injury.2017.01.031>
106. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, Innerhofer N, von Langen D, Hell T, et al. Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): A single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol.* 2017. [http://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30077-7](http://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30077-7)
107. Nascimento B, Callum J, Tien H, Peng H, Rizoli S, Karanicolas P, et al. Fibrinogen in the initial resuscitation of severe trauma (FiiRST): A randomized feasibility trial. *Br. J. Anaesth.* 2016; 117:775–782. <http://doi.org/10.1093/bja/aew343>
108. Yamamoto K, Yamaguchi A, Sawano M, Matsuda M, Anan M, Inokuchi K, et al. Pre-emptive administration of fibrinogen concentrate contributes to improved prognosis in patients with severe trauma. *Trauma Surg. Acute Care Open* 2016; 1: e000037. <http://doi.org/10.1136/tsaco-2016-000037>
109. Su Y, Chen Y, Zhang W, Liu L, Cao X, Wu J. Platelet factor 4 and beta-thromboglobulin mRNAs in circulating microparticles of trauma patients as diagnostic markers for deep vein thrombosis. *J. Thromb. Thrombolysis* 2020; 50: 525–532. <http://doi.org/10.1007/s11239-020-02124-5>
110. Neisser-Svae A, Hegener O, Gorlinger K. Differences in the biochemical composition of three plasma derived human fibrinogen concentrates. *Thromb. Res.* 2021; 205: 44–46. <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.06.020>

111. Nagashima F, Inoue S, Koami H, Miike T, Sakamoto Y, Kai K. High-dose Factor XIII administration induces effective hemostasis for trauma-associated coagulopathy (TAC) both in vitro and in rat hemorrhagic shock in vivo models. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2018; 85: 588–597. <http://doi.org/10.1097/TA.0000000000001998>
112. Mallat J, Lazkani A, Lemyze M, Pepy F, Meddour M, Gasan G, et al. Repeatability of blood gas parameters, PCO2 gap, and PCO2 gap to arterial-to-venous oxygen content difference in critically ill adult patients. *Medicine (Baltimore)* 2015;94: e415. <http://doi.org/10.1097/MD.0000000000000415>
113. Mallat J, Lemyze M, Tronchon L, Vallet B, Thevenin D. Use of venous-to-arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock. *World J. Crit. Care Med.* 2016; 5: 47–56. <http://doi.org/10.5492/wjccm.v5.i1.47>
114. Pohlman TH, Walsh M, Aversa J, Hutchison EM, Olsen KP, Lawrence Reed R. Damage control resuscitation. *Blood Rev.* 2015; 29: 251–262. <http://doi.org/10.1016/j.blre.2014.12.006>
115. Gutterman DD, Chabowski DS, Kadlec AO, Durand MJ, Freed JK, Ait-Aissa K, et al. The Human Microcirculation: Regulation of Flow and Beyond. *Circ. Res.* 2016; 118: 157–172. <http://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.305364>