

Nuevas estrategias de reanimación en choque hemorrágico por trauma?

Coronel M.C. Ignacio J. Magaña Sánchez,* FACS;

Tte.Cor.M.C. Luis Manuel García-Núñez,** FAMSUS

Mayor M.C. Olliver Núñez-Cantú.*

El trauma continúa siendo la causa principal de muerte prevenible en el grupo etario comprendido de 1 a 66 años de edad, y el estado de choque consecutivo a pérdida sanguínea es el motivo cardinal de los decesos entre estos pacientes, tanto en el sitio del suceso como en las primeras horas de manejo hospitalario. Desde hace varios años, el abordaje diagnóstico y terapéutico del choque exsanguinante es un tema de controversia y ha sido objeto de constantes cambios, buscando siempre optimizar los resultados en términos de sobrevida y evitar las complicaciones derivadas del uso irracional de las diferentes soluciones y hemoderivados disponibles. Hasta hace 15 años, la reanimación había permanecido casi sin cambios desde la Guerra de Vietnam y Corea, donde prevalecía la idea que los *“líquidos son buenos en el traumatizado”*; años después, la tecnología puso a disposición de los cirujanos una gran variedad de fluidos de reanimación, surgiendo entonces por lógica el problema de la correcta selección de los mismos.

Es sabido que la mortalidad por lesiones presenta tres picos (*ver figura 1*);⁷ es en el primero y sobre todo, en el segundo pico, donde el choque y la exsanguinación adquieren importancia capital y cuando la correcta aplicación de la fluidoterapia y hemoterapia protocolizadas mejoran la sobrevida. El conocimiento de la fisiopatología de la *“triada letal”* y la *“tétrada de Asensio”*

Magaña S

(triada letal mas disritmia asociada) llevó a cambios fundamentales en el manejo inicial del paciente críticamente lesionado, condicionando la exigencia que el manejo de estos pacientes se realice en centros que tengan experiencia y recursos, en los cuales se establezcan de inmediato medidas de prevención de la hipotermia, cirugía de control de daños, protocolos de transfusión masiva y cuidados tempranos en unidades de terapia intensiva para optimizar la resucitación y los estándares de cuidado.

Desde finales de los 50's, el manejo habitual de un paciente traumatizado que se presentaba con estado de choque hipovolémico era la administración inmediata de líquidos en cantidades importantes; como resultado se obtenía una evolución tórpida que frecuentemente derivaba en la muerte tardía. Posteriormente se identificó el "círculo vicioso sanguíneo" – nombre alternativo que se le da a la triada letal - y se desencadenó una serie de investigaciones que llevaron a la conclusión que el plan de manejo inicial debería modificarse.

Durante los 80's, al establecerse el curso ATLS®⁷ para el manejo inicial del paciente politraumatizado, se regularon los parámetros de abordaje y se implementó un programa con medidas de resucitación con líquidos de acuerdo a la respuesta del paciente, llamando la atención que la cirugía se difería hasta lograr la estabilización hemodinámica, a menos que existiera una condición abdominal que obligara a realizar una laparotomía de urgencia. Ahora se sabe que la prioridad en el tratamiento del choque hemorrágico debe dirigirse primariamente al control de la fuente de sangrado, sin dejar de ejercer acciones encaminadas a la mejoría sostenida de la perfusión, oxigenación,

Magaña S

metabolismo e inmunidad, y no solo preocuparse de la restauración de las variables hemodinámicas.

La terapia con líquidos es ahora considerada un componente invaluable en el tratamiento del paciente en estado de choque, sin embargo, han surgido puntos de desacuerdo respecto a la clase de líquidos a utilizar, el volumen adecuado y el tiempo de administración. Los efectos benéficos y adversos de las soluciones cristaloides isotónicas – salina normal y Ringer lactato - son un buen ejemplo de lo previamente comentado, pudiendo ser incluso deletéreas al ser administradas. El tratamiento del choque hemorrágico con grandes volúmenes de líquidos no asegura una adecuada perfusión periférica ni previene una respuesta inflamatoria a pesar de una adecuada recuperación hemodinámica; por otro lado, se empiezan a conocer una serie de complicaciones relacionadas con el uso liberal de líquidos, entre las cuales se encuentran una importante tasa de re-sangrado, explicado por la liberación del coágulo al restaurarse la presión intravascular; se presentaron además fenómenos de coagulopatía secundaria a dilución y disminución de la viscosidad de la sangre. Sistémicamente se demostró una activación no regulada y secuestro de neutrófilos, iniciación de la cascada inflamatoria y fenómenos de retención de líquidos con compromiso de los parámetros de la oxigenación y perfusión; como consecuencia se demostró un incremento en la mortalidad relacionada con problemas respiratorios y falla orgánica múltiple.

En contraste, la solución salina hipertónica (SSHT) ha provisto de buenos resultados en términos de la restauración de los parámetros hemodinámicas, así como en la recuperación en los aspectos nutricionales/metabólicos y en la disminución de la gravedad del daño por re-

Magaña S

perfusión tisular; además, se ha establecido la presencia de propiedades inmunomoduladoras, al compararlos con los que se presentan tras el empleo de otros cristaloides. Se ha estudiado a profundidad el uso de SSHT en choque hemorrágico y se estima que para prevenir la muerte, es más útil en las primeras seis horas posteriores a la disfunción hemodinámica. Adicionalmente, se sabe que al caer la presión arterial, la infusión desmedida de cristaloides incrementa la presión de flujo del lecho vascular aumentando el gradiente de presión a través de las laceraciones vasculares, desprendiendo los coágulos y favoreciendo el re-sangrado. Las SSHT restauran la hemodinamia con menor volumen de infusión y coadyuvan a disminuir la presión intracraneana y la extravasación transcapilar de líquido en el lecho pulmonar. Las preparaciones disponibles en la actualidad son al 7.5%, 7.5% mas Dextran y al 3%, siendo ésta última la única aprobada por la FDA para su uso clínico.

En conclusión, puede establecerse que la SSHT mejora la oxodinamia y perfusión tisular, reduce la respuesta inflamatoria sistémica y la lesión pulmonar por reperfusión, al ser comparada con los efectos obtenidos con las soluciones cristaloides isotónicas para el manejo del choque hemorrágico.

Uso de coloides y “conundrum” cristaloides vs coloides.

Basados en datos disponibles, no parece haber diferencias significativas entre los resultados obtenidos con el uso de cristaloides y coloides en la reanimación del paciente traumatizado, en términos de alcance de parámetros hemodinámicos y sobrevida; sin embargo, graves limitaciones metodológicas dificultan establecer conclusiones suficientemente firmes. Hay muchos tipos de coloides, la albúmina humana y los hemoderivados coloidales son dos de ellos. Cuando se comparan los resultados obtenidos con el uso de almidones (heta-

Magaña S

almidones HES) y albúmina en pacientes traumatizados, se encuentra una mejoría significativa en el índice cardiaco, consumo y aporte de oxígeno en aquellos tratados con almidones. Los nuevos coloides, que contiene HES al 6%, electrolitos balanceados, *buffer* lactato y un nivel fisiológico de carbohidratos tienen un perfil mas seguro cuando se emplean para tratar la hemorragia. Adicionalmente, no producen el mismo grado de acidosis hiperclorémica como otros almidones no balanceados. Al analizar las diferencias que existen al reanimar a los pacientes con cristaloides o con coloides, se ha demostrado que con el uso de coloides – específicamente la albúmina – se requieren menores cantidades para obtener el mismo volumen intravascular, y es menos probable la formación de edema. Volúmenes de infusión de coloides artificiales de >20 mL/kg, en concentraciones superiores al 3.5%, se relacionan con la presencia de sangrado coagulopático en pacientes traumatizados.

Con fundamento en estudios clínicos controlados aleatorizados, no hay evidencia que la resucitación con coloides reduzca el riesgo de muerte al compararla con el uso de cristaloides. Como los primeros no se asocian con mejoría en la sobrevida y son mas caros que los cristaloides, es difícil justificar su aplicación fuera del contexto de ensayos clínicos limitados. Cuando se ha estudiado la mortalidad relacionada con el tipo de líquido de reanimación en el paciente traumatizado, los resultados combinados de los meta-análisis disponibles en la actualidad no muestran un efecto benéfico de los coloides, o lo refieren como “mínimo” sobre la tasa de muerte. De esto, se concluye que los cristaloides persisten como los líquidos de elección para la resucitación del paciente traumatizado que presenta choque hemorrágico.

Magaña S

En 1994 Bickell, con base en un estudio prospectivo de 598 pacientes hipotensos (TAS <90 mmHg) con trauma penetrante de torso, demostró una disminución en la tasa de mortalidad de los pacientes resucitados con administración retardada de líquidos –hasta el momento de su ingreso al salón de operaciones-, obteniendo una tasa de sobrevida de 70%, en comparación con una tasa de 62% en aquellos que fueron reanimados inmediatamente sobre el terreno o a su arribo al Departamento de Urgencias ($p=0.04$). Determinó también diferencias en la tasa de complicaciones (23% vs 30%; $p=0.08$) y en la estancia hospitalaria, concluyendo entonces que para pacientes con lesiones penetrantes de torso, el retraso en la reanimación agresiva con líquidos hasta el momento de la intervención quirúrgica mejoraba la supervivencia. Estos resultados constituyeron un cambio en los paradigmas del manejo del paciente traumatizado, significando la introducción del término “*resucitación retardada*”.

Posteriormente, y como consecuencia de la observación que los líquidos de resucitación provocan alteraciones coagulopáticas, se demostró que la reanimación con bajos volúmenes disminuye la tasa de resangrado, preserva la respuesta inmune, previene la respuesta inflamatoria mediada por citocinas y las complicaciones postoperatorias, obteniéndose grandes mejoras en la sobrevida. Todas esas experiencias iniciales fueron analizadas en el 2003 durante el Consenso respecto a la Conducta en el Manejo con Líquidos y publicadas en el órgano de difusión académica de la Asociación Americana para la Cirugía del Trauma, a consecuencia del cual se establecieron los conceptos de “restricción de líquidos” e “hipotensión resucitadora” demostrándose que ambos cumplen con el objetivo de salvar la vida del

Magaña S

paciente traumatizado. El concepto de “hipotensión resucitadora” considera dos situaciones: 1) *resucitación retrasada*, que es la conducta en la cual los líquidos son administrados hasta obtener la hemostasia definitiva, habitualmente en el salón de operaciones y 2) *hipotensión permisiva*, cuando los líquidos se administran hasta un límite discretamente por debajo de la tensión arterial sistólica normal (~80 mmHg), demostrándose que la percepción del pulso radial asegura una tensión arterial sistólica de 80-90 mmHg, suficiente para mantener una adecuada perfusión tisular. Usualmente se recomienda iniciar con bolos de 250 mL de solución cristaloides; en individuos normotensos la solución salina normal puede expandir el volumen intravascular ≈30%, permaneciendo en esa situación durante 30 minutos, hasta difundirse y mantenerse en una cantidad permanente residual de casi 16%. Desafortunadamente, estos conceptos no pueden ser transpolados a pacientes que han sostenido traumatismos contusos, en donde se recomienda que se mantenga una tensión arterial sistólica cercana a 90 mmHg, ni en aquellos con traumatismo craneoencefálico grave, donde para revertir parcialmente la falla en la autorregulación de la perfusión intracerebral, es necesario garantizar una tensión arterial sistólica cercana a 100 mmHg. En presencia de hipovolemia, se disminuye la tasa de eliminación de la solución de Ringer lactato en el plasma. De estudios de distribución intravascular de radionúclidos, es importante recordar que necesariamente el volumen de cristaloides administrado debe ser 3-4 veces el volumen sanguíneo perdido, ej. 250 mL de solución salina normal deben reemplazar 70 mL de sangre.

Aunque en un inicio se consideraba que la coagulopatía era un fenómeno tardío, existe suficiente evidencia en la actualidad que demuestra

Magaña S

que puede estar presente desde etapas tempranas del estado de choque secundario al trauma y está íntimamente relacionada con el índice de gravedad anatómica de la lesión (alta puntuación en la Escala de Gravedad de la Lesión o *Injury Severity Score* – ISS). Asimismo, se sabe que la magnitud del estado de choque la agrava en proporción directa a la profundidad del deterioro hemodinámico y de la oxigenación y que su etiología es multifactorial. Entre los factores que predisponen al paciente a la coagulopatía se encuentran: transfusión múltiple, administración masiva de fluidos, hipotermia, dilución plaquetaria y de los factores de coagulación, sepsis, consumo intrínseco diseminado de los factores de la coagulación, disfunción plaquetaria, uso crónico de anticoagulantes, hiperfibrinólisis y liberación de sustancias trombotóxicas hacia la circulación, como las que se producen en las lesiones craneoencefálicas y osteomusculares extensas. Este conocimiento condicionó que durante la década de los 90's, se empezaran a sustituir las soluciones por productos hemáticos, lo cual permite incrementar desde etapas tempranas la capacidad de aporte de oxígeno de la sangre (DO_2), restaurar el volumen circulante efectivo y sobre todo, corregir la coagulopatía.

Las recomendaciones emitidas por la Fuerza de Trabajo para el Empleo de Componentes Sanguíneos de la Sociedad Americana de Anestesiología, señalan que la terapia empírica contra la coagulopatía postraumática está permitida hasta el momento en el cual se disponga de un laboratorio apropiado. Por ejemplo, en pacientes gravemente traumatizados que usan anticoagulantes, existe coagulopatía pre-existente y aquellos con alargamiento mayor del doble de los tiempos de coagulación, está justificada la administración de plasma fresco. Una cuenta de plaquetas $<50,000/\mu\text{L}$ avala la

Magaña S

transfusión plaquetaria y la enfermedad de Von Willebrand o la hipodisfibrinogenemia, hacen necesario el empleo de crioprecipitado. Evidentemente, la terapia directa a los factores predisponentes es mandatorio.

Para hablar de hemoterapia protocolizada, es importante entender el siguiente concepto: los cristaloides coadyuvan a restaurar la hemodinamia, las hemotransfusiones mejoran la oxidinamia. Las transfusiones peri-operatorias de sangre en trauma tienen 3 objetivos principales: 1) restaurar la capacidad de transporte de oxígeno del volumen intravascular, 2) restaurar el volumen circulante efectivo y 3) corregir las anomalías de la coagulación. Existen tres escenarios para el empleo de la hemoterapia, y en cada uno se presentan cierto tipo de características que deben ser tomadas muy en cuenta para obtener pronósticos deseables:

Fase pre-operatoria: esta fase se desarrolla en el ámbito pre-hospitalario y en el Departamento de Urgencias. Debe iniciarse la fluidoterapia agresiva pero bajo los conceptos de “restricción de líquidos” e “hipotensión resucitadora” y tomando en cuenta la edad, tipo de lesión, terapia previa, lapso lesión/admisión y medicación crónica. Es imperativo estratificar la gravedad del estado de choque según la Clasificación del Colegio Americano de Cirujanos, debiendo de la misma forma identificar la respuesta al tratamiento establecido y clasificarla en estricto apego a lo señalado en el Manual del ATLS®. Las determinaciones de hemoglobina y el hematocrito no deben considerarse como guías de terapia transfusional, puesto que los mecanismos homeostáticos no reflejan sus graves alteraciones sino hasta después de 24 horas de haber perdido una gran cantidad de sangre; una disminución de estos parámetros al ingreso debe hacer pensar más bien en una anemia pre-existente que en una

Magaña S

pérdida hemática masiva. Aun cuando no abundan los reportes de experiencia transfusional pre-hospitalaria en trauma urbano, de series provenientes de casuística militar en donde se dispone de bancos de sangre móviles en la línea del frente, se sabe que en caso de que el paciente se presente en estado de choque grado III o IV, hay que iniciar la transfusión de hemoderivados debiendo tener cuidado sobre todo en aquellos que presenten una respuesta transitoria y en los “no respondedores”. Cuando se atienden pacientes en estado crítico en ambientes austeros y bajo fuego, así como en aquellos que arriban bajo exsanguinación al Departamento de Urgencias, se debe emplear el tipo “O” o sangre de emergencia; en pacientes embarazadas o en edad fértil, también es preferible emplear este tipo de sangre, buscando de preferencia administrar sangre Rh negativo; adicionalmente, cuando se han empleado más de 4 unidades de sangre tipo “O”, no clasificada, las recomendaciones de práctica transfusional señalan que es inconveniente revertir a sangre clasificada. El tipo-específico –compatible con ABO y Rh - se prepara en ≈ 10 minutos y se usa en pacientes con respuesta transitoria; la sangre clasificada con pruebas cruzadas se obtiene en aproximadamente una hora y se emplea en pacientes estables y respondedores rápidos.

Fase operatoria: es esta fase hay que hacer especial énfasis en la detección de los indicadores de la necesidad de transfusión temprana, a saber: pérdida estimada de sangre del 30-40% del volumen circulante efectivo, hemoglobina ≤ 6 g/dL o entre 6-10 g/dL y alteraciones graves en la gasometría arterial (déficit de base altamente negativo, acidosis láctica, hipernatremia, etc.), aporte de oxígeno >5 mL/kg/min, presión parcial de oxígeno en sangre venosa central >25 mmHg, radio de extracción de oxígeno $<50\%$, taquicardia e hipotensión

Magaña S

refractarias al manejo con cristaloides, datos de coagulopatía transoperatoria y co-morbilidades graves (ej. isquemia cardiaca) en la cual la privación de aporte sanguíneo hacia áreas de penumbra circulatoria puede ocasionar desenlaces funestos.

Fase post-operatoria o de cuidados intensivos: en esta fase, los indicadores para administrar derivados hemáticos son: saturación de oxígeno en sangre venosa mixta (SvO_2) <55%, presión de oxígeno en la arteria pulmonar (PvO_2) <25 mmHg, consumo de oxígeno (VO_2) <50% y ratio de extracción de oxígeno (O_2ER) <50%. Al considerar la determinación de hemoglobina en estos pacientes, se generan dos tipos de conducta, ambos válidos y con efectividad similar descrita en la literatura: 1) conducta restrictiva, la cual recomienda la transfusión de concentrados eritrocitarios cuando se presenta una cuantificación de hemoglobina <7 g/dL y 2) conducta liberal, que permite la transfusión eritrocitaria con valores entre 7 y 10 g/dL. A este tiempo, es importante señalar que la sobre-transfusión de concentrados eritrocitarios lleva a un incremento en el hematocrito, el cual al sobrepasar 50% se relaciona con un aumento en la viscosidad de la sangre y disminución en la capacidad de transporte relativo de oxígeno, por lo cual hay que ser juicioso en la prescripción de las indicaciones de transfusión.

Hoy en día las investigaciones han llevado al surgimiento de protocolos de transfusión selectiva de ciertos compuestos sanguíneos, denominada "terapia de componentes". Consiste en la administración temprana, en forma proporcional, de componentes sanguíneos en lugar de emplearlos como un todo. Inicialmente administrados a proporciones concentrado eritrocitario: plasma: plaquetas tan altas como 6:1:0, actualmente se han realizado varios

Magaña S

estudios tratando de establecer cual es la relación mas favorable entre estos componentes. Estudios recientes establecen que muchos pacientes gravemente lesionados ya presentan coagulopatía a su admisión, aun antes de cualquier intento de resucitación o intervención de urgencia, por lo que se han establecido nuevos protocolos en los cuales la administración temprana de plasma fresco, en relación concentrado eritrocitario: plasma 1:1, ayuda a prevenir y corregir la coagulopatía dilucional, mejora la capacidad hemostática intrínseca y disminuye la necesidad de requerir nuevas transfusiones, contribuyendo además a disminuir el tiempo de apoyo ventilatorio del paciente y aumentar la tasa de sobrevida. Lamentablemente a la fecha no hay suficientes estudios controlados que lo confirmen.

Mas recientemente, series civiles y militares recomiendan una relación de 1:1:1 incluyendo un concentrado plaquetario a la combinación previamente señalada, basados en un régimen mas fisiológico y muy similar a la composición de la sangre; la serie de Holcomb reportó que la mortalidad disminuyó significativamente conforme mas unidades de plasma se empleaban en combinación con los concentrados eritrocitarios (65% vs 18%, $p=0.0001$). Aun mas, existen estudios que sugieren que cada uno de estos componentes tiene influencia individual en la sobrevida de los pacientes traumatizados, sugiriendo que el plasma fresco posee efectos que aumentan la sobrevida; sin embargo, es necesaria la realización de estudios prospectivos para confirmar esta hipótesis.

Genera dudas genuinas al cirujano de trauma, saber hasta cuando la cordura profesional dicta continuar con la administración masiva de sangre y hemoderivados, tratando de lograr la estabilización de un paciente gravemente

Magaña S

lesionado. Velmahos, determino que el número de unidades transfundidas no se manifestó como un factor relacionado con la mortalidad ni predictivo independiente de sobrevida, concluyendo que no existe un límite de volumen al cual se recomienda no continuar más con la administración de sangre y hemoderivados. _

Pese al conocimiento que se tiene de las proporciones adecuadas a las cuales se tienen que administrar los hemoderivados, la sangre total “joven” -o empleada en las primeras 24 horas a partir de su obtención, a menor volumen (~400 mL vs ~600 mL) posee mayor hematocrito (~40% vs ~30%), mayor cantidad de plaquetas (~250,000/ μ L vs ~80,000/ μ L), mayor actividad de factores de coagulación (~100% vs ~60%) y mayor cantidad de fibrinógeno (~1,500 mg/U vs ~550 mg/U). Además, su uso se relaciona con mejoría en la función miocárdica, reducción en la necesidad de transfusión ulterior, incremento en el número de “supervivientes inesperados” en casos de transfusión masiva y decremento en la incidencia de la “lesión por almacenamiento”.

En conclusión, para practicar correctamente los principios de fluidoterapia y hemoterapia protocolizadas, debe identificarse el escenario de la lesión, conocer la fisiopatología del choque hemorrágico y establecer como objetivos finales de la reanimación no solo la oportuna corrección de los parámetros hemodinámicas, sino también considerar con mayor relevancia los parámetros gasométricos y oxidinámicos. El conocimiento apropiado de los conceptos mas recientes en terapia transfusional coadyuvará a disminuir al máximo el uso de cristaloides, reducir la magnitud de la infusión de los mismos, y con esto, mejorar las condiciones de arribo de los pacientes gravemente

Magaña S

traumatizados a la Unidad de Cuidados Intensivos. Si se decide emplear sangre o hemoderivados, hay que analizar cuidadosamente el riesgo y su disponibilidad, pero si se ha concluido dar paso a esta intervención, debe hacerse en forma rápida y correcta.

Ninguna medida debe anteponerse al control de la hemorragia –médico o quirúrgico-, el cual representa la piedra angular del tratamiento del estado de choque hipovolémico por trauma.

Lecturas recomendadas

1. García-Núñez LM, Padilla SR, Lever RCD, et al. Sugerencias acerca de los objetivos finales de la resucitación en el paciente exsanguinado por trauma. *Trauma* 2006;9:12-9.
2. García-Núñez LM. Actualidades en control de daños y resucitación. *Ciruj Gen* 2009;31(S):S49-51.
3. Magaña SIJ. Nuevas estrategias de reanimación en el paciente traumatizado. *Ciruj Gen* 2009;31(S):S52-54.
4. Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P, et al. Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma* 2007;62:307-10.
5. Heckbert SR, Vedder NB, Hoffman W, et al. Outcome after hemorrhagic shock in trauma patients. *J Trauma* 1998;45:545-51.
6. Rossaint R, Cerny V, Coats TJ, et al. Key issues in advanced bleeding care in trauma. *Shock* 2006;26:322-31.

Magaña S

7. Kaplan LJ, et al. Resuscitation from hemorrhagic shock: fluid selection and infusion strategy drives unmeasured ion genesis. *J Trauma* 2006;61:90-8.
8. Rotondo MF, Zonies DH. The damage control sequence and underlying logic. *Surg Clin North Am* 1997;77:761-77.
9. Rhee P, et al. Searching for the optimal resuscitation method: recommendations for the initial fluid resuscitation in combat casualties. *J Trauma* 2003;54:S52-S62.
10. Chung KK, Wolf SE, Cancio LC, et al. Resuscitation of severely burned military casualties: fluid begets more fluid. *J Trauma* 2009;67:231-7.
11. Chiara O, Pelosi P, Brazzi L, et al. Resuscitation from hemorrhagic shock: experimental model comparing normal saline, dextran and hypertonic saline solutions. *Crit Care Med* 2003;31:1915-22.
12. Koustova E, Stanton K, Gushchin V, Alam HB, Stegalkina S, Rhee PM. Effects of lactated Ringer's solution on human leukocytes. *J Trauma* 2002;52:72-8.
13. Myers C. Fluid resuscitation. *Eur J Emerg Med* 1997;4:224-32.
14. White H, Cook D, Venkatesh B. The use of hypertonic saline for treating intracranial hypertension after traumatic brain injury. *Anesth Analg* 2006;102:1836-46.
15. Choi PT, Yip G, Quñonez LG, Cook DJ. Crystalloids versus colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999;27:200-10.
16. Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med* 1994;331:1105-9.

Magaña S

17. White NJ, Martin EJ, Brophy DF, Ward DK. Coagulopathy and traumatic shock. Characterizing hemostatic function during the critical period prior to fluid resuscitation. *Resuscitation* 2009 (en prensa).
18. Nicol G, et al. When to give blood. *Trauma* 2001;3:221-3.
19. McFarland JG, et al. Perioperative blood transfusions: indications and options. *Chest* 1999;115:113S-121S.
20. Simon TL, et al. Practice parameter for the use of red blood cells transfusion. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:130-8.
21. Harrison SW, Griffin RL, Kerby JD, et al. Blood utilization at level I trauma center: is this as good as it gets?. *Am Surg* 2009;75:693-7.
22. Gonzalez E, et al. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma* 2007;62:112-9.
23. Velmahos GC, et al. Is there a limit to massive blood transfusion after severe trauma?. *Arch Surg* 1998;133:947-52.
24. Sihler KC, Napolitano LM. Massive transfusion: new insights. *Chest* 2009;136:1654-67.