

REVISIÓN

Control de daños en la unidad de cuidados intensivos: ¿qué debe conocer y hacer el médico intensivista?

Damage control in the intensive care unit: what should the intensive care physician know and do?

Mónica Vargas¹  Alberto García^{2,3,4}  Yaset Caicedo⁵  Michael W. Parra⁶  Carlos A. Ordoñez^{2,3,4} 

ordonezcarlosa@gmail.com, carlos.ordonez@fvl.org.co

1 Fundación Valle del Lili, Department of Intensive Care, Cali, Colombia, **2** Fundación Valle del Lili, Department of Surgery, Division of Trauma and Acute Care Surgery, Cali, Colombia **3** Universidad del Valle, Facultad de Salud, Escuela de Medicina, Department of Surgery, Division of Trauma and Acute Care Surgery, Cali, Colombia **4** Universidad ICESI, Cali, Colombia **5** Fundación Valle del Lili, Centro de Investigaciones Clínicas (CIC), Cali, Colombia, **6** Broward General Level I Trauma Center, Department of Trauma Critical Care, Fort Lauderdale, FL - USA



ACCESO ABIERTO

Citación: Vargas M, García A, Caicedo Y, Parra MW, Ordoñez CA. **Control de daños en la unidad de cuidados intensivos: ¿qué debe conocer y hacer el médico intensivista?** Colomb Méd (Cali),

2021; 52(2):e4174810 <http://doi.org/10.25100/cm.v52i2.4810>

Recibido : 01 Abr 2021
Revisado: 13 May 2021
Aceptado : 02 Jun 2021
Publicado: 30 Jun 2021

Keywords:

Damage control, hemorrhagic shock, resuscitation, Hypothermia, Blood Coagulation Disorders, Hemorrhage, Critical Care, Intensive Care Units, Acidosis

Palabras clave:

Control de daños, choque hemorrágico, resucitación, coagulopatía, hipotermia, hemorragia, cuidado crítico, unidad de cuidados intensivos, acidosis

Copyright: © 2021 Universidad del Valle



Resumen

Cuando el paciente de trauma ingresa a la unidad de cuidado intensivo después de una cirugía de control de daños, generalmente aún presenta algún grado de hemorragia, hipoperfusión y lesiones que requieren reparo definitivo. La evaluación por parte del intensivista del grado de severidad de tales alteraciones, y las repercusiones sistémicas, permitirán establecer las necesidades de reanimación, prever potenciales complicaciones y hacer los ajustes al tratamiento con el fin de minimizar la morbilidad y mortalidad asociada al trauma. El objetivo de este artículo es describir las alteraciones que presentan los pacientes con trauma severo manejados con cirugía de control de daños y las consideraciones a tener en cuenta para su abordaje terapéutico. Se presentan los aspectos más relevantes del manejo del paciente con trauma severo y cirugía de control de daños a su ingreso a la UCI. El intensivista debe conocer las alteraciones fisiológicas que puede presentar el paciente de trauma sometido a cirugía de control de daños, especialmente las causadas por la hemorragia masiva. La evaluación de estas alteraciones, de la severidad del sangrado y del estado de choque, y estimar en qué punto de la reanimación se encuentra el paciente a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos son fundamentales para definir la estrategia de monitoria y soporte a seguir. La corrección de la hipotermia, la acidosis y la coagulopatía es la prioridad en el tratamiento del paciente con trauma severo.

Abstract

When trauma patients are admitted into the intensive care unit after undergoing damage control surgery, they generally present some degree of bleeding, hypoperfusion, and injuries that require definitive repair. Trauma patients admitted into the intensive care unit after undergoing damage control surgery can present injuries that require a definite repair, which can cause bleeding and hypoperfusion. The intensive care team must evaluate the severity and systemic repercussions in the patient. This will allow them to

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos:

A Isabella Caicedo-Holguín, Isabella Caicedo-Muriel y Natalia Padilla por sus contribuciones en el desarrollo del artículo.

Autor de correspondencia:

Carlos A. Ordonez, MD, FACS.
Division of Trauma and Acute Care Surgery, Department of Surgery, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia; Division of Trauma and Acute Care Surgery, Department of Surgery, Universidad del Valle, Cali, Colombia; Universidad Icesi, Cali, Colombia.
Email: ordonezcarlosa@gmail.com, carlos.ordonez@fvl.org.co

establish the need for resuscitation, anticipate potential complications, and adjust the treatment to minimize trauma-associated morbidity and mortality. This article aims to describe the alterations present in patients with severe trauma who undergo damage control surgery and considerations in their therapeutic approach. The intensivist must detect the different physiological alterations presented in trauma patients undergoing damage control surgery, mainly caused by massive hemorrhage. Monitor and support strategies are defined by the evaluation of bleeding and shock severity and resuscitation phase in ICU admission. The correction of hypothermia, acidosis, and coagulopathy is fundamental in the management of severe trauma patients.

Contribución del estudio

1) ¿Por qué se realizó este estudio?

El objetivo de este artículo es describir las alteraciones que presentan los pacientes con trauma severo manejados con cirugía de control de daños y las consideraciones a tener en cuenta para su abordaje terapéutico.

2) ¿Cuáles fueron los resultados más relevantes del estudio?

El intensivista debe conocer las alteraciones fisiológicas que puede presentar el paciente de trauma sometido a cirugía de control de daños, especialmente las causadas por la hemorragia masiva. La evaluación de estas alteraciones, de la severidad del sangrado y del estado de choque, y estimar en qué punto de la reanimación se encuentra el paciente a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos son fundamentales para definir la estrategia de monitoria y soporte a seguir.

3) ¿Qué aportan estos resultados?

El paciente con trauma severo sometido a cirugía de control de daños que ingresa a UCI se debe identificar las alteraciones fisiológicas y establecer metas para la toma de decisiones que permita la corrección temprana de la coagulopatía y la hipoperfusión.

Introducción

La cirugía de control de daños ha transformado el manejo del paciente con trauma severo. Descrita inicialmente como un proceso de tres pasos: el control del sangrado y la contaminación de la cavidad abdominal seguido de resucitación en la unidad de cuidados intensivos (UCI) antes del reparo definitivo de las lesiones¹. Este ha sido posteriormente utilizado para el abordaje de lesiones vasculares², ortopédicas³ y torácicas⁴. Esta estrategia tiene como objetivo controlar rápidamente las lesiones que ponen en riesgo inminente la vida del paciente al detener y corregir las alteraciones fisiológicas conocidas como la “triada de la muerte”, que son la acidosis, la hipotermia y la coagulopatía, antes de realizar un reparo definitivo de las lesiones.

El sangrado no controlado es una de las principales causas de mortalidad temprana⁵, por lo que limitarlo es una de las metas de la cirugía de control de daños. El estado de choque secundario a la hemorragia conlleva hipoperfusión tisular y alteraciones fisiológicas que finalmente causan falla multiorgánica y la muerte del paciente.

Cuando el paciente ingresa a la UCI se debe establecer el grado de severidad del choque y las alteraciones fisiológicas que presenta para implementar las medidas terapéuticas. El mayor reto en el control del sangrado es identificar si la hemorragia debida a la lesión o a la coagulopatía inducida por el trauma. Existen estrategias para la evaluación y corrección de la coagulopatía y las demás alteraciones asociadas al trauma, y su oportuna implementación mejora el pronóstico⁶. Una vez la reanimación en la UCI se ha completado, el paciente será llevado nuevamente a cirugía para el reparo definitivo de las lesiones.

Esta propuesta hace parte del consenso que sintetiza la experiencia lograda durante los últimos 30 años en el manejo del trauma, cirugía general y cuidado crítico del grupo de cirugía de Trauma y Emergencias (CTE) de Cali, Colombia conformado por expertos de Hospital Universitario del Valle “Evaristo García” y el Hospital Universitario Fundación Valle del Lili, con la Universidad del Valle y la Universidad Icesi, en colaboración con la Asociación Colombiana de Cirugía y la Sociedad Panamericana de Trauma, y la asesoría de especialistas nacionales e internacionales de EE.UU

Reanimación en UCI

Evaluación inicial

Una vez el paciente es trasladado a la UCI después de la cirugía de control de daños es prioritario evaluar la severidad del choque, y establecer en qué punto de la reanimación y del manejo quirúrgico se encuentra. Lo anterior, se logra a través de pruebas de laboratorio e implementación de una estrategia de monitoria de los sistemas hematológico, hemodinámico y respiratorio. Determinar la severidad de las alteraciones fisiológicas causadas por el choque permite definir la estrategia de reanimación a seguir (Tabla 1).

El paciente con trauma severo ingresa a la UCI comúnmente con acidosis metabólica severa e hipotermia. Estas condiciones comprometen la función hemodinámica y hemostática. La acidosis metabólica altera la función plaquetaria, los factores de coagulación y la generación de trombina. Por lo que está asociada con una mayor mortalidad como de necesidades de transfusión^{7,8}. La acidosis se corrige en la medida que se restablece la perfusión tisular. Estudios han mostrado que un pH ≤ 7.1 es el punto de corte a partir del cual hay un notable empeoramiento de la coagulación⁹. El exceso de base (EB) ha sido considerado como una medida sensible del grado y duración de perfusión inadecuada y se ha relacionado con mortalidad. Con un nivel de -12.5 o menos se compromete la coagulación¹⁰.

Temperatura

En cuanto a la hipotermia, se sabe que una temperatura $\leq 34^\circ$ C se asocia con un incremento de la mortalidad en los pacientes traumatizados, y con temperaturas inferiores a $<32^\circ$ C puede ser del 100%. La disminución de la temperatura causa alteración en la función plaquetaria, en las proteasas de la coagulación y en la actividad fibrinolítica¹¹. Se ha descrito que la hipotermia

Tabla 1. Manejo en Unidad de Cuidados Intensivos del paciente con cirugía de control de daños

Área de Manejo	Intervención
Evaluar estado Acido-Base	Seguimiento seriado de gases arteriales
Corregir Hipotermia	Líquidos tibios Métodos de calentamiento multimodal
Revertir Coagulopatía	Transfundir con Protocolo de Transfusión Masiva hasta optimizar volumen y coagulación Uso de Pruebas Viscoelásticas para guiar terapia transfusional
Corregir alteraciones electrolíticas	Monitorizar y corregir hipocalcemia (Calcio Ionizado 1.1-1.3 mmol/L) Monitorizar y corregir hipercalcemia
Evaluar perfusión tisular	Determinar perfil hemodinámico (Macro hemodinamia) Marcadores de Perfusión Tisular (Niveles de Lactato Sérico, Base Exceso) Soporte Vasopresor e inotrópico según perfil

produce coagulopatía equivalente a estados de deficiencia de factores en condiciones de niveles normales de factores de la coagulación¹². Por lo tanto, su detección y corrección son determinantes para prevenir y corregir la coagulopatía en pacientes con choque hemorrágico. La principal causa de hipotermia en los pacientes de trauma es la administración de grandes cantidades de líquidos para reanimación, usualmente fríos. Se debe limitar el volumen administrado ajustando las metas macro hemodinámicas a presión arterial media ≥ 65 mmHg y presión arterial sistólica superior a 90 mmHg. Adicionalmente, la hipotermia se ha asociado a arritmias como bradicardia, bloqueo AV de primer grado, prolongación del QT¹³, infecciones del sitio quirúrgico y neumonía^{14,15}. La administración de líquidos tibios y el uso de diferentes técnicas y dispositivos de calentamiento pueden limitar la coagulopatía inducida por hipotermia¹³.

Anemia

Las plaquetas juegan un rol importante en localizar reacciones de coagulación en las áreas lesionadas ya que se adhieren y agregan donde está el factor tisular está expuesto¹⁶. En condiciones normales, las plaquetas son expelidas hacia la capa marginal cerca de la pared del vaso sanguíneo. Este desplazamiento es debido a su interacción con los eritrocitos y es dependiente de la cantidad y el tamaño de los glóbulos rojos¹⁷. La activación y adhesión de las plaquetas depende de la provisión de adenosín difosfato (ADP) de los glóbulos rojos y se ha descrito que un hematocrito reducido inhibe estos dos procesos de la coagulación¹⁸. En pacientes con trauma severo la pérdida de una gran cantidad de la masa globular por el sangrado junto con la hemodilución secundaria a la administración de grandes volúmenes de líquidos tiene un efecto significativo en el hematocrito y la hemostasia. En estudios realizados tanto en animales como en humanos se ha encontrado que las anomalías de la coagulación se presentan antes que la hipoxia tisular¹⁹. La normalización del conteo de plaquetas y el nivel de hematocrito son metas iniciales para lograr una adecuada hemostasia, incluso el hematocrito óptimo para la coagulación debe ser mayor que el requerido para la oxigenación tisular²⁰.

Calcemia

Los bajos niveles de calcio tienen efectos adversos en la coagulación y en la función cardíaca^{21,22}. Muchos de los pasos del proceso de coagulación requieren calcio, como por ejemplo el incremento de los factores de coagulación en el endotelio dañado, la conversión de fibrinógeno a fibrina mediado por trombina, todas las funciones plaquetarias y la activación de la proteína C, entre otros. La hemodilución y la administración de hemocomponentes que contienen citrato son las principales causas de hipocalcemia, que a su vez es empeorada por el choque y el fenómeno de isquemia - reperfusión^{23,24}. Se ha identificado que concentraciones menores a 0.9 mmol/L se asocia con el incremento de la mortalidad²⁵, teniendo en cuenta que el valor de referencia es entre 1.1 y 1.3 mmol/L de calcio ionizado(factor).

Estado hemodinámico y perfusión tisular

La presencia y severidad del choque se debe determinar como punto prioritario en el cuidado del paciente de trauma después de la cirugía de control de daños. La reversión del estado de hipoperfusión ocasionado por la hemorragia limitará el daño de órganos y mejorará la supervivencia de los pacientes²⁶. La evaluación del estado hemodinámico y la perfusión en el paciente de trauma es un punto complejo dentro de la reanimación. Se inicia estableciendo si el paciente está sangrando activamente, si es así, se recomienda tener como meta unos niveles mínimos de perfusión con el fin de no exacerbar la hemorragia. Para lograrlo se ha planteado la hipotensión permisiva, en la cual la presión arterial sistólica puede estar entre 60-90 mmHg con estas presiones se ha reportado con mejor probabilidad de supervivencia²⁷.

Una vez logrado el control del sangrado, se evalúa el estado hemodinámico y de perfusión de acuerdo con los parámetros macro-hemodinámicos. La presión arterial y frecuencia cardíaca

han sido utilizados para estimar el grado de hipovolemia, como lo propone la clasificación de la Advanced Trauma Life Support (ATLS). Sin embargo, se sabe que esos parámetros son poco sensibles, especialmente en pacientes jóvenes que con frecuencia logran mantener la estabilidad hemodinámica. Por lo anterior se considera no deben utilizarse solos²⁸. Algunas series han encontrado que hasta el 85% de pacientes severamente traumatizados con hemodinamia normal pueden tener hipoperfusión oculta²⁹⁻³², y que la elevación persistente de BE o niveles de lactato predicen pobres resultados³³⁻³⁵. La determinación de estos parámetros de perfusión tisular junto con los macrohemodinámicos permite una mejor evaluación y su seguimiento seriado es útil para guiar la reanimación.

Coagulación

La alteración de la coagulación en el paciente de trauma es multifactorial, pero se reconocen dos categorías: la coagulopatía traumática aguda y la coagulopatía asociada con la resucitación³⁶. La primera es ocasionada por el daño tisular y el choque y corresponde en un 25 a 35% de los pacientes a su ingreso al hospital que esta ocasionada por el daño tisular y el choque. Es básicamente un estado hipocoagulable, producto de la actividad anticoagulante endógena que se produce para contrarrestar la condición procoagulante a nivel microvascular. Los mecanismos de esta anticoagulación endógena son la heparinización endógena, la activación de la vía de la proteína C, hiperfibrinólisis y la disfunción plaquetaria^{37,38}.

En cuanto a la coagulopatía asociada a la resucitación está principalmente relacionada con la dilución de los factores de coagulación como consecuencia de la administración de líquidos para reemplazar la pérdida sanguínea³⁹, incluidos los hemocomponentes que por su contenido de citrato pueden ocasionar hipocalcemia y comprometer la coagulación. A la hemodilución, se le suman las alteraciones de la coagulación causadas por la acidosis y la hipotermia secundarias a la hipoperfusión.

Un diagnóstico rápido y confiable de la coagulopatía es importante. En este sentido, existen dos tipos de pruebas, las pruebas de coagulación estándar (Tiempo de protrombina [TP], Tiempo parcial de tromboplastina [TPP], International normalized ratio [INR], nivel de fibrinógeno y conteo de plaquetas) y las pruebas viscoelásticas (Tromboelastografía [TEG], Tromboelastometría rotacional [ROTEM]). Sin embargo, las primeras tienen una capacidad limitada para revelar exactamente el estado de la coagulación in vivo, además son pobres predictoras de sangrado clínico y no proveen un objetivo realista para la reanimación^{40,41}, requiriendo más tiempo para tener un resultado. Existe creciente evidencia de que las pruebas viscoelásticas son superiores para detectar las alteraciones de la coagulación⁴². Ninguna de estas pruebas refleja el efecto de la hipotermia en la coagulación, pues ambas son realizadas a temperatura de 37° C⁹.

Estrategia de reanimación

Una vez establecida la magnitud de las alteraciones fisiológicas asociadas al choque y la coagulopatía, la reanimación se debe enfocar en la corrección de cada una de ellas.

Se recomienda implementar estrategias de recalentamiento activo para corregir la hipotermia, especialmente si esta es severa. Existen diferentes técnicas como los dispositivos de calentamiento de superficie, intravasculares, de aire y de líquidos endovenosos, los cuales se pueden combinar para alcanzar y mantener la temperatura normal^{9,41}.

La hipocalcemia y su corrección ha tenido relevancia en los últimos años, incluso con la propuesta del cuarto componente de un nuevo paradigma llamado “el rombo de la muerte”⁴³. Aunque todavía no existe un protocolo definido para su administración, se recomienda la administración temprana de calcio para garantizar concentraciones entre 1 y 1.2 mmol/L, empezando con 1 g de cloruro de calcio o su equivalente en gluconato de calcio después de la administración de las primeras 4 unidades de hemocomponentes, y continuar su corrección de acuerdo con los valores séricos de calcio ionizado⁴⁴.

La principal causa de acidosis en el paciente traumatizado es la hipoperfusión, de tal forma que su corrección se basa principalmente en restablecer la perfusión al optimizar el volumen circulante y el desempeño cardiovascular con la administración de líquidos endovenosos, hemocomponentes, soporte vasopresor e inotrópico. A su vez, la optimización hemodinámica va ligada a la corrección de la coagulopatía que se basa en una estrategia de resucitación hemostática, en la cual inicialmente se activa un protocolo de transfusión masiva, que consiste en la administración componentes sanguíneos con una relación preestablecida, seguida de transfusiones de acuerdo al seguimiento del estado de la coagulación y la condición del paciente ⁴⁵. Con relación al protocolo de transfusión masiva aún hay aspectos por definir como la relación ideal de los componentes, el mejor método para monitorizar y los objetivos finales para la reanimación ⁴⁶. Comúnmente se ha establecido una transfusión temprana de glóbulos rojos y plasma fresco en una relación 1:1 en el paquete inicial, incluyendo plaquetas y crioprecipitado en los siguientes paquetes. Un estudio que trató de responder la pregunta sobre la relación de los hemocomponentes ⁴⁷ comparó una relación 1:1:1 con una de 2:1:1 de glóbulos rojos: plasma fresco: plaquetas sin encontrar diferencia en mortalidad que era el resultado primario. Otra propuesta que hay es la terapia de coagulación dirigida por metas, que plantea un manejo individualizado de la terapia transfusional basado en el seguimiento con pruebas viscoelásticas ⁴². Sin embargo, ha presentado problemas en su implementación por limitaciones en la correcta interpretación, disponibilidad y costo-efectividad.

Finalmente, una vez se ha logrado controlar la coagulopatía, algunos pacientes pueden persistir hipovolémicos y requerir administración adicional de líquidos. También pueden tener disfunción miocárdica ⁴⁸ y requerir soporte inotrópico, o tener un estado de vasodilatación con necesidad de soporte vasopresor, en cualquier caso la monitoría hemodinámica y la evaluación de la perfusión tisular constituyen los elementos para continuar guiando la reanimación. Se debe hacer énfasis en una administración racional de los líquidos, pues la sobrecarga hídrica se ha asociado con peores desenlaces. El tipo de solución a administrar es un aspecto controversial en el cual no se ha llegado a un consenso. Los vasopresores, pueden mejorar la perfusión microvascular; pero, pueden comprometerla en condiciones de hipovolemia persistente, por lo cual es muy importante asegurar una adecuada volemia durante su uso ⁴⁹.

Conclusión

El paciente con trauma severo sometido a cirugía de control de daños que ingresa a UCI se debe identificar las alteraciones fisiológicas y establecer metas para la toma de decisiones que permita la corrección temprana de la coagulopatía y la hipoperfusión.

Referencias

1. Rotondo MF, Schwab CW, McGonigal MD, Phillips GR 3rd, Fruchterman TM, Kauder DR, et al. 'Damage control'; an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma*. 1993; 35: 375-382. Doi: 10.1097/00005373-199309000-00008.
2. Shapiro MB, Jenkins DH, Schwab CW, Rotondo MF. Damage control: collective review. *J Trauma*. 2000; 49: 969-978. Doi: 10.1097/00005373-200011000-00033.
3. Scalea TM, Boswell SA, Scott JD, Mitchell KA, Kramer ME, Pollak AN. External fixation as a bridge to intramedullary nailing for patients with multiple injuries and with femur fractures: damage control orthopedics. *J Trauma*. 2000; 48: 613-621. Doi: 10.1097/00005373-200004000-00006.
4. Rotondo MF, Bard MR. Damage control surgery for thoracic injuries. *Injury*. 2004; 35: 649-654. Doi: 10.1016/j.injury.2004.03.002.
5. Tien HC, Spencer F, Tremblay LN, Rizoli SB, Brenneman FD. Preventable deaths from hemorrhage at a level I Canadian trauma center. *J Trauma*. 2007; 62(1): 142-146. Doi: 10.1097/01.ta.0000251558.38388.47.

6. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma*. 2003; 54(6): 1127-1130. Doi: 10.1097/01.TA.0000069184.82147.06.
7. Djaldetti M, Fishman P, Bessler H, Chaimoff C. pH-induced platelet ultrastructural alterations. A possible mechanism for impaired platelet aggregation. *Arch Surg*. 1979; 114: 707-710. Doi: 10.1001/archsurg.1979.01370300061009.
8. Thorsen K, Ringdal KG, Strand K, Soreide E, Hagemo J, Soreide K. Clinical and cellular effects of hypothermia, acidosis and coagulopathy in major injury. *Br J Surg*. 2011; 98: 894-907. Doi: 10.1002/bjs.7497.
9. Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F. Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. *J Trauma*. 2008; 65(4): 951-960. Doi: 10.1097/TA.0b013e318187e15b.
10. Rutherford EJ, Morris JA Jr, Reed GW, Hall KS. Base deficit stratifies mortality and determines therapy. *J Trauma*. 1992; 33: 417-423. Doi: 10.1097/00005373-199209000-00014.
11. Jurkovich GJ, Greiser WB, Luterman A, Curreri PW. Hypothermia in trauma victims: an ominous predictor of survival. *J Trauma*. 1987; 27: 1019-1024. Doi: 10.1097/00005373-198709000-00011.
12. Johnston TD, Chen Y, Reed RL. Functional equivalence of hypothermia to specific clotting factor deficiencies. *J Trauma*. 1994; 37: 413- 417 Doi: 10.1097/00005373-199409000-00014.
13. Kempainen RR, Brunette DD. The evaluation and management of accidental hypothermia. *Respir Care*. 2004; 49: 192-205.
14. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med*. 1996; 334: 1209-1215. Doi: 10.1056/NEJM199605093341901.
15. Seamon MJ, Wobb J, Gaughan JP, Kulp H, Kamel I, Dempsey DT. The effects of intraoperative hypothermia on surgical site infection: an analysis of 524 trauma laparotomies. *Ann Surg*. 2012; 255: 789-795. Doi: 10.1097/SLA.0b013e31824b7e35.
16. Hoffman M, Monroe DM. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007; 21: 1-11. Doi: 10.1016/j.hoc.2006.11.004.
17. Eberst ME, Berkowitz LR. Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management. *Am J Med*. 1994; 96: 168 -179. Doi: 10.1016/0002-9343(94)90138-4.
18. Varon D, Dardik R, Shenkman B, Kotev-Emeth S, Farzame N, Tamarin I, et al. A new method for quantitative analysis of whole blood platelet interaction with extracellular matrix under flow conditions. *Thromb Res*. 1997; 85: 283-294. Doi: 10.1016/S0049-3848(97)00014-5
19. McLoughlin TM, Fontana JL, Alving B, Mongan PD, Bunger R. Profound normovolemic hemodilution: hemostatic effects in patients and in a porcine model. *Anesth Analg*. 1996; 83: 459-465. Doi: 10.1213/00000539-199609000-00003.
20. Hardy JF, de Moerloose P, Samama M. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anesth*. 2004; 51: 293-310. Doi: 10.1007/BF03018233.
21. Spahn DR. Hypocalcemia in trauma: frequent but frequently undetected and underestimated. Editorial. *Crit Care Med*. 2005; 33: 2124 -2125. Doi: 10.1097/01.CCM.0000174479.32054.3D.
22. Fukuda T, Nakashima Y, Harada M, Toyoshima S, Koshitani O, Kawaguchi Y, et al. Effect of whole blood clotting time in rats with ionized hypocalcemia induced by rapid intravenous citrate infusion. *J Toxicol Sci*. 2006;31: 229-234. Doi: 10.2131/jts.31.229.

23. Vivien B, Langeron O, Morell E, Devilliers C, Carli PA, Coriat P, et al. Early hypocalcemia in severe trauma. *Crit Care Med.* 2005; 33: 1946-1952. Doi: 10.1097/01.CCM.0000171840.01892.36.
24. Barry GD. Plasma calcium concentration changes in hemorrhagic shock. *Am J Physiol.* 1971; 220: 874-879. Doi: 10.1152/ajplegacy.1971.220.4.874.
25. Hastbacka J, Pettila V. Prevalence and predictive value of ionized hypocalcemia among critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003; 47: 1264-1269 Doi: 10.1046/j.1399-6576.2003.00236.x.
26. Barbee RW, Reynolds PS, Ward KR. Assessing shock resuscitation strategies by oxygen debt repayment. *Shock.* 2010; 33: 113-122. Doi: 10.1097/SHK.0b013e3181b8569d
27. Wang CH, Hsieh WH, Chou HC, Huang YS, Shen JH, Yeo YH, et al. Liberal versus restricted fluid resuscitation strategies in trauma patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Crit Care Med.* 2014; 42(4): 954-961 Doi: 10.1097/CCM.0000000000000050.
28. Guly HR, Bouamra O, Spiers M, Dark P, Coats T, Lecky FE; Trauma Audit and Research Network. Vital signs and estimated blood loss in patients with major trauma: testing the validity of the ATLS classification of hypovolaemic shock. *Resuscitation.* 2011; 82(5): 556-559 Doi: 10.1016/j.resuscitation.2011.01.013.
29. Abou-Khalil B, Scalea TM, Trooskin SZ, Henry SM, Hitchcock R. Hemodynamic responses to shock in young trauma patients: need for invasive monitoring. *Crit Care Med.* 1994; 2: 633-639. Doi: 10.1097/00003246-199404000-00020
30. Scalea TM, Maltz S, Yelon J, Trooskin SZ, Duncan AO, Sclafani SJ. Resuscitation of multiple trauma and head injury: role of crystalloid fluids and inotropes. *Crit Care Med.* 1994; 22: 1610-1615. Doi: 10.1097/00003246-199410000-00017
31. Meregalli A, Oliveira RP, Friedman G. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. *Crit Care.* 2004; 8: R60-R65. Doi: 10.1186/cc2423
32. Blow O, Magliore L, Claridge JA, Butler K, Young JS. The golden hour and the silver day: detection and correction of occult hypoperfusion within 24 hours improves outcome from major trauma. *J Trauma.* 1999; 47: 964-969. Doi: 10.1097/00005373-199911000-00028
33. Davis JW, Shackford SR, Mackersie RC, Hoyt DB. Base deficit as a guide to volume resuscitation. *J Trauma.* 1988; 28: 1464-1467. Doi: 10.1097/00005373-198810000-00010
34. Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, Trooskin SZ, Henry SM, Greenspan J. Lactate clearance and survival following injury. *J Trauma.* 1993; 35: 584-588. discussion 588-9. Doi: 10.1097/00005373-199310000-00014
35. McNelis J, Marini CP, Jurkiewicz A, Szomstein S, Simms HH, Ritter G, Nathan IM. Prolonged lactate clearance is associated with increased mortality in the surgical intensive care unit. *Am J Surg.* 2001; 182: 481-485. Doi: 10.1016/S0002-9610(01)00755-3
36. Stensballe J, Henriksen HH, Johansson PI. Early haemorrhage control and management of trauma-induced coagulopathy: the importance of goal-directed therapy. *Curr Opin Crit Care.* 2017; 23(6): 503-510. Doi: 10.1097/MCC.0000000000000466
37. 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.* 2017; 82: 293-301. Doi: 10.1097/TA.0000000000001304

38. Johansson PI, Henriksen HH, Stensballe J, Stensballe J, Gybel-Brask M, Cardenas JC, et al. Traumatic endotheliopathy: a prospective observational study of 424 severely injured patients. *Ann Surg.* 2017; 265: 597-603. Doi: 10.1097/SLA.0000000000001751
39. Shaz BH, Winkler AM, James AB, Hillyer CD, MacLeod JB. Pathophysiology of early traumainduced coagulopathy: emerging evidence for hemodilution and coagulation factor depletion. *J Trauma.* 2011; 70: 1401-1407 Doi: 10.1097/TA.0b013e31821266e0
40. Fries D, Innerhofer P, Schobersberger W. Time for changing coagulation management in trauma-related massive bleeding. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009; 22: 267-274. Doi: 10.1097/ACO.0b013e32832678d9
41. Shere-Wolfe RF, Galvagno SM Jr, Grissom TE. Critical care considerations in the management of the trauma patient following initial resuscitation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2012; 20: 68. Doi: 10.1186/1757-7241-20-68
42. Schochl H, Maegele M, Solomon C, Gorlinger K, Voelckel W. Early and individualized goal-directed therapy for trauma-induced coagulopathy. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2012; 20: 15. Doi: 10.1186/1757-7241-20-15
43. Wray JP, Bridwell RE, Schauer SG, Shackelford SA, Bebart VS, Wright FL, et al. The diamond of death: Hypocalcemia in trauma and resuscitation. *Am J Emerg Med.* 2021; 41: 104-109 Doi: 10.1016/j.ajem.2020.12.065
44. Cannon JW. Hemorrhagic shock. *N Engl J Med.* 2018; 378(4): 370-379. Doi: 10.1056/NEJMr1705649
45. Curry N, Brohi K. Surgery in traumatic injury and perioperative considerations. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46(1): 73-82. Doi: 10.1055/s-0039-1697932
46. Schafer N, Driessen A, Frohlich M, Stürmer EK, Maegele M; TACTIC partners. Diversity in clinical management and protocols for the management of major bleeding of trauma patients across European level 1 Trauma Centres. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2015; 23: 74 Doi: 10.1186/s13049-015-0147-6
47. 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(05): 471-482 Doi: 10.1001/jama.2015.12
48. Abou-Khalil B, Scalea TM, Trooskin SZ, Henry SM, Hitchcock R. Hemodynamic responses to shock in young trauma patients: need for invasive monitoring. *Crit Care Med.* 1994; 22: 633-639. Doi: 10.1097/00003246-199404000-00020
49. Sperry JL, Minei JP, Frankel HL, West MA, Harbrecht BG, Moore EE, et al. Early use of vasopressors after injury: caution before constriction. *J Trauma.* 2008; 64: 9-14. Doi: 10.1097/TA.0b013e31815dd029.