

Resucitación hemostática

C. Calvo Monge

Médico adjunto de la UCI Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Donostia. Donostia-San Sebastián (Gipuzkoa).

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, la patología traumática continúa siendo un problema de primera magnitud desde un punto de vista sanitario, social y económico. En los países desarrollados es la causa más frecuente de muerte en la infancia y responsable del 40% de las muertes en niños mayores de 1 año⁽¹⁾; un 30% de los niños traumatizados van a tener un shock hemorrágico siendo la segunda causa de muerte evitable tras la obstrucción de la vía aérea⁽¹⁾.

En el caso del adulto, el shock hemorrágico continúa siendo la causa de la muerte en más del 40% de los pacientes traumatizados graves; entre un 33 y un 56% de estos fallecimientos suceden dentro del período prehospitalario, llegándose a describir hasta un 81% dentro de las primeras 6 h de ingreso⁽²⁾.

RESUCITACIÓN DE CONTROL DE DAÑO

Se entiende por resucitación de control del daño (RCD) al conjunto de intervenciones estructuradas que se ponen en marcha durante la atención al trauma grave con riesgo elevado de muerte por shock hemorrágico. Comienza en el escenario del accidente, en la atención prehospitalaria, y acompaña al paciente durante todo el proceso, manteniéndose tanto en quirófano como en las Unidades de Cuidados Intensivos^(3,4).

Por tanto, en la RCD los esfuerzos deben ir dirigidos a identificar precozmente aquellas lesiones potencialmente letales, con un tratamiento precoz de las mismas si se precisa, mediante técnicas quirúrgicas o intervencionistas y, de manera simultánea, a reponer de manera racional el volumen intravascular tolerando una hipotensión moderada, prevenir de forma enérgica la hipotermia, controlar la acidosis (o evitar que progrese), optimizar los transportadores de oxígeno y realizar un mayor énfasis en la corrección de la coagulopatía inducida por el trauma (CIT)⁽⁵⁾.

Hasta un 25-43% de los pacientes traumatizados que llegan al hospital presentan trastornos en la coagulación⁽⁶⁾. La coagulopatía inducida por el trauma (CIT) en el paciente pediátrico es por lo menos tan prevalente como en el adulto y se asocia con elevada morbimortalidad⁽⁷⁻⁹⁾. El origen de la CIT es multifactorial debido a la pérdida de factores por los puntos sangrantes, a la dilución de los existentes (por la infusión de fluidos o la administración de concentrados de hematíes [CH] sin asociar PFC), a la activación de la fibrinólisis, así como a la alteración en la funcionalidad de las proteasas de manera secundaria a la acidemia, la hipotermia y el shock⁽¹⁰⁾. Trabajos recientes definen la CIT como una coagulopatía intravascular diseminada con un perfil fibrinolítico^(11,12). (Fig. 1)

La CIT se encuentra asociada a un aumento en las necesidades transfusionales, a una mayor incidencia de disfunción multiorgánica, a una estancia en UCI prolongada y a un aumento en la mortalidad⁽¹³⁾. Por todo ello, en los últimos años las estrategias de atención al trauma han ido dirigidas a evitar la progresión de la CIT^(4,10,14).

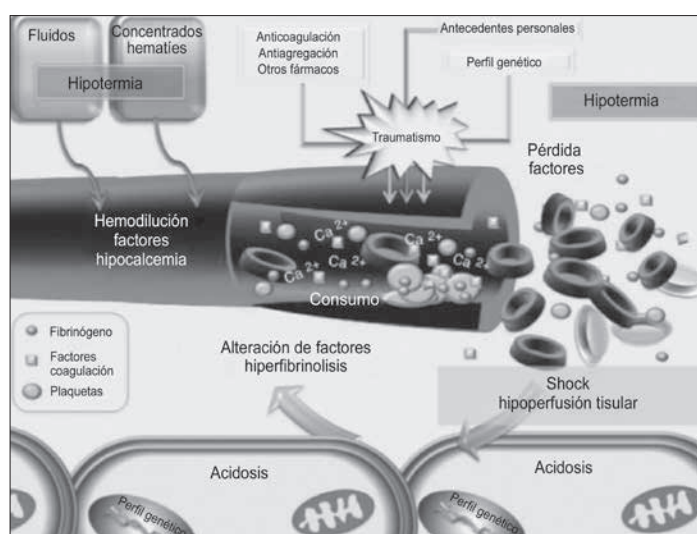


FIGURA 1.

El abordaje de este tipo de coagulopatía incluye la transfusión precoz de plasma fresco congelado (PFC), de plaquetas y de aquellos factores que pudieran ser necesarios para el paciente (fibrinógeno, crioprecipitados y complejo protrombínico) y además incluye modular el estado de hiperfibrinólisis haciendo uso del ácido tranexámico (ATX)^(15,16).

La falta de control en alguno de los pasos previos da lugar a un círculo vicioso conocido como «triada letal» (hipoperfusión/acidosis, hipotermia y coagulopatía)⁽⁴⁾, clásicamente asociados a la mortalidad en el trauma. En los últimos años se suman dos factores más: la hipoxia y la hiperglucemia. Esta «pentada letal» resulta en una disminución del oxígeno disponible a nivel tisular de forma secundaria a la hipoperfusión, con utilización de rutas anaeróbicas, menos eficientes desde un punto de vista energético que empeoran la hipotermia condicionando una situación insostenible para el organismo y que provocará el fallecimiento del paciente traumatizado por shock hemorrágico refractario⁽³⁾.

TRANSFUSIÓN MASIVA

Según algunos autores hasta el 36% de los pacientes adultos que precisan hemoderivados tras un trauma precisarán la activación del protocolo de transfusión masiva (PTM). Aunque solo representan el 2,6% de los traumas graves, asocian una mortalidad muy elevada por lo que precisan una cuidadosa atención y coordinación con los bancos de sangre⁽¹⁴⁾. Se recomienda la existencia de un PTM en los centros donde se realice la atención al trauma grave para evitar demoras innecesarias⁽³⁾ y permitir que

la disponibilidad de los hemoderivados pueda estar presente a la llegada del paciente al hospital.

Los protocolos de transfusión masiva deben funcionar con un sistema de alarmas establecidas en las comisiones de hemoterapia de cada hospital, deben ser consensuados, multidisciplinarios, y se debe analizar su eficacia y seguridad de forma periódica⁽¹⁶⁾.

La instauración y aplicación de los PTM han demostrado reducir tanto la mortalidad como la transfusión de componentes sanguíneos (CS)^(17,18). Los mecanismos implicados en esta mejoría parecen ser la rapidez en el inicio de la transfusión⁽¹⁹⁾ y el aumento de la proporción en la administración de plasma y plaquetas en relación con los concentrados de hematíes (CH) en los pacientes con alto riesgo de recibir una TM. Además permiten tratar precozmente la coagulopatía, detener antes el sangrado y reducir el número de CS transfundidos.

Los escasos y heterogéneos estudios pediátricos publicados que evalúan la instauración de PTM en población pediátrica no recogen de momento tan buenos resultados como en los adultos^(7,20).

La transfusión masiva (TM) puede ser definida en pediatría como la transfusión >50% de un volumen sanguíneo en 3 h, o más de un volumen sanguíneo en 24 h o la transfusión necesaria para reemplazar unas pérdidas continuadas de sangre de >10% del volumen sanguíneo por minuto. Considerando el volumen sanguíneo de un niño mayor de 3 meses aproximadamente de 70 ml/kg y el menor de 3 meses de 80-90 ml/kg⁽²⁰⁻²²⁾.

Inicialmente deberemos identificar los pacientes con alto riesgo de transfusión masiva (TM). Debido a las características fisiopatológicas propias del niño los signos precoces no son buenos predictores de la necesidad de TM frente a lo que encontramos en el paciente traumático adulto. En el paciente adulto encontramos diferentes *scores* que tratan de predecir aquellos pacientes con riesgo de hemorragia masiva a su llegada al hospital mediante el uso de variables clínicas y exploraciones básicas.

En cuanto a las puntuaciones clínicas, el *TASH score*^(23,24) es la que presenta mejor sensibilidad (84,4%) y especificidad⁽²⁵⁾ (78,4%). (Tabla 1)

El resultado del *TASH score* puede estar comprendido entre 0 y 31 puntos. Para la identificación temprana de pacientes traumáticos beneficiarios de una activación del protocolo de transfusión masiva se sugiere utilizar el *TASH* con puntuación de corte 15 (riesgo del 29% de recibir una TM).

La transfusión de sangre compatible al ingresar en urgencias en pacientes con traumatismo grave ha demostrado ser predictor independiente de necesidad de TM precoz en el paciente adulto (> 10 unidades de concentrado de hematíes [UCH] en 6 h), no solo de concentrados de hematíes sino también de plasma y de plaquetas⁽²⁶⁾.

Existen otros parámetros que pueden ser predictores de la necesidad de activación del PTM y se incluyen en varias de las escalas predictivas, entre los que destacan la presencia de hipocalcemia, el déficit de bases superior a 6 mEq/L, la hemoglobina plasmática inferior a 11 g/dl y el pH inferior a 7,25.

Un score ISS alto, la presencia de shock, un INR > 1,5 y el déficit de bases elevado al ingreso son factores predictivos independientes de aumento de mortalidad en la población traumática pediátrica^(8,22).

También el ROTEM (tromboelastometría rotacional) midiendo la amplitud del coagulo a los 5 min, mediante el CA5 con un punto de corte en 35 mm, detectó el 71% de los pacientes que requirieron una TM, frente el 43% detectados por un tiempo de protrombina superior a 1,2^(27,28); con la ventaja añadida de obtenerse muy rápidamente, permitiendo al clínico en tiempo real y a pie de cama dirigir de forma inmediata las actuaciones específicas para el control de la coagulopatía^(29,30). Se demuestran resultados similares con la tromboelastografía (TEG)⁽³¹⁾. El uso pediátrico no está firmemente establecido pero empieza a haber amplia experiencia⁽³²⁻³⁴⁾.

MONITORIZACIÓN Y RECOMENDACIONES

La clasificación del shock hemorrágico de la ATLS para la valoración de la extensión de la hemorragia mantiene su validez, basada en su rapidez, accesibilidad y ausencia de requerimientos de laboratorio⁽³⁵⁾, (Tabla 2)

Se recomienda la determinación precoz y seriada de parámetros analíticos como hemoglobina, lactato, exceso de bases (tanto arterial como venoso) y las pruebas de coagulación estándar (tiempo de protrombina, INR, tiempo

TABLA 1. Variables incluidas en el *TASH score* para predicción de recibir una transfusión masiva.

Parámetro	Escala	Puntuación
Hemoglobina	< 7 g/dl	8
	7-9 g/dl	6
	9-10 g/dl	4
	10-11 g/dl	3
	11-12 g/dl	2
	≥ 12 g/dl	0
Exceso de bases	< -10	4
	-6 a -10	3
	-2 a -6	1
	≥ -2	0
Presión arterial sistólica	< 100 mmHg	4
	100-120 mmHg	1
	≥ 120 mmHg	0
Frecuencia cardiaca	> 120 lpm	2
	≤ 120 lpm	0
Líquido libre abdominal/ Ecofast positiva	Sí	3
	No	0
Fractura inestable de pelvis	Sí	6
	No	0
Fractura abierta fémur	Sí	3
	No	0
Sexo	Varón	1
	Mujer	0

de tromboelastografía parcial activado [TTPa], fibrinógeno y plaquetas) y/o test tromboelastográficos para detectar precozmente la existencia de una coagulopatía y su monitorización posterior como guía, evitando la transfusión en base a determinaciones aisladas, y siempre individualizando la situación clínica del paciente. Estas pruebas parecen alterarse precozmente y ser un buen indicador pronóstico de estos pacientes⁽⁵⁾. El aclaramiento precoz de lactato (0-2 h) es un importante factor pronóstico, por lo que podría ser de gran utilidad su seguimiento durante la resucitación del trauma.

El empleo de los aparatos denominados «*point of care*» (aparatos para monitorizar parámetros sanguíneos en la cabecera del paciente) ha mejorado mucho la disponibilidad y la utilización de estas pruebas para evaluar al paciente con HM. Así mismo, ha acortado los tiempos necesarios para que la muestra llegue al lugar de procesamiento y el tiempo de respuesta para que lleguen los resultados al clínico⁽³⁵⁾.

En los pacientes con hemorragia masiva, se recomienda la rápida aplicación de medidas que eviten la pérdida de calor y la hipotermia, manteniendo la temperatura central por encima de 35°C. La hipotermia reduce la actividad de los factores de coagulación y de la agregación plaquetaria aumentando las pérdidas sanguíneas y aumentando el riesgo de muerte⁽³⁶⁾. Este riesgo es tanto mayor cuanto más baja es la temperatura⁽³⁷⁾.

De entre las medidas para evitar la hipotermia, se sugiere usar calentadores de infusión rápida para todos los fluidos que se administren durante una transfusión masiva siendo los sistemas que utilizan la tecnología contracorriente los que han demostrado ser más efectivos para calentar la sangre cuando las velocidades de infusión son altas. Se deberían considerar los sistemas de calentamiento extracorpóreo en pacientes con hipotermia severa y alto riesgo de parada cardíaca.

Se recomienda la terapia precoz con fluidos en el paciente con hemorragia grave e hipotensión, empleando preferentemente cristaloides isotónicos en lugar de coloides^(5,35). En el contexto de una hemorragia masiva se recomienda la administración empírica precoz de hemoderivados (incluyendo concentrados de hematíes, plaquetas, plasma fresco congelado y fibrinógeno) además de la corrección simultánea de la hipovolemia. La reposición prehospitalaria elevada de cristaloides se asocia en el niño con el aumento de requerimientos

TABLA 2. Escala ATLS (*Advanced Trauma Life Support*) para valoración de la extensión y severidad de la hemorragia en relación con el volumen de pérdida de sangre (adaptación al niño).

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Pérdida de sangre (% de volumen plasmático)	< 15%	15-30%	30-40%	> 40%
Frecuencia cardíaca (lpm)				
Lactante	< 140	140-160	160-180	> 180
Niño	<120	120-140	140-160	> 160
Adulto	<100	> 100	> 120	> 140
Presión arterial sistólica	Normal	Normal	Disminuida	Muy disminuida
Débito urinario (ml/h)	> 2 ml/kg/h	> 1ml/kg/h	< 1ml/kg/h	Anuria
Estado mental	Ligeramente ansioso/llanto	Medianamente ansioso	Ansioso, confuso	Confuso, letárgico
Necesidades de líquido (ml/kg)	<30	30-60	60-90	> 90

transfusionales, con empeoramiento de la coagulopatía y con tendencia a aumentar la mortalidad y el fallo multiorgano⁽³⁸⁾, por lo que no se recomienda.

Se sugiere que la reposición inicial de fluidos en el paciente con HM se base en la estimación de la pérdida de sangre y en la respuesta hemodinámica a la administración de fluidos. El gold estándar para monitorizar la respuesta a la carga de fluidos es la determinación continua del gasto cardíaco⁽³⁹⁾. Recomiendan la utilización de las variables dinámicas sobre las estáticas para determinar esta respuesta hemodinámica, como la variación del volumen sistólico (VVS) y la variación de la presión del pulso (VPP)⁽⁴⁰⁾.

Como en adultos, en el paciente pediátrico traumático no se conoce el ratio óptimo de hemoderivados que precisa una transfusión masiva^(5,23,41-43) pero en los últimos estudios parece que el ratio entre concentrados de hemáties/plasma fresco/concentrados de plaquetas en relación 1:1:1 (CH:PF:CP) tienen un perfil de riesgo beneficio favorable en la HM⁽⁴⁴⁾. Para afianzarlo recientemente, se han publicado los resultados del estudio PROMMPT, que incluyó a 1.245 pacientes en 10 centros de trauma, mostrando una reducción en la mortalidad cuando las ratios de PFC y plaquetas respecto a CH se aproximaban al 1:1⁽⁴⁵⁾.

Esta recomendación también parece razonable aplicarla en niños traumatizados con hemorragia masiva aunque se precisan más estudios para conocer el impacto real sobre la supervivencia pediátrica.

Se sugiere aplicar una «estrategia de reanimación hipotensiva» hasta que se haya controlado la fuente de hemorragia, siempre que no haya traumatismo craneoencefálico⁽⁵⁾. Esta estrategia se basa en que la normalización de la tensión arterial sin haber controlado la fuente de sangrado puede originar un incremento del mismo y, por consiguiente, una mayor necesidad de fluidoterapia, con mayor riesgo de coagulopatía, hipotermia y otras complicaciones que contribuyen a su vez a un mayor sangrado, con lo que se entra en un círculo vicioso que puede empeorar el pronóstico de los pacientes. En pacientes adultos traumatizados sangrantes, hipotensos y sin traumatismo craneoencefálico, se recomienda un objetivo de presión arterial sistólica entre 80 y 90 mmHg hasta que la fuente de sangrado haya sido controlada. En pacientes traumáticos con TCE grave se recomienda mantener una presión arterial sistólica de al menos 110 mmHg o una presión arterial media de al menos 80 mmHg⁽⁴⁶⁾.

En los niños no existen series de casos descritos en la literatura ni evidencia suficiente para realizar una recomendación generalizada sobre la hipotensión permisiva.

Se sugiere que el uso de vasopresores tipo epinefrina o norepinefrina puede ser una opción para mantener la presión arterial en ausencia de respuesta adecuada a la fluidoterapia^(5,35).

Se recomienda la administración de concentrados de plaquetas (CP) para mantener un recuento de plaquetas por encima de $50 \times 10^9/L$ en paciente traumáticos⁽⁵⁾, por encima de $75 \times 10^9/L$ en pacientes con sangrado activo cuando la hemorragia no cesa con cifras de $50 \times 10^9/L$ y el mantenimiento de un recuento de plaquetas por encima de $100 \times 10^9/L$ en pacientes con sangrado masivo y traumatismo craneal^(47,48).

El incremento del hematocrito a niveles de un 30% reduce el riesgo de hemorragia en los pacientes con trombocitopenia porque mejora la eficacia hemostática de las plaquetas⁽⁴⁹⁾. En el paciente con HM, parece aconsejable transfundir los CP tras haber administrado concentrados de hemáties y plasma fresco.

El fibrinógeno (Fb) es el factor cuya concentración disminuye más precozmente tras una hemorragia grave, la precocidad y la severidad de dicho descenso tiene valor predictivo sobre la gravedad de la hemorragia. Dado que la adecuada firmeza del coágulo solo parece lograrse a partir de una concentración de Fb plasmático superior a 2 g/L, se recomienda administrarlo cuando no se alcance dicho umbral por el método de Clauss, la FIBTEM-MFC en el ROTEM® sea inferior a 7 mm o, por equivalencia, la amplitud máxima del FLEV sea inferior a 10 mm⁽³⁵⁾.

Su administración se puede realizar de forma individual o asociado al factor VIII y XIII en forma de crioprecipitado. La infusión de fibrinógeno guiada por la tromboelastometría se ha usado de forma exitosa también en población pediátrica⁽⁵⁰⁾.

No se recomienda el factor VIIa como medida rutinaria de primer nivel en el tratamiento de la hemorragia masiva. Ante la falta de evidencia clínica en favor de su efectividad, y dado que existen algunos estudios en los que se ve incrementada la tasa de trombosis en los pacientes que recibieron factor rVIIa, solo se puede considerar apropiado su uso como último recurso en pacientes con complicaciones hemorrágicas que estén recibiendo tratamiento con anticoagulantes que carezcan de antídoto específico o en los que la hemorragia sea incoercible a pesar de haber aplicado todas las medidas necesarias. Se aconseja una dosis única de 90ug/kg⁽⁵¹⁻⁵³⁾.

En el contexto de una hemorragia masiva, se recomienda el empleo de concentrados de complejo protrombínico (CCP) en pacientes en tratamiento con anticoagulantes tipo antivitamina K para la reversión rápida de su efecto⁽³⁵⁾.

Se recomienda la administración precoz (en las 3 primeras horas) de ácido tranexámico (ATX) en pacientes con hemorragia masiva secundaria a un traumatismo. El estudio CRASH-2⁽⁵⁴⁾ evaluó el uso del ATX dentro de las primeras 8 h del trauma, los resultados se optimizaban si se iniciaba dentro de las primeras 3 h, objetivando una reducción significativa de la mortalidad global al mes y de la mortalidad por hemorragia masiva respecto a placebo. La administración más tardía (más de 3 h después del traumatismo) no se recomienda por el incremento de mortalidad asociado con hemorragia. El ácido tranexámico en población pediátrica se utiliza sin efectos secundarios principalmente para disminuir el sangrado postoperatorio⁽⁵⁵⁾.

En el contexto del paciente sangrante, los niveles plasmáticos bajos de calcio al ingreso hospitalario podrían estar relacionados con la necesidad de TM⁽⁵⁶⁾. El calcio es esencial para la formación y estabilización del coágulo sanguíneo y para la adecuada actividad de las plaquetas. Además, no se debe olvidar la participación necesaria del calcio en la contractilidad cardíaca y en el mantenimiento de las resistencias vasculares sistémicas. Se recomienda mantener los niveles plasmáticos de calcio en el rango de la normalidad, administrando calcio en caso de hipocalcemia (Ca < 0,9 mmol/L)⁽⁵⁷⁾.

Se recomienda por último considerar el manejo específico del sangrado en pacientes bajo el efecto de fármacos antiagregantes o anticoagulantes, en función del mecanismo de acción de cada uno de ellos⁽³⁵⁾.

Como resumen podríamos concluir que se debería implementar en todos los centros que atienden politraumatismos protocolos de resuscitación del paciente traumatizado crítico, que permitan una detección temprana de los pacientes de riesgo, un tratamiento precoz de los focos de sangrado mediante técnicas quirúrgicas o intervencionistas, así como la instauración de un PTM, que reduzcan los tiempos de actuación durante el control del sangrado masivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Harvey A, Towner E, Peden M, Soori H, Bartolomeos K. Injury prevention and the attainment of child and adolescent health. *Bull World Health Organ.* 2009; 87: 390-4.
2. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, et al. Epidemiology of trauma deaths: A reassessment. *J Trauma.* 1995; 38: 185-93.
3. Jansen JO, Thomas R, Loudon MA, Brooks A. Damage control resuscitation for patients with major trauma. *BMJ.* 2009; 338: b1778.
4. 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: 307-10.
5. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: An updated European guidelines. *Crit Care.* 2013; 17: R76.
6. 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.* 2007; 38: 298-304.
7. Hendrickson JE, Shaz BH, Pereira G, Atkins E, Johnson KK, Bao G, et al. Coagulopathy is prevalent and associated with adverse outcomes in transfused pediatric trauma patients. *J Pediatr.* 2012; 160: 204-9.
8. Patregnani JT, Borgman MA, Maegele M, Wade CE, Blackburne LH, Spinella PC. Coagulopathy and shock on admission is associated with mortality for children with traumatic injuries at combat support hospitals. *Pediatr Crit Care Med.* 2012; 13: 273-7.
9. Hendrickson JE, Shaz BH, Pereira G, Parker PM, Jessup P, Atwell F. Implementation of a pediatric trauma massive transfusion protocol: one institution's experience. *Transfusion.* 2012; 52: 1228-36.
10. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, Hauser CJ, Holcomb JB, Kluger Y, et al. The coagulopathy of trauma: A review of mechanisms. *J Trauma.* 2008; 65: 748-54.
11. Oshiro A, Yanagida Y, Gando S, Henzan N, Takahashi I, Makise H. Hemostasis during the early stages of trauma: Comparison with disseminated intravascular coagulation. *Crit Care.* 2014; 18: R61.
12. Egea-Guerrero JJ, Freire-Aragón MD, Serrano-Lazaro A, Quintana-Diaz y Grupo de Trabajo de Trauma y Neurointensivismo de SEMICYUC. Objetivos y nuevas estrategias de resuscitación en el paciente politraumatizado grave. *Med Intensiva.* 2014; 38: 502-12.
13. Mitra B, Cameron PA, Mori A, Fitzgerald M. Acute coagulopathy and early deaths post major trauma. *Injury.* 2012; 43: 22-5.
14. Shaz BH, Dente CJ, Nicholas J, MacLeod JB, Young AN, Easley K, et al. Increased number of coagulation products in relationship to red blood cell products transfused improves mortality in trauma patients. *Transfusion.* 2010; 50: 493-500.
15. Dutton RP. Resuscitative strategies to maintain homeostasis during damage control surgery. *Br J Surg.* 2012; 99: 21-8.
16. Beekley AC. Damage control resuscitation: A sensible approach to the exsanguinating surgical patient. *Crit Care Med.* 2008; 36: S267-74.
17. Cotton BA, Dossett LA, Au BK, Nunez TC, Robertson AM, Young PP. Room for (performance) improvement: Provider-related factors associated with poor outcomes in massive transfusion. *J Trauma.* 2009; 67: 1004-12.
18. Riskin DJ, Tsai TC, Riskin L, Hernandez-Boussard T, Purtill M, Maggio PM, et al. Massive transfusion protocols: The role of aggressive resuscitation versus product ratio in mortality reduction. *J Am Coll Surg.* 2009; 209: 198-205.
19. Borgman MA, Spinella PC, Holcomb JB, Blackburne LH, Wade CE, Lefering R, et al. The effect of FFP: RBC ratio on morbidity and mortality in trauma patients based on transfusion prediction score. *Vox Sang.* 2011; 101: 44-54.
20. Chidester SJ, Williams N, Wang W, Groner JL. A pediatric massive transfusion protocol. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012; 73: 1273-7.
21. Dehmer JJ, Adamson WT. Massive transfusion and blood product use in the pediatric trauma patient. *Semin Pediatr Surg.* 2010; 19: 286-91.
22. Diab YA, Wong EC, Luban NL. Massive transfusion in children and neonates. *Br J Haematol.* 2013; 161: 15-26.
23. Chico-Fernández M, García-Fuentes C, Alonso-Fernández MA, Toral-Vázquez D, Bermejo-Aznarez S, Alted-López E. Massive transfusion predictive scores in trauma. Experience of a transfusion registry. *Med Intensiva.* 2011; 35: 546-51.
24. Yucel N, Lefering R, Maegele M, Vorweg M, Tjardes T, Ruchholtz S, et al. Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-Score: Probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. *J Trauma.* 2006; 60: 36-7, discussion: 1228-36.
25. Burman S, Cotton BA. Trauma patients at risk for massive transfusion: The role of scoring systems and the impact of early identification on patient outcomes. *Expert Rev Hematol.* 2012; 5: 211-8.
26. Nunez TC, Dutton WD, May AK, Holcomb JB, Young PP, Cotton BA. Emergency department blood transfusion predicts early massive transfusion and early blood component requirement. *Transfusion.* 2010; 50: 1914-20.
27. Wikkelsøe AJ, Afshari A, Wetterslev J, Brok J, Moeller AM. Monitoring patients at risk of massive transfusion with thrombelastography or thromboelastometry: A systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011; 55: 1174-89.
28. Davenport R, Manson J, De'Ath H, Platton S, Coates A, Allard S, et al. Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Crit Care Med.* 2011; 39: 2652-8.
29. Schöchl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Scharbert G, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care.* 2010; 14: R55.
30. Schochl H, Cotton B, Inaba K, Nienaber U, Fischer H, Voelckel W, et al. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care.* 2011; 15: R265.
31. Cotton BA, Faz G, Hatch QM, Radwan ZA, Podbielski J, Wade C, et al. Rapid thrombelastography delivers real-time results that predict transfusion within 1 hour of admission. *J Trauma.* 2011; 71: 407-14, discussion: 14-7.
32. Vogel AM, Radwan ZA, Cox Jr CS, Cotton BA. Admission rapid thrombelastography delivers real-time "actionable" data in pediatric trauma. *J Pediatr Surg.* 2013; 48: 1371-6.
33. Holcomb JB, Minei KM, Scerbo ML, Radwan ZA, Wade CE, Kozar RA, et al. Admission rapid thrombelastography can replace conventional coagulation tests in the emergency department: experience with 1974 consecutive trauma patients. *Ann Surg.* 2012; 256: 476-86.
34. Nystrup KB, Windeløv NA, Thomsen AB, Johansson PI. Reduced clot strength upon admission, evaluated by thrombelastography (TEG), in trauma patients is independently associated with increased 30-day mortality. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2011; 19: 52.
35. Llau JV, Acosta FJ, Escolar G, Fernandez-Mondéjar E, Guasch E, Marco P, et al. Multidisciplinary consensus document on the management of massive haemorrhage (Hemomas document). *Med Intensiva.* 2015 nov; 39: 483-504.
36. Wang HE, Callaway CW, Peitzman AB, Tisherman SA. Admission hypothermia and outcome after major trauma. *Crit Care Med.* 2005; 33: 1296-301.
37. Jurkovich GJ, Greiser WB, Luteran A, Curreri PW. Hypothermia in trauma victims: An ominous predictor of survival. *J Trauma.* 1987; 27: 1019-24.
38. Hussmann B, Lefering R, Kautner MD, Ruchholtz S, Moldzio P, Lendemans S. Influence of prehospital volume replacement on outcome in polytraumatized children. *Crit Care.* 2012; 16: R201
39. Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A. What is a fluid challenge? *Curr Opin Crit Care.* 2011; 17: 290-5.
40. De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2013; 30: 270-382.
41. Chidester SJ, Williams N, Wang W, Groner JL. A pediatric massive transfusion protocol. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012; 73: 1273-7.
42. Isthaphanous GK, Wheeler DS, Lisco SJ, Shander A. Red blood cell transfusion in critically ill children: a narrative review. *Pediatr Crit Care Med.* 2011; 12: 174-83.
43. Nosanov L, Inaba K, Okoye O, Resnick S, Upperman J, Shulman I, et al. The impact of blood product ratios in massively transfused pediatric trauma patients. *Am J Surg.* 2013; 206: 655-60.

44. Spinella PC, Holcomb JB. Resuscitation and transfusion principles for traumatic hemorrhagic shock. *Blood Rev* 2009; 23: 231-40.
45. Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, Wade CE, Cohen MJ, Schreiber MA, et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMTT) study: Comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA Surg*. 2013; 148: 127-36.
46. Morrison CA, Carrick MM, Norman MA, Scott BG, Welsh FJ, Tsai P, et al. Hypotensive resuscitation strategy reduces transfusion requirements and severe postoperative coagulopathy in trauma patients with hemorrhagic shock: Preliminary results of a randomized controlled trial. *J Trauma*. 2011; 70: 652-63.
47. Schnuriger B, Inaba K, Abdelsayed GA, Lustenberger T, Eberle BM, Barmparas G, et al. The impact of platelets on the progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J Trauma*. 2010; 68: 881-5.
48. Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, Isaac J, Hamilton PJ, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol*. 2006; 135: 634-41.
49. Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G, Italian Society of Transfusion Medicine and Immuno-haematology (SIMTI) Working Party. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus*. 2009; 7: 132-50.
50. Ziegler B, Schimke C, Marchet P, Stöger Müller B, Schöch H, Solomon C. Severe pediatric blunt trauma-successful ROTEM-guided hemostatic therapy with fibrinogen concentrate and no administration of fresh frozen plasma or platelets. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013; 19: 453-9.
51. Hsia CC, Chin-Yee IH, McAlister VC. Use of recombinant activated factor VII in patients without hemophilia: A meta-analysis of randomized control trials. *Ann Surg*. 2008; 248: 61-8.
52. Palmason R, Vidarsson B, Sigvaldason K, Ingimarsson JP, Gudbjartsson T, Sigurdsson GH, et al. Recombinant factor VIIa as last-resort treatment of desperate haemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012; 56: 636-44.
53. Alten JA, Benner K, Green K, Toole B, Tofil NM, Winkler MK. Pediatric offlabel use of recombinant factor VIIa. *Pediatrics*. 2009; 123: 1066-72.
54. Roberts I, Shakur H, et al. The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Health Technol Assess*. 2013; 17: 1-79.
55. Faraoni D, Willems A, Melot C, De Hert S, Van der Linden P. Efficacy of tranexamic acid in paediatric cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012; 42: 781-6.
56. Ho KM, Leonard AD. Concentration-dependent effect of hypocalcaemia on mortality of patients with critical bleeding requiring massive transfusion: a cohort study. *Anaesth Intensive Care*. 2011; 39: 46-54
57. National Blood Authority (NBA). Patient Blood Management Guidelines: Module 1 - Critical Bleeding/Massive Transfusion. Canberra, Australia: NBA; 2011.