

## Actualización de la reanimación con control de daños en el trauma grave pediátrico. Parte II: Sangre total, coadyuvantes y protocolos de transfusión masiva en la reanimación hemostática

### Update on damage control resuscitation in severe pediatric trauma. Part II: Whole blood, adjuvants and massive transfusion protocols in hemostatic resuscitation

Adriana Wegner Araya<sup>a</sup>, Pamela Céspedes Fernandez<sup>a</sup>, Patricio Astudillo Paredes<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital Dr. Sótero del Río, Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente. Santiago, Chile.

<sup>b</sup>Laboratorio de Virología Molecular, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido el 27 de mayo de 2025; aceptado el 8 de agosto de 2025

#### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La coagulopatía inducida por trauma no controlada, es la principal causa de muerte en el trauma grave. La reanimación con control de daños (RCD) ha mejorado los resultados en los adultos con trauma grave y coagulopatía mediante el manejo activo de los componentes del diamante de la muerte (acidosis, coagulopatía, hipotermia, hipocalcemia). La evidencia que respalda las estrategias de la RCD en pediatría, sin embargo, es limitada.

#### ¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio muestra y discute evidencia reciente relativa a las estrategias de la RCD y su pertinencia en el trauma pediátrico grave, así como el avance en la investigación de una estrategia alternativa al uso de hemoderivados balanceados en niños, como es el uso de sangre total a bajos títulos. Además, recoge opiniones de consenso de expertos para sugerir la transversalización del manejo de estos pacientes, a la espera de aparición de estudios pediátricos de mejor calidad.

#### Resumen

El trauma es una importante causa de morbi-mortalidad en la población pediátrica. Aproximadamente el 50% de las muertes pediátricas por trauma ocurren en las primeras 24 horas, considerándose un 30% prevenibles o potencialmente prevenibles. Un porcentaje importante de estas muertes responde a hemorragias, secundario al fenotipo hiperfibrinolítico de la coagulopatía inducida por trauma (CIT). La evolución a shock hemorrágico por trauma en pediatría se asocia a una alta mortalidad (36-50%), cifra mayor a lo reportado en adultos. La reanimación con control de daños (RCD) dirigida a controlar la CIT, mediante sus estrategias, ha demostrado mejorar los resultados en la población de adultos con trauma grave, quienes disponen de guías de práctica clínica basadas en evidencia dirigidas al manejo de la coagulopatía en pacientes con trauma. En pediatría, las estrategias

#### Palabras clave:

Coagulopatía  
Inducida por Trauma;  
Reanimación con  
Control de Daños;  
Trauma Pediátrico;  
Niños;  
Transfusión Masiva

utilizadas en la RCD no han logrado ser validadas completamente dada la falta de evidencia de calidad que las respalden. En los últimos 10 años, sin embargo, la investigación en este ámbito ha tenido un aumento sustancial, por lo que el objetivo de este artículo es realizar una puesta al día de la evidencia actualmente existente, relativa a la pertinencia de la RCD en la población pediátrica que cursa con trauma grave, centrándose principalmente en el manejo médico inicial, para establecer las mejores prácticas de manejo en esta patología. En esta segunda parte, se analiza la evidencia existente en relación al uso de sangre total y coadyuvantes como parte de la reanimación hemostática, y la pertinencia de protocolos de transfusión masiva en la población pediátrica con trauma grave.

## Abstract

Trauma is a leading cause of mortality in the pediatric population. Approximately 50% of pediatric trauma deaths occur within the first 24 hours, with 30% considered preventable or potentially preventable. A significant percentage of these deaths are due to hemorrhage, secondary to the hyperfibrinolytic phenotype of trauma-induced coagulopathy (TIC). The progression to hemorrhagic shock due to trauma in pediatrics is associated with high mortality (36%-50%), which is higher than that reported in adults. Damage control resuscitation (DCR), aimed at controlling TIC, through its strategies, has been shown to improve outcomes in the adult population with severe trauma, and has evidence-based clinical practice guidelines available for the management of coagulopathy in trauma patients in adults. In pediatrics, the strategies used in DCR have not yet been fully validated due to the lack of high-quality evidence to support them. In the last 10 years, however, research in this area has increased substantially. The objective of this article is to update the current evidence regarding the relevance of DCR in the pediatric population with severe trauma, focusing mainly on initial medical management, to establish best management practices guidelines for this condition. In this second part, the existing evidence regarding the use of whole blood and adjuvants as part of hemostatic resuscitation is analyzed, as well as the relevance of massive transfusion protocols in the pediatric population with severe trauma.

## Keywords:

Trauma-Induced Coagulopathy, Damage Control Resuscitation; Pediatric Trauma; Children; Massive Transfusion

## Introducción

La Reanimación con control de daños (RCD) tiene por objetivo evitar el desarrollo de un shock hemorrágico descontrolado producto de la coagulopatía inducida por trauma (CIT) hiperfibrinolítica, mediante el control activo de los componentes del diamante de la muerte asociados a una inadecuada reanimación (acidosis, coagulopatía, hipotermia, hipocalcemia). Los principios de la RCD se basan en controlar activamente la hemorragia mediante evitar la hemodilución, restablecer precozmente la perfusión para tratar y/o evitar la acidosis, administrar oportunamente productos sanguíneos y coadyuvantes, tratar y corregir los desbalances hidoelectrolíticos, y prevenir activamente la hipotermia<sup>1-5</sup>.

En la primera parte de esta revisión, se presentó y discutió la evidencia existente de los últimos 10 años respecto a las estrategias de RCD en el niño con trauma grave referentes a la limitación de cristaloides, hipotensión permisiva y transfusión balanceada de hemoderivados, esta última, parte de la reanimación hemostática. En esta segunda parte, se continuará con la revisión de otras estrategias atinentes a la reanimación hemostática y la pertinencia de los protocolos de

transfusión masiva (PTM) en pediatría, y se mostrarán algunas opiniones de consenso respecto al manejo del paciente pediátrico con trauma grave.

La metodología empleada ya fue descrita en la primera parte de esta revisión.

## Reanimación Hemostática

### Sangre total

Debido a los conflictos en Afganistán e Irak se produjo un resurgimiento del uso de sangre total (ST), y estudios derivados demostraron beneficio en la mortalidad al transfundir con ST en escenarios bélicos, donde el trauma penetrante, lesiones por explosión y hemorragia masiva son frecuentes, extrapolándose posteriormente esta práctica al escenario civil. Bajo el concepto “reemplazar lo mismo con lo mismo”, la ST fue el estándar de reanimación desde la Primera Guerra Mundial hasta el conflicto de Vietnam, sin embargo, la frecuente pérdida de este producto (> 50%) por el acotado tiempo de almacenamiento, disminuyó su uso con la incorporación de hemoderivados por separado y coloides. La ventaja de la ST es que incluye todos los componentes sanguíneos, en mejores concentraciones,

**Tabla 1. Composición de Sangre total y hemoderivados**

Característica	Sangre total	1U GR, 1U PFC, 1U Plaquetas
Volumen	570 ml	660 ml
Hematocrito	33-43%	29%
Plaquetas	130.000-350.000 x mm <sup>3</sup>	88.000 x mm <sup>3</sup>
Factores de coagulación	86%	65%

en menor volumen, con menor cantidad de anticoagulantes y aditivos, permite almacenamiento en frío de plaquetas con mayor capacidad hemostática, menor riesgo de contaminación bacteriana y supone una administración más eficiente y sencilla respecto a los hemoderivados por separado (tabla 1). Dado que en pacientes con shock hemorrágico no hay tiempo para realizar tamizaje, se utiliza ST grupo O para disminuir el riesgo de hemólisis por los anticuerpos del receptor. Sin embargo, en receptores grupo no O, existe el riesgo teórico de hemólisis por anticuerpos anti-A y anti-B presentes en las unidades de ST del grupo O, riesgo que puede disminuirse utilizando ST leucorreducida con bajo título de anticuerpos anti-A y anti-B<sup>6-7</sup>.

En pediatría, Lepper y cols<sup>8</sup>, en uno de los primeros reportes de ST con bajos títulos de anticuerpos anti-A/anti-B (< 1:50), evaluaron el uso de este producto en 18 pacientes  $\geq 3$  años con trauma civil y peso  $\geq 15$  kg, transfundiéndoles 20 ml/kg de STBT. Observaron que administrar hasta 20 ml/kg era seguro en niños con trauma grave, al no encontrar diferencias significativas en los marcadores bioquímicos de hemólisis, creatinina y potasio entre los receptores de sangre total a bajos títulos de anticuerpos anti-A/anti-B (STBT) del grupo O y los del grupo no O. Estos mismos investigadores compararon 28 niños que habían recibido STBT con 28 pacientes pareados por propensión y que habían recibido al menos 1 hemoderivado en la sala de reanimación. Observaron que el grupo de STBT mejoraba más rápidamente el exceso de base (BE) respecto al grupo convencional (mediana 2 horas; IQ 1-2,5 horas versus mediana 6 horas; IQ 2-24 horas;  $p < 0,001$ ) y que el índice internacional normalizado (INR) postransfusión disminuía más en el grupo STBT respecto al grupo convencional (mediana 1,4; IQ 1,3-1,5 versus 1,6; IQ 1,4-2,2;  $p = 0,01$ ). Adicionalmente, el volumen de plasma (PFC) (mediana 5 ml/kg; 0-15 ml/kg versus 11 ml/kg; 5-35 ml/kg;  $p = 0,04$ ) y de plaquetas (0 ml/kg; 0-2 ml/kg versus 3 ml/kg; 0-8 ml/kg;  $p = 0,03$ ) era significativamente menor en el grupo de STBT respecto al grupo convencional<sup>9</sup>.

Anand et al<sup>10</sup> compararon 135 niños con trauma que recibieron ST asociada a hemoderivados en las primeras 4 horas, con 270 niños con trauma pareados por propensión que recibieron hemoderivados

en el mismo período de tiempo. Describieron que la reanimación con ST se asociaba con disminución del volumen de hemoderivados administrado a las 4 y 24 horas ( $p < 0,001$ ) y a menos días de ventilación mecánica (VM) respecto al grupo convencional (2 días [2-6] versus 3 días [2-8];  $p = 0,021$ ). Lauby et al<sup>11</sup>, en un análisis secundario de datos previamente publicados, analizaron 1244 niños < 18 años con trauma bélico que habían recibido al menos un hemoderivado en las primeras 24 horas, de los cuales 23 habían recibido ST. El análisis ajustado no mostró mejor sobrevida en los receptores de ST (OR 2,86; IC95% 0,40-20,45;  $p = 0,27$ ), sin embargo, excluyendo a quienes tenían un traumatismo encefalocraneano (TEC) grave asociado, la sobrevida de los receptores de ST aumentó significativamente (OR 58,63; IC95% 2,70-1272,67;  $p = 0,004$ ).

Gaines et al<sup>12</sup> analizaron retrospectivamente a 80 niños < 17 años con trauma civil que habían recibido una transfusión masiva [TM] ( $\geq 40$  ml/kg/24 horas) y STBT. El análisis mostró que administrar STBT durante la reanimación se asociaba a una menor mortalidad a las 72 horas y a los 28 días respecto al grupo convencional (OR 0,23; IC95% 0,08-0,70;  $p = 0,009$  // OR 0,41; IC95% 0,23-0,98;  $p = 0,02$ ). Adicionalmente, el grupo STBT tuvo menor estancia hospitalaria (10 días [5-20] versus 19 días [12-29],  $p = 0,02$ ), menor estancia en unidad de cuidados intensivos [UCI] (2 días [1-7] versus 9 días [4-18],  $p = 0,02$ ) y menos días VM (1 día [0-4] versus 6 días [1-12],  $p = 0,05$ ). Perea y cols<sup>13</sup> en un estudio multicéntrico prospectivo observacional, evaluaron a 90 pacientes pediátricos < 17 años con trauma civil (64% trauma penetrante) que habían recibido ST o terapia convencional durante la reanimación. El análisis ajustado mostró que los grupos ST y convencional no tuvieron diferencias significativas en las complicaciones (injurias renal aguda: OR 1,783; IC95% 0,187-17,008;  $p = 0,615$  // trombosis venosa profunda: OR 0,547; IC95% 0,369-8,116;  $p = 0,661$ ), ni en la mortalidad (OR 1,94; IC95% 0,483-7,79;  $p = 0,35$ ). Concluyeron que reanimar con ST sería seguro en niños con traumatismos graves. Por otro lado, Aoki y cols<sup>14</sup> evaluaron retrospectivamente 2729 pacientes < 16 años con trauma civil transfun-



didos dentro de las 4 horas posteriores a su ingreso. Los 318 pacientes transfundidos con ST fueron comparados con 318 pacientes pareados por propensión. Observaron que la mortalidad a las 24 horas (7,3% versus 12,7%,  $P = 0,033$ ) y a los 30 días (19,5% versus 27,0%,  $P = 0,031$ ) era menor en el grupo ST respecto al grupo convencional, lo cual se mantenía en el análisis ajustado a las 24 horas (HR 0,58; IC95 % 0,34-0,98;  $p = 0,022$ ) y a los 30 días (HR 0,65; IC95% 0,46-0,90;  $p = 0,027$ ). Es decir, el uso precoz de ST se asociaría con una disminución de la mortalidad en niños con trauma grave.

McLoughlin y cols<sup>15</sup> evaluaron a 390 pacientes < 18 años con trauma civil que recibieron hemoderivados balanceados (grupo convencional) o "ST más hemoderivados" dentro de las 4 horas de ocurrido el trauma. Evidenciaron que la mediana de tiempo para lograr una reanimación balanceada era de 72 minutos, resultando menor en el grupo ST respecto al grupo convencional (mediana 28 minutos versus 87 minutos;  $p < 0,0001$ ). El análisis mostró que el tiempo para alcanzar la reanimación balanceada era menor en el grupo ST (HR 2,93; IC95% 2,31-3,72;  $p < 0,0001$ ), al igual que la exposición a transfusiones (3,06 versus 3,75 eventos de exposición;  $Z = 3,23$ ;  $p = 0,001$ ). Feeney y cols<sup>16</sup> considerando que en los estudios evaluando ST en trauma, la mayoría de los pacientes que recibían ST también recibían hemoderivados, evaluaron retrospectivamente a 95 pacientes < 18 años con trauma civil transfundidos con STBT dentro de las primeras 4 horas del trauma, para analizar qué proporción de STBT respecto a hemoderivados podría impactar en la mortalidad. El análisis mostró que administrar STBT disminuía 38% la mortalidad hospitalaria por cada aumento de 10% en la proporción de STBT respecto al volumen total transfundido ( $p < 0,001$ ). El valor de corte de STBT/volumen total transfundido que proporcionó la mayor discriminación para mortalidad hospitalaria fue 40% (OR 0,04; IC95% 0,002-0,54;  $p = 0,016$ ) con una sensibilidad de 80% y una especificidad de 62%. En la misma línea, Petersen y cols<sup>17</sup> en un estudio retrospectivo evaluaron a 1122 niños < 18 años con trauma que recibieron STBT. El análisis mostró que administrar al menos un 30% de STBT respecto a todo el volumen de hemoderivados, se asociaba con una mejor sobrevida a las 6, 12 y 24 horas (OR 1,85; IC95% 1,02-3,38 // OR 2,09; IC95% 1,20-3,36 // OR 1,80; IC95% 1,06-3,08, respectivamente), sugiriendo beneficio al utilizar altas proporciones de STBT precozmente durante la reanimación de niños con trauma.

Analizando los riesgos asociados a la transfusión con ST, Morgan y cols<sup>18</sup> evaluaron retrospectivamente a 47 niños transfundidos con STBT (42/47 por trauma), 21 de los cuales era grupo sanguíneo O y 26 de otro grupo. Evidenciaron que transfundir con STBT en

receptores grupo no O, no provocaba hemólisis serológica con hasta 40 ml/kg de STBT. Asimismo, no encontraron diferencias entre los grupos en mortalidad, discapacidad, uso de VM, ni duración de la estancia hospitalaria. Leeper et al<sup>19</sup> en otro estudio retrospectivo, compararon 36 niños con trauma que habían recibido STBT con 36 niños con trauma y terapia convencional (pareados por propensión), no encontrando diferencias significativas entre los grupos en incidencia de reacciones transfusionales, PELOD-2, injuria renal aguda, sepsis/bacteriemia, tromboembolia venosa, mortalidad, discapacidad funcional al alta, días de hospitalización y días VM, si bien los receptores de STBT, respecto al grupo convencional, tuvieron menos días UCI (3 días [2-8] versus 6 días [3-14],  $p = 0,03$ ) y más días libre de UCI a los 28 días (25 días [20-26] versus 22 días [15-25],  $p = 0,03$ ).

Gerard y cols<sup>20</sup> evaluando el perfil de seguridad de ST grupo O con títulos de anticuerpos anti-A/anti-B  $\leq 1:200$ , evidenciaron en 73 pacientes < 18 años con trauma, que la ST grupo O con títulos  $\leq 1:200$  recibida no se asociaba a complicaciones como injuria pulmonar aguda asociada a transfusión, sobrecarga de volumen asociada a transfusión o reacciones adversas a la transfusión, concluyendo que la ST con títulos de anticuerpos anti-A/anti-B  $\leq 1:200$ , sería segura en niños y adolescentes. Finalmente, el análisis del subgrupo de 6 estudios pediátricos analizados en un reciente metanálisis que comparó el uso de STBT con hemoderivados en trauma civil en adultos y niños, mostró, con todas sus limitaciones, beneficios significativos en la sobrevida precoz ( $n = 4$ ; RR 1,06; IC95% 1,01-1,11;  $p = 0,01$ ) y tardía ( $n = 6$ ; RR 1,08; IC95% 1,01-1,15;  $p = 0,02$ ) con la transfusión de STBT, respecto a la terapia convencional<sup>21</sup>.

El uso de ST está comenzando a ser parte de los protocolos de transfusión masiva (PTM) en los centros de trauma pediátricos. Así lo revela una encuesta nacional realizada en EEUU, en que 43/72 Centro de Trauma Pediátrico nivel 1 que respondieron, 7/43 manifestaron utilizar la STBT en el ámbito hospitalario, 3/43 estaban a punto de iniciar un programa de STBT, 20/43 tenían interés en implementarlo y 15/43 no tenían interés inmediato en desarrollar un programa de STBT, principalmente por problemas de pérdida del producto sanguíneo, problemas de gestión de almacenamiento y la baja frecuencia de pacientes con hemorragia grave<sup>22</sup>.

En resumen y considerando la naturaleza de los estudios mostrados (tabla 2), el uso de STBT en pacientes pediátricos con trauma, parece otorgar una resolución más rápida del shock, entregar un menor volumen de transfusión, menos días de VM y una menor mortalidad. Además, pareciera ser segura y simplificaría la estrategia de transfusión, ya que proporciona

**Tabla 2. Comparación de uso de sangre total o sangre total tipo O de bajo título en pacientes pediátricos con trauma pediátrico según metodología GRADE.**

Outcome	Número Participantes	Indicador evaluado (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios	Referencias
Sobrevivida a 30 días	164	OR 2.48 (1.15–5.47)	⊕⊕⊕⊕ Baja	Asociación observacional entre administración de LTOWB y mayor supervivencia tras ajuste por puntajes de probabilidad inversa.	Gerard et al. (2023)
Sobrevivida hospitalaria	90	$p = 0.983$ (sin diferencias significativas)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja	No se observaron diferencias en mortalidad ni en complicaciones entre ST y componentes sanguíneos en análisis multivariado.	Perea et al. (2023)
Sobrevivida a 24h y 30 días	636 (318 WB vs 318 control)	HR 0.58 (0.34–0.98); HR 0.65 (0.46–0.90)	⊕⊕⊕⊕ Moderada	Análisis pareado por puntaje de propensión mostró mejoría significativa en supervivencia a 24h y 30 días con ST.	Aoki et al. (2024)
Sobrevivida hospitalaria	95	OR ajustado por 10% incremento ST/volumen total: 0.62	⊕⊕⊕⊕ Moderada	Aumento de proporción de LTOWB en reanimación total se asoció con reducción significativa de mortalidad.	Feeney et al. (2024)
Tiempo para alcanzar reanimación balanceada, volumen transfundido	390	HR 2.93 (2.31–3.72); volumen 50 vs 85 mL/kg	⊕⊕⊕⊕ Baja	LTOWB logró reanimación balanceada más rápida, con menos exposición a productos y menor volumen.	McLoughlin et al. (2024)
Sobrevivida a 6, 12 y 24 horas	1122	OR 1.85–3.71 según proporción $\geq 30\%$ LTOWB	⊕⊕⊕⊕ Moderada	Proporción $\geq 30\%$ de LTOWB en transfusión total se asoció con mayor supervivencia precoz.	Petersen et al. (2025)
Sobrevivida a 72h y 28 días	80	72 horas: ORa 0.23 ( $p=0.009$ ); 28d : ORa 0.41 ( $p=0.02$ )	⊕⊕⊕⊕ Baja	LTOWB en pacientes pediátricos con transfusión masiva se asoció con mejor supervivencia ajustada.	Gaines et al. (2023)
Mortalidad a 24h y 28–30 días	58,717 (5,164 LTOWB)	24 horas: RR 1.07 (1.03–1.12); 30 días: RR 1.05 (1.01–1.09)	⊕⊕⊕⊕ Moderada	LTOWB asociado a mayor supervivencia precoz y tardía. Evidencia observacional, sesgo moderado.	Morgan et al. (2024)
Marcadores de hemólisis post-LTOWB	47	Sin diferencias clínicas ni estadísticas en LDH, bilirrubina, haptoglobina, potasio	⊕⊕⊕⊕ Baja	No se reportaron eventos adversos ni hemólisis significativa, incluyendo en grupo no O.	Morgan et al. (2021)
Prácticas de uso de LTOWB en EE.UU.	43 centros pediátricos	16% uso activo, 7% inicio inminente	⊕⊕⊕⊕ Muy baja	Encuesta nacional sobre implementación y barreras para uso de LTOWB en trauma pediátrico.	Meshkin et al. (2022)
Tiempo a transfusión WB vs componentes	68 (50 histórico, 18 WB)	15 min vs 303 min ( $p<0.001$ )	⊕⊕⊕⊕ Muy baja	ST permite administración más rápida que combinación de componentes en ED.	Lepper et al. (2018)
Función plaquetaria post-transfusión	22	Sin diferencias en recuento ni función plaquetaria por TEG	⊕⊕⊕⊕ Muy baja	ST mantiene función plaquetaria comparable a plaquetas convencionales en niños	Leeper et al. (2019)
Reacciones adversas post LTOWB	72 (36 WB vs 36 componentes)	Sin diferencias significativas en eventos adversos	⊕⊕⊕⊕ Moderada	Estudio pareado mostró seguridad comparable de LTOWB vs componentes en trauma pediátrico.	Leeper et al. (2021)
Requerimiento transfusional y días de VM	405 d (135 d WB+CT vs 270d CT)	Menor volumen transfundido y días de VM en grupo WB	⊕⊕⊕⊕ Moderada	Menor requerimiento transfusional y ventilación en WB+CT vs componentes sanguíneos por separado.	Anand et al. (2021)
Sobrevivida sin TEC grave con ST	20 (sin TEC grave)	OR: 58.63 (2.70–1272.67)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja	ST asociada a mayor supervivencia en niños sin TEC severo en contexto militar.	Lauby et al. (2021)

Abreviaciones: ED: Departamento de Urgencia; ST: sangre total; LTOWB: Low-Titer O Whole Blood; TEC: traumatismo encéfalo-craneano; WB + CT: Sangre total + componentes sanguíneos (plaquetas, crioprecipitado, glóbulos rojos); VM: ventilación mecánica; TEG: tromboelastograma.

el balance óptimo de todos los componentes en una sola infusión, lo que a menudo no se logra en la práctica clínica habitual y puede llevar horas conseguirlo. Finalmente, el interés observado en la investigación del uso de STBT en el trauma pediátrico, parece estar desplazando el uso de hemoderivados individuales balanceados, si bien la evidencia aún sigue siendo débil.

### Coadyuvantes

Dentro de los coadyuvantes de la reanimación hemostática, se incluyen antifibrinolíticos (ácido tranexámico [ATX], ácido aminocaproico), crioprecipitado (CP), concentrados de fibrinógeno, concentrados de complejo de protrombina, Factor VII activado recombinante y Factor XIII o factor estabilizador de la fibrina, todos los cuales tienen sus indicaciones y recomendaciones específicas en las guías europeas de adultos de manejo de hemorragia severa y coagulopatía post trauma vigentes<sup>23</sup>. De todos los coadyuvantes, el ATX y el CP son los más utilizados en la población pediátrica.

### Ácido Tranexámico

El ATX es un análogo de la lisina e inhibidor reversible del receptor de lisina presente en el plasminógeno. La unión a este receptor impide la unión de la plasmina, una enzima proteolítica, bloqueando así la fibrinólisis. Conocido es el estudio CRASH-2 que demostró una disminución en la mortalidad y en las muertes por hemorragia cuando ATX se administraba dentro de las 3 horas siguientes al trauma<sup>24</sup>. También el estudio CRASH-3<sup>25</sup> que evaluó ATX en TEC, encontrando mejores resultados con la administración precoz de ATX (dentro de 3 horas de producido el trauma) a pacientes con TEC leve a moderado, aunque no con TEC grave.

En base a esta evidencia, las guías de adulto actuales recomiendan *“administrar ATX al paciente con trauma que presente sangrado o riesgo de sangrado significativo lo antes posible, idealmente durante el traslado al hospital y dentro de las 3 h posteriores a la lesión, con una dosis de carga de 1 g infundida durante 10 min, seguida de una infusión intravenosa de 1 g durante 8 h (Grado 1A)”*<sup>23</sup>.

El estudio PED-TRAX fue el primero en valorar el uso de ATX en trauma pediátrico, evaluando retrospectivamente a 66 niños < 18 años con trauma bélico que habían recibido ATX dentro de las primeras 3 horas y comparándolos con una cohorte pareada por propensión que no había recibido ATX. Al realizar ajuste por factores confundentes, se observó una disminución significativa de la mortalidad (OR 0,27; IC95% 0,05-0,89;  $p = 0,03$ ), no identificándose complicaciones asociadas al uso de ATX<sup>26</sup>.

Varios estudios posteriores han evaluado el ATX, tanto en escenario civil como en combate. Un reciente metanálisis, incluyó 14 estudios pediátricos referentes a la eficacia y seguridad del uso de ATX en

contexto de trauma pediátrico (9 cohortes retrospectivos, 4 revisiones retrospectivas de bases de datos administrativas y 1 serie de casos). Once estudios exploraron la eficacia y seguridad del uso de ATX en trauma pediátrico, 6 en trauma bélico, 5 en trauma civil y 3 se centraron en trauma ocular aislado. El outcome primario fue la sobrevida tras recibir ATX. Con evidencia limitada, el análisis de 2 de estos estudios sugirió beneficio en la sobrevida con el uso de ATX en trauma bélico (1273 participantes; OR 0,31, IC95% 0,14-0,68,  $I^2 = 0\%$ ), el cual fue administrado más frecuentemente a niños con lesiones más severas y peores factores pronósticos basales. En trauma civil, se observó que la frecuencia de uso de ATX aumentaba con la edad (2% entre los 0 a 2 años hasta el 28,5 % en pacientes de 16 a 18 años) y el metanálisis de 2 de los estudios que evaluaron mortalidad, no encontró diferencias significativas en este outcome (3876 participantes; OR 0,97; IC95% 0,51-1,87;  $I^2 = 30\%$ ). Al analizar en conjunto los estudios en entornos de combate y civil, no se encontró asociación entre uso de ATX y mortalidad (4 estudios; 5149 participantes; OR 0,61; IC95% 0,30-1,22;  $I^2 = 57\%$ ). Respecto a los eventos adversos asociados a ATX, no se observaron diferencias en la tasa de eventos tromboembólicos en el metanálisis de 2 estudios evaluando este resultado (OR 1,15; IC95% 0,46-2,87;  $I^2 = 0\%$ ).<sup>27</sup>

### Crioprecipitado

El fibrinógeno desempeña un papel fundamental en la hemostasia, pues contribuye a la agregación plaquetaria, la formación de coágulos y la fibrinólisis. La hipofibrinogenemia, secundaria a la hiperfibrinólisis, es el fenotipo de CIT más temido en el contexto traumático. El CP es un concentrado de componentes plasmáticos que incluye fibrinógeno, además de factor coagulante VIII, factor de von Willebrand y factor XIII, y que, por lo tanto, ayudaría a restituir los niveles de fibrinógeno en hipofibrinogenemia.

Tama et al<sup>28</sup> evaluaron retrospectivamente a 1948 pacientes  $\leq 18$  años que habían recibido una TM ( $\geq 40$  ml/kg/4 horas). Un 27,8% recibió CP como parte de su reanimación y el análisis mostró en este grupo una menor mortalidad a las 24 horas respecto a los que no recibieron CP (diferencia ajustada -6,9%; IC95% -10,6% a -3,2%) y en los niños con trauma penetrante y en quienes recibieron un volumen de transfusión  $\geq 100$  ml/kg, una menor mortalidad a los 7 días (diferencia ajustada -9,2%; IC95% -15,4% a -3,0%; diferencia ajustada -7,7; IC95% -15,0 a -0,5; respectivamente), no observándose una asociación entre uso precoz de CP y complicaciones intrahospitalarias.

Horst et al<sup>29</sup> en un análisis secundario del estudio MATIC, evaluaron el uso de CP respecto a la mortalidad de 24 horas en 449 niños < 17 años con



hemorragia potencialmente letal y requerimiento de TM ( $\geq 40$  ml/kg/6 horas) o transfusión por activación de PTM. Observaron que, de los pacientes que recibieron CP, el 32% lo hizo por trauma y que, en el grupo que no recibió CP, el trauma fue la causa más frecuente de “no administración de CP” (quirúrgico 28%, traumatismo 53%, médico 19%;  $p < 0,001$ ). El análisis ajustado mostró que administrar CP se asociaba independientemente con menor mortalidad a las 6 h (HR 0,41; IC95% 0,19-0,89;  $p = 0,02$ ) y a las 24 h (HR 0,46; IC95% 0,24-0,89;  $p = 0,02$ ). Concluyeron que el uso precoz de CP en la reanimación de hemorragias potencialmente letales, podría ser beneficioso. Un estudio analizando 186 pacientes  $< 18$  años que recibieron hemoderivados de emergencia, se comprobó que 18 tenían hipofibrinogenemia y en 22 se administró CP de forma precoz (0-2 horas). En el análisis ajustado, quienes recibieron CP precoz no mostraron diferencias en mortalidad (OR: 0,36; IC95% 0,07 a 1,81;  $p = 0,221$ ), por lo que los autores se abstienen de apoyar o no el uso empírico de CP en la fase inicial de un PTM<sup>30</sup>.

Destacable es un reciente RCT realizado en 1607 adultos, que evaluó el uso de CP precoz en pacientes con trauma que requerían activación de un PTM, no logrando demostrar una disminución de la mortalidad a los 28 días entre el grupo convencional (26,1%) respecto del grupo que recibió CP precoz (25,3%) (OR 0,96; IC95% 0,75-1,23;  $p = 0,74$ ), además de no observar diferencias en los resultados de seguridad, ni en la incidencia de eventos trombóticos entre los grupos<sup>31</sup>.

Si bien el ATX y el CP son utilizados en muchos centros como parte del manejo de niños con trauma grave, la evidencia actual respaldando el uso de estos coadyuvantes en el escenario pediátrico es de baja calidad, no permitiendo apoyar o descartar estas prácticas.

### Protocolos de Transfusión masiva en pediatría

Los PTM implican un enfoque proactivo frente a la hemorragia masiva, pues permiten disponer rápida y oportunamente de hemoderivados en proporciones específicas, para pacientes con shock hemorrágico que requerirán de una TM, logrando disminuir el Síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDOM) y mejorando la sobrevida en adultos con trauma. Su activación es urgente y su éxito tiempo-dependiente, por lo que se requiere del reconocimiento de riesgo de una TM en un paciente evolucionando con una hemorragia masiva. En adultos, existen escalas bien estandarizadas capaces de identificar este riesgo, las cuales no son aplicables en la población pediátrica<sup>32-33</sup>.

En pediatría, los requerimientos de TM son menos frecuentes que en adultos, oscilando entre 0.04%-2%, según la población estudiada. Su requerimiento se asocia a una alta mortalidad<sup>34</sup>. Establecer PTM transversa-

les en pediatría aún es una tarea pendiente, dado que la definición de TM es controversial, y esta definición es la que permite identificar a los niños con riesgo de shock, coagulopatía y muerte por hemorragia, además de servir como gatillo para la activación de PTM. Si bien a la fecha la definición más utilizada en los estudios pediátricos de TM es el requerimiento  $\geq 40$  ml de hemoderivados/kg en 24 horas, esta definición proviene de escenarios bélicos, donde lesiones penetrantes y por explosión son frecuentes, sin embargo, inusuales en la población pediátrica civil, limitando su generalización<sup>35</sup>. Rosenfeld y cols<sup>36</sup> encontraron que para niños con trauma civil, con y sin TEC asociado, el umbral para TM era de 37 ml/kg en las primeras 4 horas, valor que predeciría con mejor precisión la mortalidad precoz y la necesidad de activación de PTM.

Encuestas nacionales realizadas en Canadá (100% respuesta, centros pediátricos afiliados a universidades) y EEUU (55% respuesta, CTP nivel 1), mostraron que entre el 72% (Canadá) y el 100% (EEUU) de las instituciones disponía de un PTM pediátrico. La mayoría de las activaciones de PTM ocurría en concordancia a la evaluación de la “intensidad de reanimación” y/o a los “umbrales de administración de hemoderivados” que mejor predecirían la mortalidad en hemorragias masivas ( $\geq 40$  ml/kg/24 horas o 37 ml/kg/4 horas). En la mayoría de los PTM se utilizaba desde el inicio de la reanimación una proporción PFC:GR alta, mientras que el uso de plaquetas desde un comienzo era más heterogéneo. El ATX fue el coadyuvante el más utilizado en los PTM pediátricos en ambas encuestas (Canadá y EEUU), junto a CP en los centros estadounidenses (casi la mitad de los centros)<sup>37-38</sup>. Estos resultados, sin embargo, no son extrapolables a otras realidades, puesto que la mayoría de los centros encuestados correspondían a centros de trauma pediátricos o centros universitarios, dejando fuera a centros no familiarizados con el manejo del trauma, en los cuales quizás no dispongan de PTM pediátricos.

Al igual que en adultos, los criterios de activación de PTM pediátrico debiesen incorporar herramientas objetivas que permitieran estandarizar este proceso. Si bien en niños existe un sistema de puntuación basado en la presencia de acidosis, coagulopatía y escala de puntaje Coma de Glasgow (GCS) (BIG score), esta puntuación sólo permitiría predecir el riesgo de mortalidad, dada su buena correlación con PELOD, PIM2 y PRISM III, sin embargo, no predice la necesidad de TM<sup>39</sup>. En este sentido, Acker et al<sup>40</sup> en un estudio retrospectivo en 543 niños con trauma civil, demostraron que, ajustando el índice de shock por edad (SIPA), esta valoración era capaz de identificar con precisión a niños con lesiones graves (4-6 años  $> 1,2$ ; 6-12 años  $> 1,0$ ;  $> 12$  años  $> 0,9$ ), pudiendo utilizarse en la evaluación inicial y en el seguimiento del trauma pediá-

trico. Por otro lado, Phillips et al<sup>41</sup> basados en la escala ABC (Assessment of Blood Consumption) utilizada en adultos para activar PTM, desarrollaron en pediatría el puntaje ABCD, sustituyendo la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica de esta escala, por SIPA e incluyendo lactato y BE, mejorando la sensibilidad para predecir qué pacientes pediátricos con trauma requerirían TM, resultando en una herramienta útil para agilizar la administración de productos sanguíneos durante la reanimación. Este mismo grupo de investigadores buscando simplificar la evaluación inicial, desarrollaron el puntaje BIS, que considera BE, INR y SIPA. El puntaje BIS, al incorporar acidosis, coagulopatía y reserva fisiológica del paciente pediátrico en su puntuación, resultó más sensible, preciso y fácil de realizar, recomendando los autores incorporarla como una herramienta sencilla para gatillar la activación del PTM<sup>42</sup>.

### Recomendaciones

Producto de la necesidad de estandarizar las prácticas transfusionales para implementar un ensayo clínico pediátrico (TIC-TOC), Trappey y cols<sup>43</sup> diseñaron un algoritmo de manejo para niños con trauma grave, resultado de un consenso de un panel de expertos utilizando el método Delphi. En este proceso se consensaron factores gatillantes para transfusión, volumen y orden de líquidos intravenosos y hemoderivados a administrar, definición y factores desencadenantes de TM, proporción de hemoderivados y exámenes de laboratorio. Este algoritmo, que no considera la hipotensión permisiva, propone en pacientes con shock hemorrágico por trauma administrar 20 ml/kg de GR luego de un primer bolo de cristaloides y activar PTM con la administración de  $\geq 40$  ml/kg de hemoderivados o la anticipación de esta necesidad. La proporción de hemoderivados propuesta en este protocolo fue de 2:1, que implicaba 20 ml/kg de GR, 10ml/kg de PFC y 5ml/kg plaquetas en cada ronda de transfusiones, y la administración de CP sólo si se evidenciaba hipofibrinogenemia ( $< 100$  mg/dl).

El año 2023, un equipo multidisciplinario de 16 expertos internacionales, se reunió para desarrollar las primeras prácticas de consenso dirigidas al manejo del shock hemorrágico en el trauma pediátrico, acorde a la literatura existente hasta ese momento<sup>44</sup>. Este consenso dividió la discusión en 6 temáticas principales, cada una con estrategias específicas, lográndose finalmente 2 recomendaciones clínicas y 14 declaraciones de consenso de expertos. En lo medular, no hay un pronunciamiento respecto al tipo de cristaloides a utilizar al inicio de la reanimación del shock, sin embargo, sugieren priorizar el uso de productos sanguíneos por sobre el uso de cristaloides para la reanimación inicial. Asimismo, sugieren no utilizar la estrategia de hipo-

tensión permisiva, emplear PTM para el manejo empírico inicial del shock. Recomendán el uso STBT grupo O ( $\leq 200$  inmunoglobulina G), por sobre hemoderivados individuales. Sugieren, en caso de no disponer de STBT, administrar hemoderivados balanceados en proporciones altas de PFC:GR (1:1) y de plaquetas:GR (1:1) para minimizar el déficit de ambos. Recomendán considerar el uso empírico de ATX dentro de 3 horas de la injuria. Por falta de evidencia suficiente, no sugieren el uso empírico de fibrinógeno (CP o concentrados de fibrinógeno) ni concentrados de protrombina.

De esta manera, surgen los primeros lineamientos consensuados transversales para el manejo del paciente pediátrico con trauma grave, si bien es una tarea pendiente lograr una definición consensuada de hemorragia masiva y TM pediátrica para estandarizar la investigación pediátrica y sus resultados. Asimismo, en necesario establecer una herramienta validada para definir el gatillo de activación de los PTM pediátricos y con ello desarrollar guías clínicas de manejo como tales.

### Conclusión

El trauma en la población pediátrica se asocia a una alta tasa de mortalidad, tanto a las 24 horas como intrahospitalariamente. Lograr disminuir estas tasas mediante prácticas estandarizadas y basadas en la evidencia sigue constituyendo un desafío. Estudios observacionales retrospectivos y prospectivos relativamente recientes, indican que las estrategias de RCD en pediatría, a excepción de la hipotensión permisiva, podrían disminuir la mortalidad y mejorar los resultados en niños con shock hemorrágico traumático. A diferencia de adultos, quienes han generado guías de práctica clínica basadas en evidencia dirigidas al manejo de la coagulopatía en pacientes con trauma, la evidencia de baja calidad respecto a la RCD en el trauma pediátrico (tabla 3), específicamente en lo referente a la reanimación hemostática (definición de TM, gatillos para iniciar la TM, hemoderivados balanceados y/o uso de ST, empleo de coadyuvantes), ha dificultado la elaboración de guías semejantes en la población pediátrica. Sin embargo, a pesar de la baja calidad de la literatura existente a la fecha en la población pediátrica, ya se dispone de un consenso transversal dirigido al manejo del paciente pediátrico con shock hemorrágico por trauma, lo que resulta un buen punto de partida para implementar las mejores prácticas con la evidencia disponible.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.



**Tabla 3. Intervenciones en Reanimación con Control de Daños en Trauma Pediátrico evaluadas en escala GRADE**

Intervención	Número de estudios clave	Tipo de estudios	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentario
Limitación de cristaloides	8	Observacionales retrospectivos	⊕⊕⊕○ Moderada	Asociación consistente con mejores resultados clínicos; sesgo por no aleatorización.
Hipotensión permisiva	1	Opiniones de expertos, sin estudios clínicos en pediatría	⊕○○○ Muy baja	Contraindicada por riesgo en TEC y colapso hemodinámico; falta total de estudios clínicos.
Transfusión balanceada (PFC:GR ≥ 1:2)	9	Observacionales multicéntricos y retrospectivos	⊕⊕○○ Baja	Resultados heterogéneos entre estudios; potencial beneficio precoz.
Uso de sangre total (ST)	10	Observacionales multicéntricos y estudios pareados por propensión	⊕⊕○○ Baja	Beneficio en sobrevida precoz y días de VM, pero alta variabilidad.
Ácido tranexámico (ATX)	6	Observacionales retrospectivos y metanálisis mixto	⊕⊕○○ Baja	Poca homogeneidad; uso empírico extendido en trauma grave.
Criocepitado (CP)	3	Observacionales multicéntricos	⊕⊕○○ Baja	Evidencia limitada pero asociación con menor mortalidad precoz.
Protocolos de Transfusión Masiva (PTM)	4	Encuestas y estudios observacionales	⊕○○○ Muy baja	Beneficio probable, pero sin estandarización en criterios de activación y ejecución.

## Referencias

- Kornblith L, Moore H, Cohen M. Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future. *J Thromb Haemost.* 2019; 17(6):852-62. doi: 10.1111/jth.14450.
- Wray J, Bridwell R, Schauer S, et al. The diamond of death: Hypocalcemia in trauma and resuscitation. *Am J Emerg Med.* 2021; 41:104-9. doi: 10.1016/j.ajem.2020.12.065.
- Ditzel R, Anderson J, Eisenhart W, et al. A review of transfusion- and trauma-induced hypocalcemia: Is it time to change the lethal triad to the lethal diamond? *J Trauma Acute Care Surg.* 2020; 88(3):434-9. doi: 10.1097/TA.0000000000002570.
- Cannon J. Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med.* 2018; 378(4):370-379. doi: 10.1056/NEJMr1705649.
- Giannoudi M, Harwood P. Damage control resuscitation: lessons learned. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2016; 42(3):273-82. doi: 10.1007/s00068-015-0628-3.
- Cantle P, Cotton B. Balanced Resuscitation in Trauma Management. *Surg Clin N Am.* 2017; 97:999-1014. doi: 10.1016/j.suc.2017.06.002.
- Ngatuvai M, Zagales I, Sauder M, et al. Outcomes of Transfusion With Whole Blood, Component Therapy, or Both in Adult Civilian Trauma Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Surg Res.* 2023; 287:193-201. doi: 10.1016/j.jss.2023.02.010.
- Leeper C, Yazer M, Cladis F, Saladino R, Triulzi D, Gaines B. Use of uncrossmatched cold-stored whole blood in injured children with hemorrhagic shock. *JAMA Pediatr.* 2018; 172(5):491-49. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.5238.
- Leeper CM, Yazer MH, Triulzi DJ, Neal MD, Gaines BA. Whole blood is superior to component transfusion for injured children: a propensity matched analysis. *Ann Surg.* 2020; 272(4):590-4. doi: 10.1097/SLA.0000000000004378.
- Anand T, Obaid O, Nelson A, et al. Whole blood hemostatic resuscitation in pediatric trauma: A nationwide propensity-matched analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2021; 91(4):573-8. doi: 10.1097/TA.0000000000003306.
- Lauby R, Cuenca C, Borgman M, et al. An analysis of outcomes for pediatric trauma warm fresh whole blood recipients in Iraq and Afghanistan. *Transfusion.* 2021; 61 (Suppl 1):S2-S7. doi: 10.1111/trf.16504.
- Gaines BA, Yazer MH, Triulzi DJ, et al. Low titer group O whole blood in injured children requiring massive transfusion. *Ann Surg.* 2023 Apr 1;277(4):e919-24. doi: 10.1097/SLA.0000000000005251.
- Perea L, Moore K, Docherty C, et al. Whole Blood Resuscitation is Safe in Pediatric Trauma Patients: A Multicenter Study. *Am Surg.* 2023;89(7):3058-63. doi: 10.1177/00031348231157864.
- Aoki M, Katsura M, Matsushima K. Association Between Whole Blood Transfusion and Mortality Among Injured Pediatric Patients. *Ann Surg.* 2024; 279(5):880-4. doi: 10.1097/SLA.0000000000006150.
- McLoughlin R, Josephson C, Neff L, Chandler N, Gonzalez R, Russell R, Snyder C. Balanced resuscitation with whole blood versus component therapy in critically injured preadolescent children: Getting there faster with fewer exposures. *J Trauma Acute Care Surg.* 2024; 96: 793-8. doi: 10.1097/TA.0000000000004132.
- Feeney EV, Morgan KM, Spinella PC, Gaines BA, Leeper CM. Whole blood: total blood product ratio impacts survival in injured children. *J Trauma Acute Care Surg.* 2024;97(4):546-51. doi: 10.1097/TA.0000000000004362.
- Petersen E, Fisher A, April M, et al. The effect of the proportion of low-titer O whole blood for resuscitation in pediatric trauma patients on 6-, 12- and 24-hour survival. *J Trauma Acute Care Surg.* 2025; 98:587-92. doi: 10.1097/TA.0000000000004564.
- Morgan KM, Yazer MH, Triulzi DJ, Strotmeyer S, Gaines BA, Leeper CM. Safety profile of low-titer group O whole blood in pediatric patients with massive hemorrhage. *Transfusion.* 2021;61(Suppl 1):S8-S14. doi: 10.1111/trf.16456.
- Leeper CM, Yazer MH, Morgan KM, Triulzi DJ, Gaines BA. Adverse events after low titer group O whole blood versus component product transfusion in pediatric trauma patients: a propensity-matched cohort study. *Transfusion.* 2021;61(9):2621-8. doi: 10.1111/trf.16509.

20. Gerard J, Mueck K, Lubkin D, et al. An assessment of the safety, hemostatic efficacy, and clinical impact of low-titer group O whole blood in children and adolescents. *J Trauma Acute Care Surg.* 2023;95: 497-502. doi: 10.1097/TA.0000000000004035.
21. Morgan K, Abou E, Feeney E, et al. The Efficacy of Low-Titer Group O Whole Blood Compared With Component Therapy in Civilian Trauma Patients: A Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2024; 52(7):e390-e404. doi: 10.1097/CCM.00000000000006244.
22. Meshkin D, Yazer MH, Dunbar NM, Spinella PC, Leeper CM. Low titer group O Low titer Group O whole blood utilization in pediatric trauma resuscitation: A National Survey. *Transfusion.* 2022; 62(Suppl 1):S63-S71. doi: 10.1111/trf.16979.
23. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care.* 2023; 27(1):80. doi: 10.1186/s13054-023-04327-7.
24. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, CRASH-2 Trial\_Collaborators et al. 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. *Lancet* 2010; 376(9734):23-32. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60835-5.
25. Crash-3 Trial Collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019; 394(10210):1713-23. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32233-0.
26. Eckert MJ, Wertin TM, Tyner SD, Nelson DW, Izenberg S, Martin MJ. Tranexamic acid administration to pediatric trauma patients in a combat setting: the pediatric trauma and tranexamic acid study (PED-TRAX). *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;77(6):852-858. doi: 10.1097/TA.0000000000000443.
27. Kornelsen E, Kuppermann N, Nishijima D, et al. Effectiveness and safety of tranexamic acid in pediatric trauma: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2022; 55:103-10. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.01.069>.
28. Tama M, Stone M, Blumberg S, et al. Association of Cryoprecipitate Use With Survival After Major Trauma in Children Receiving Massive Transfusion. *JAMA Surg.* 2021; 156(5):453-60. doi:10.1001/jamasurg.2020.7199.
29. Horst J, Spinella P, Leonard J, Josephson C, Leeper C. Cryoprecipitate for the treatment of life-threatening hemorrhage in children. *Transfusion.* 2023; 63 Suppl 3(Suppl 3):S10-7. doi: 10.1111/trf.17340. Epub 2023 Apr 26.
30. Gerard J, Van Gent J, Cardenas J, et al. Hypofibrinogenemia following injury in 186 children and adolescents: identification of the phenotype, current outcomes, and potential for intervention. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2023; 8(1):e001108. doi: 10.1136/tsaco-2023-001108.
31. Davenport R, Curry N, Fox E, et al. Early and Empirical High-Dose Cryoprecipitate for Hemorrhage After Traumatic Injury The CRYOSTAT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023; 330(19):1882-91. doi:10.1001/jama.2023.21019.
32. Meneses E, Boneva D, McKenney M, Elkbali A. Massive transfusion protocol in adult trauma population. *Am J Emerg Med.* 2020; 38(12):2661-6. doi: 10.1016/j.ajem.2020.07.041.
33. Acker S, Hall B, Hill L, Partrick D, Bensard D. Adult-Based Massive Transfusion Protocol Activation Criteria Do Not Work in Children. *Eur J Pediatr Surg.* 2017; 27(1):32-5. doi: 10.1055/s-0036-1587587.
34. Shroyer M, Griffin R, Mortellaro V, Russell R. Massive transfusion in pediatric trauma: analysis of the National Trauma Databank. *J Surg Res.* 2017; 208:166-72. doi: 10.1016/j.jss.2016.09.039.
35. Neff LP, Cannon JW, Morrison JJ, et al. Clearly defining pediatric massive transfusion: cutting through the fog and friction with combat data. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;78(1):22-8. doi: 10.1097/TA.0000000000000488.
36. Rosenfeld E, Lau P, Zhang W, et al. Defining massive transfusion in civilian pediatric trauma. *J Pediatr Surg.* 2019; 975-9. doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.01.029.
37. Arsenaault V, Lieberman L, Akbari P, Murto K, Canadian Obstetrical Pediatric Transfusion Network. Canadian tertiary care pediatric massive hemorrhage protocols: a survey and comprehensive national review. *Can J Anesth.* 2024; 71(4):453-64. doi.org/10.1007/s12630-023-02641.
38. Adkins B, Noland D, Jacobs J, et al. Survey of pediatric massive transfusion protocol practice at United States level I trauma centers: An AABP Pediatric Transfusion Medicine Subsection study. *Transfusion.* 2024; 64(10):1860-9. doi: 10.1111/trf.17997.
39. Bolstridge J, O'Neil E, Aden J, Muisyo T, Spinella P, Borgman M. Use of the BIG score to predict mortality in pediatric trauma. *Am J Emerg Med.* 2021; 45:472-5. doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.060.
40. Acker S, Ross J, Partrick D, Tong S, Bensard B. Pediatric specific shock index accurately identifies severely injured children. *J Pediatr Surg.* 2015; 50(2):331-4. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.08.009.
41. Phillips R, Acker S, Shahi N et al. The ABC-D score improves the sensitivity in predicting need for massive transfusion in pediatric trauma patients. *J Pediatr Surg.* 2020; 55:331-4. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.10.008.
42. Phillips R, Shahi N, Acker S, et al. Not as simple as ABC: Tools to trigger massive transfusion in pediatric trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2022; 92(2):422-7. doi: 10.1097/TA.0000000000003412.
43. Trappey A, Thompson K, Kuppermann N, et al. Development of transfusion guidelines for injured children using a Modified Delphi Consensus Process. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019; 87: 935-43. doi: 10.1097/TA.0000000000002432.
44. Russell R, Esparaz J, Beckwith M, et al. Pediatric traumatic hemorrhagic shock consensus conference recommendations. *J Trauma Acute Care Surg.* 2023;94: S2-S10. doi: 10.1097/TA.0000000000003805.