

Sốc và truyền máu

Mục tiêu học tập

Hiểu được:

- Sinh lý bệnh của sốc và tình trạng tổn thương do thiếu máu cục bộ - tái tưới máu
- Các dạng sốc khác nhau, nguyên tắc và ưu tiên của hồi sức
- Theo dõi sốc và các thời điểm kết thúc của hồi sức
- Sử dụng máu và các chế phẩm của máu, lợi ích và rủi ro của việc truyền máu

GIỚI THIỆU

Sốc là nguyên nhân quan trọng và phổ biến nhất gây tử vong ở bệnh nhân phẫu thuật. Tử vong có thể xảy ra nhanh chóng do tình trạng sốc nặng hoặc chậm hơn do hậu quả của tình trạng thiếu máu cục bộ và tái tưới máu ở tổn thương. Do đó, điều quan trọng nhất là mọi bác sĩ phẫu thuật phải hiểu sinh lý bệnh, chẩn đoán, các ưu tiên trong xử trí sốc và xuất huyết.

SỐC

Sốc là tình trạng giảm tưới máu tới mô của toàn thân do đó không có khả năng đáp ứng oxy cho tế bào hô hấp bình thường. Với việc không được cung cấp oxy và glucose kịp thời, các tế bào chuyển từ chuyển hóa hiếu khí sang kỵ khí. Nếu quá trình tưới máu không được hồi phục ngay lập tức, các tế bào sẽ chết.

Sinh lý bệnh

Tế bào

Khi tưới máu tới các mô bị giảm, các tế bào bị thiếu oxy và phải đổi từ chuyển hóa hiếu khí sang kỵ khí. Sản phẩm của chuyển hóa kỵ khí không phải là carbon dioxide mà là axit lactic. Khi lượng mô chuyển hóa này đủ lớn, sự tích tụ acid lactic trong máu tạo thành tình trạng nhiễm toan chuyển hóa toàn thân.

Khi glucose trong tế bào cạn kiệt sẽ dẫn tới ngừng hoạt động hô hấp kỵ khí và ngừng bơm natri/kali trong tế bào cùng các bào quan bên trong. Các lysosome nội bào giải phóng các enzym tự tiêu và quá trình ly giải tế bào diễn ra sau đó. Các thành phần nội bào, bao gồm cả kali được giải phóng vào máu.

Vì mạch

Khi thiếu máu cục bộ ở mô tiến triển, những thay đổi trong mô diễn ra dẫn đến việc kích hoạt hệ thống miễn dịch và đông máu. Thiếu oxy, nhiễm toan kích hoạt bỏ thể và bạch cầu trung tính, kết quả giải phóng các gốc tự do và cytokine. Cơ chế này làm tổn thương các tế bào nội mô mao mạch. Tiếp đến, quá trình kích hoạt hệ thống miễn dịch và đông máu. Nội mạch bị tổn thương mất tính toàn vẹn và trở nên bị 'rò rỉ'. Khoảng trống giữa các tế bào nội mô cho phép dịch rò rỉ ra ngoài gây phù nề mô, làm trầm trọng thêm tình trạng thiếu oxy tế bào.

Hệ thống

TUẦN HOÀN

Khi tiền gánh và hậu gánh giảm, có một sự đáp ứng lên receptor nhận cảm áp lực làm tăng cường hệ giao cảm và giải phóng catecholamine vào hệ tuần hoàn, dẫn đến nhịp tim tăng và co mạch toàn thân (ngoại trừ nhiễm trùng - xem bên dưới).

HÔ HẤP

Nhiễm toan chuyển hóa và tăng cường hệ giao cảm làm tăng nhịp hô hấp và thông khí để tăng bài tiết carbon dioxide (và do đó tạo nên tình trạng nhiễm kiềm hô hấp bù trừ).

TIẾT NIỆU

Giảm áp lực tưới máu tới thận dẫn đến giảm khả năng lọc ở cầu thận và giảm lượng nước tiểu. Hệ renin-angiotensin-aldosterone được kích hoạt, dẫn đến co mạch mạnh hơn nữa và tăng tái hấp thu natri cũng như nước ở thận.

NỘI TIẾT

Cũng như việc kích hoạt hệ thống renin-angiotensin ở tuyến thượng thận, vasopressin (hormon chống bài niệu) được giải phóng từ vùng dưới đồi để đáp ứng với sự giảm tiền gánh và co mạch, tái hấp thu nước trong hệ thống lọc của thận.

Cortisol cũng được giải phóng từ vỏ thượng thận, góp phần vào quá trình tái hấp thu natri và nước, các tế bào tăng nhạy cảm với catecholamine hơn.

Hội chứng thiếu máu cục bộ - tái tưới máu

Trong giai đoạn giảm tưới máu toàn thân, tổn thương tế bào và cơ quan tiến triển do tác động trực tiếp của tình trạng thiếu oxy mô và kích hoạt phản ứng viêm cục bộ. Tổn thương tăng thêm xảy ra khi có sự lưu thông tuần hoàn bình thường trở lại ở các mô này. Lượng acid và kali tích tụ được giải phóng có thể trực tiếp dẫn đến suy cơ tim, giãn mạch và hạ huyết áp. Các yếu tố tạo ra từ tế bào và thể dịch bởi tình trạng thiếu oxy (bồ thể, bạch cầu trung tính, huyết khối vi mạch) được đẩy ngược trở lại hệ tuần hoàn, nơi chúng gây tổn thương thêm nội mô cho các cơ quan như phổi và thận. Điều này dẫn đến tổn thương phổi cấp, tổn thương thận cấp, suy đa tạng và tử vong. Tổn thương do tái tưới máu hiện chỉ có thể thuyên giảm bằng cách giảm mức độ và giảm thời gian tái tưới máu mô.

Phân loại sốc

Có nhiều cách để phân loại sốc, nhưng cách phổ biến nhất và được áp dụng trên lâm sàng nhiều nhất là dựa trên cơ chế khởi phát.

Tất cả các trạng thái đều được đặc trưng bởi giảm tưới máu mô toàn thân và các trạng thái khác nhau có thể cùng tồn tại trong cùng một bệnh nhân.

Bảng tổng kết 2.1

Phân loại sốc

- Sốc giảm thể tích
- Sốc tim
- Sốc ngưng trệ
- Sốc phân bố
- Sốc nội tiết

Sốc giảm thể tích

Sốc giảm thể tích là do giảm thể tích tuần hoàn. Sốc giảm thể tích máu nguyên nhân có thể do xuất huyết hoặc không. Các nguyên nhân không phải xuất huyết bao gồm hấp thu dịch kém, mất nước do nôn, tiêu chảy, mất nước tiểu (ví dụ bệnh tiểu đường), bay hơi hoặc tại 'không gian thứ ba' nơi chất lỏng bị mất vào đường tiêu hóa và khoang kẽ, chẳng hạn như trong tắc ruột hoặc viêm tụy.

Giảm thể tích có lẽ là dạng sốc phổ biến nhất và ở một mức độ nào đó là một phần của tất cả các dạng sốc khác. Giảm thể tích tuyệt đối hoặc tương đối phải được loại trừ hoặc điều trị trong tình trạng sốc, bất kể nguyên nhân gì.

Sốc tim

Sốc tim là do tim không thể bơm máu đến các mô. Nguyên nhân của sốc tim bao gồm nhồi máu cơ tim, rối loạn nhịp tim, bệnh van tim, tổn thương cơ tim và bệnh cơ tim. Suy tim cũng có thể do cơ tim suy nhược gây ra bởi các yếu tố nội sinh (ví dụ vi khuẩn và kháng thể được giải phóng khi nhiễm khuẩn) hoặc các yếu tố ngoại sinh, chẳng hạn như được phẫu thuật hoặc lạm dụng thuốc. Bằng chứng chỉ ra rằng tăng áp lực tĩnh mạch phổi hoặc phù toàn thân có thể cùng tồn tại với các dấu hiệu điển hình của sốc.

Sốc ngưng trệ

Trong sốc ngưng trệ có thể giảm tiền gánh do tắc nghẽn cơ học của tim. Nguyên nhân phổ biến của sốc ngưng trệ bao gồm chèn ép tim, tràn khí màng phổi, thuyên tắc mạch phổi lớn hoặc thuyên tắc đường dẫn khí. Trong tùy trường hợp, sự giảm sức hút bên trái và/hoặc phải của tim dẫn đến giảm tiền gánh và giảm cung lượng tim.

Sốc phân bố

Sốc phân bố mô tả phản ứng của hệ tuần hoàn đặc trưng cho nhiều tình trạng khác nhau, bao gồm sốc nhiễm trùng, sốc phản vệ và chấn thương tùy sống. Sự tưới máu cơ quan không đủ đi cùng giãn mạch với hạ huyết áp, sức cản hệ thống mạch thấp, hậu gánh không đủ và kết quả của cung lượng tim cao bất thường.

Trong sốc phản vệ, giãn mạch do giải phóng histamine, trong khi tổn thương tùy sống ở mức độ nặng làm giảm dẫn truyền hệ thần kinh giao cảm và trương lực mạch máu (sốc thần kinh). Nguyên nhân do nhiễm trùng ít rõ ràng hơn nhưng có liên quan đến việc giải phóng các sản phẩm của vi khuẩn (nội độc tố), hoạt động tế bào và miễn dịch dịch thể. Có sự phân bố máu không tốt ở mức độ vi mạch với tình trạng tắc nghẽn động mạch và rối loạn chức năng oxy của tế bào.

Trong các giai đoạn sau của sốc nhiễm trùng, có thể giảm thể tích máu do mất dịch vào khoang kẽ và kèm theo suy cơ tim làm phức tạp thêm bệnh cảnh lâm sàng (*Bảng 2.1*).

Sốc nội tiết

Sốc nội tiết có thể biểu hiện như một sự kết hợp của giảm thể tích tuần hoàn, sốc tim hoặc sốc phân bố. Nguyên nhân của sốc nội tiết bao gồm suy hoặc cường giáp và suy tuyến thượng thận. Suy giáp gây ra trạng thái sốc tương tự như sốc thần kinh do rối loạn phản ứng của mạch và tim đối với catecholamine lưu hành trong máu. Cung lượng tim giảm do co bóp yếu và nhịp tim chậm. Cũng có thể có liên quan với một bệnh tim. Nhiễm độc giáp có thể gây suy tim cung lượng cao.

Suy tuyến thượng thận dẫn đến sốc do giảm thể tích máu, đáp ứng kém với catecholamine lưu hành trong máu và ngoại sinh. Suy tuyến thượng thận có thể có từ trước. Bệnh Addison hoặc suy thượng thận do tình trạng bệnh lý, chẳng hạn như nhiễm trùng toàn thân.

BẢNG 2.1 Đặc điểm tuần hoàn và chuyển hóa của sốc

	Giảm thể tích	Tim	Ngưng trệ	Phân bố
Cung lượng tim	Thấp	Thấp	Thấp	Cao
Sức cản của mạch	Cao	Cao	Cao	Thấp
Áp lực tĩnh mạch	Thấp	Cao	Cao	Thấp
Độ bão hòa oxy tĩnh mạch	Thấp	Thấp	Thấp	Cao
Base thâm hụt	Cao	Cao	Cao	Cao

Mức độ của sốc

Sốc còn bù

Khi sốc tiến triển, cơ thể phản ứng lại qua nội tiết và tuần hoàn giảm lưu lượng máu đến các cơ quan không cần thiết để đảm bảo tiền gánh và lưu lượng máu đến phổi và não. Trong sốc còn bù, đảm bảo duy trì thể tích máu trung tâm và bảo toàn lưu lượng máu đến thận, phổi và não. Ngoài việc nhịp tim nhanh và ngoại vi lạnh (co mạch, catecholamine lưu hành trong máu), có thể không có dấu hiệu lâm sàng nào khác thể hiện giảm thể tích tuần hoàn.

Tuy nhiên, trạng thái này chỉ được duy trì bằng việc giảm tưới máu đến da, cơ và đường tiêu hóa. Vì thế có sự nhiễm toan chuyển hóa, kích hoạt hệ thống thể dịch và tế bào trong các cơ quan không được cung cấp máu. Mặc dù về mặt lâm sàng bị ẩn đi, trạng thái này sẽ dẫn đến suy đa tạng và tử vong nếu kéo dài, do **hội chứng thiếu máu cục bộ - tái tưới máu**. Bệnh nhân bị giảm tưới máu thể ẩn (nhiễm toan chuyển hóa mặc dù lượng nước tiểu và các dấu hiệu sinh tồn bình thường) trong hơn 12 giờ có tỷ lệ tử vong, tỷ lệ nhiễm trùng và tỷ lệ suy đa tạng cao đáng kể (xem bên dưới, **Suy đa tạng**).

Mất bù

Việc mất thêm thể tích tuần hoàn sẽ làm quá tải các cơ chế bù trừ của cơ thể và dẫn đến tình trạng mất bù tiến triển ở thận, hô hấp và tim mạch. Nói chung, mất khoảng 15% thể tích tuần hoàn thì cơ thể có thể bù đắp. Huyết áp thường được duy trì tốt và chỉ giảm sau khi mất 30-40% thể tích tuần hoàn.

Sốc nhẹ

Ban đầu là nhịp tim nhanh, thở nhanh, lượng nước tiểu giảm nhẹ và bệnh nhân có thể có biểu hiện lo lắng nhẹ. Huyết áp được duy trì mặc dù có giảm áp lực mạch. Ngoại vi lạnh và nhiều mồ hôi với thời gian hồi máu mao mạch tuần kéo dài (ngoại trừ trong sốc phân bố của nhiễm khuẩn).

Sốc trung bình

Khi tình trạng sốc tiến triển, cơ chế bù trừ của thận không đủ, tưới máu thận giảm và lượng nước tiểu giảm xuống dưới 0,5 mL/kg/h. Có thêm nhịp tim nhanh, và bây giờ huyết áp bắt đầu giảm. Bệnh nhân buồn ngủ và lú lẫn nhẹ.

Sốc nặng

Trong tình trạng sốc nặng, có nhịp tim nhanh và hạ huyết áp. Lượng nước tiểu giảm xuống 0 và bệnh nhân hôn mê với tình trạng khó thở.

Những sai lầm

Các dấu hiệu điển hình được miêu tả (**Bảng 2.2**) không gặp ở mọi bệnh nhân. Điều quan trọng là nhận ra những hạn chế của khám lâm sàng và nhận biết bệnh nhân sốc mặc dù không có dấu hiệu điển hình.

HỒI MÁU MAO MẠCH

Hầu hết bệnh nhân trong tình trạng sốc giảm thể tích tuần hoàn có biểu hiện lạnh, nhợt nhạt, thời gian hồi máu mao mạch kéo dài. Tuy nhiên, thời gian hồi máu mao mạch trong thực tế khác nhau ở nhiều người nên nó không phải là dấu hiệu để xác định chính xác bệnh nhân có sốc hay không và những bệnh nhân có thời gian hồi máu mao mạch ngắn vẫn có thể ở giai đoạn đầu của sốc. Trong sốc phân bố (nhiễm trùng), các vùng ngoại vi sẽ ấm lên và quá trình hồi máu mao mạch sẽ diễn ra nhanh chóng, mặc dù sốc nặng.

NHỊP TIM NHANH

Nhịp tim nhanh có thể không phải lúc nào cũng đi kèm với sốc. Những bệnh nhân đang sử dụng betablockers hoặc những người đã cấy máy tạo nhịp tim không thể tạo nhịp tim nhanh. Nhịp tim 80 lần ở một thanh niên khỏe mạnh mà bình thường có nhịp tim 50 lần là rất bất thường. Hơn nữa, ở một số bệnh nhân trẻ bị vết thương hở, xuất huyết nơi có ít mô, có thể có nhịp chậm nghịch lý hơn là nhịp tim nhanh kèm theo trạng thái sốc.

BẢNG 2.2 Đặc điểm lâm sàng của sốc.

	Còn bù	Nhẹ	Trung bình	Nặng
Nhiễm acid lactic	+	++	++	+++
Lượng nước tiểu	Bình thường	Bình thường	Giảm	Vô niệu
Ý thức	Bình thường	Lo lắng nhẹ	Mệt mỏi	Hôn mê
Tần số hô hấp	Bình thường	Tăng	Tăng	Thở gấp
Tần số tim	Giảm nhẹ	Tăng	Tăng	Tăng
Huyết áp	Bình thường	Bình thường	Giảm nhẹ	Giảm nghiêm trọng

HUYẾT ÁP

Điều quan trọng là phải nhận biết rằng hạ huyết áp là một trong những dấu hiệu cuối cùng của sốc. Trẻ em và thanh niên khỏe mạnh có thể duy trì huyết áp đến giai đoạn cuối của sốc bằng cách tăng mạnh thể tích tâm thu và co mạch ngoại vi. Những bệnh nhân này có thể bị sốc nặng với huyết áp bình thường.

Bệnh nhân cao tuổi thường có huyết áp cao hơn so với huyết áp 'bình thường' của dân số chung nhưng lại là giảm thể tích và hạ huyết áp so với huyết áp bình thường của họ. Betablockers hoặc các loại thuốc khác có thể ngăn chặn phản ứng tăng nhịp tim. Việc chẩn đoán sốc có thể khó khăn trừ khi phải cảnh giác với những sai lầm này.

Hậu quả

Sốc không thể hồi phục

Bệnh nhân bị sốc nặng trong thời gian dài sẽ 'không thể hồi phục'. Tế bào chết đi từ khi thiếu máu cục bộ và cơ thể mất khả năng bù đắp. Suy tim xảy ra và mất khả năng đáp ứng với dịch bù và thuốc hỗ trợ co bóp. Ở ngoại vi, hệ thống mạch mất khả năng duy trì sức cản hệ thống và huyết áp tiếp tục hạ. Ngoại vi không còn đáp ứng với các loại thuốc vận mạch. Cái chết là kết quả tất yếu.

Giai đoạn này của sốc là hậu quả nghiêm trọng của sự phản ứng và hồi sức chậm trễ, không đầy đủ hoặc không thích hợp trong giai đoạn trước của sốc. Ngược lại, khi bệnh nhân ở giai đoạn muộn của sốc, và đáp ứng tối thiểu với các liệu pháp điều trị tối đa, điều quan trọng là phải nhận ra sự vô ích trong điều trị và tránh lãng phí nguồn lực quý giá.

Suy đa tạng

Khi các kỹ thuật hồi sức được cải thiện, càng có nhiều hơn bệnh nhân sống sót sau sốc. Can thiệp kịp thời và hạn chế thời gian sốc, bệnh nhân có thể nhanh chóng hồi phục, không biến chứng. Tuy nhiên, hậu quả của tình trạng thiếu máu cục bộ toàn thân kéo dài và tái tưới máu ở tổn thương gây tổn thương nội tạng và suy đa tạng.

Suy đa tạng được định nghĩa là hai hoặc nhiều hệ thống cơ quan bị tổn thương. Không có điều trị đặc hiệu cho suy đa tạng. Hỗ trợ các hệ thống cơ quan, bằng việc thông khí, hỗ trợ tuần hoàn và lọc máu/thâm phân máu cho tới khi phục hồi chức năng cơ quan. Suy đa tạng hiện có tỷ lệ tử vong là 60%; do đó, phòng ngừa là rất quan trọng bằng cách xác định tích cực sớm và đảo ngược tình trạng sốc.

HỒI SỨC

Các biện pháp hồi sức cấp cứu ngay lập tức cho bệnh nhân có biểu hiện sốc là đảm bảo đường thở thông thoáng và cung cấp đủ oxy. Khi 'đường thở' và 'hô hấp' được đảm bảo và kiểm soát, sẽ chuyển hướng chú ý đến hồi sức tim mạch.

Tiến hành hồi sức

Hồi sức không được trì hoãn để có thể chấm dứt tình trạng sốc. Tuy nhiên, thời gian và tính chất của hồi sức sẽ phụ thuộc vào loại sốc và thời gian cũng như mức độ nghiêm trọng. Khám lâm sàng nhanh chóng sẽ cung cấp đầy đủ thông tin để đưa ra quyết định thích hợp đầu tiên, ngay cả khi không xác định được nguồn chảy máu hoặc nhiễm trùng. Nếu có nghi ngờ ban đầu về nguyên nhân gây sốc, sẽ an toàn hơn nếu cho rằng nguyên nhân là do giảm thể tích tuần hoàn và bắt đầu hồi sức bằng truyền dịch, sau đó đánh giá đáp ứng.

Ở những bệnh nhân đang chảy máu nhiều (chấn thương lớn, phình vỡ động mạch chủ, xuất huyết tiêu hóa), điều trị truyền dịch nhiều mà không kiểm soát được vị trí xuất huyết sẽ phản tác dụng. Tăng huyết áp chỉ làm tăng chảy máu tại chỗ trong khi truyền dịch làm bệnh nhân lạnh và làm loãng các yếu tố đông máu có sẵn. Do đó không nên trì hoãn việc kiểm soát xuất huyết trong phẫu thuật mà tiến hành hồi sức song song với phẫu thuật.

Ngược lại, một bệnh nhân bị tắc ruột và sốc giảm thể tích phải được hồi sức đầy đủ trước khi tiến hành phẫu thuật, nếu không, chấn thương phẫu thuật và giảm thể tích tuần hoàn gây ra trong quá trình phẫu thuật sẽ làm trầm trọng thêm tình trạng viêm, làm tăng tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng của tổn thương nội tạng.

Liệu pháp truyền dịch

Trong tất cả các trường hợp sốc, bất kể loại nào, tình trạng giảm thể tích máu và giảm tiền gánh phải được giải quyết trước khi tiến hành các bước khác. Việc sử dụng các chất tạo co bóp hoặc điều nhịp với một trái tim không đủ máu sẽ làm cơ tim suy kiệt nhanh chóng và cạn kiệt nguồn dự trữ oxy, giảm đáng kể sự đổ đầy máu tâm trương do đó giảm tưới máu mạch vành. Bệnh nhân sẽ bước vào giai đoạn sốc không hồi phục được vì cơ tim thiếu máu cục bộ dần dần và không đáp ứng với nỗ lực hồi sức.

Do đó, đầu tiên là phải truyền dịch thông qua tĩnh mạch. Truyền dịch tĩnh mạch qua ống thông ngắn, rộng cho phép truyền nhanh chất lỏng khi cần thiết. Các đường dài, hẹp, chẳng hạn như truyền tĩnh mạch trung tâm, có thể có sức cản quá cao để truyền nhanh nên thích hợp để theo dõi hơn là dùng liệu pháp bù dịch.

Các loại dịch truyền

Vẫn có nhiều tranh luận về dịch truyền nào là tốt nhất trong xử trí sốc. Không có loại dịch truyền nào là tuyệt đối, và quan trọng hơn là phải hiểu cách thức và thời điểm sử dụng nó. Trong hầu hết các nghiên cứu về hồi sức chống sốc

Bảng tổng kết 2.2

Ảnh hưởng của suy đa tạng

- Phổi: Hội chứng suy hô hấp cấp tính
- Thận: Suy thận cấp tính
- Đông máu: Rối loạn đông máu
- Tuần hoàn: Suy tuần hoàn

there is no overt difference in response or outcome between crystalloid solutions (normal saline, Hartmann's solution, Ringer's lactate) or colloids (albumin or commercially available products). Furthermore, there is less volume benefit to the administration of colloids than had previously been thought, with only 1.3 times more crystalloid than colloid administered in blinded trials. On balance, there is little evidence to support the administration of colloids, which are more expensive and have worse side-effect profiles.

Most importantly, the oxygen carrying capacity of crystalloids and colloids is zero. If blood is being lost, the ideal replacement fluid is blood, although crystalloid therapy may be required while awaiting blood products.

Hypotonic solutions (dextrose etc.) are poor volume expanders and should not be used in the treatment of shock unless the deficit is free water loss (e.g. diabetes insipidus) or patients are sodium overloaded (e.g. cirrhosis).

Dynamic fluid response

The shock status can be determined dynamically by the cardiovascular response to the rapid administration of a fluid bolus. In total, 250–500 mL of fluid is rapidly given (over 5–10 minutes) and the cardiovascular responses in terms of heart rate, blood pressure and central venous pressure are observed. Patients can be divided into 'responders', 'transient responders' and 'non-responders'.

Responders have an improvement in their cardiovascular status that is sustained. These patients are not actively losing fluid but require filling to a normal volume status.

Transient responders have an improvement, but this then reverts to the previous state over the next 10–20 minutes. These patients have moderate ongoing fluid losses (either overt haemorrhage or further fluid shifts reducing intravascular volume).

Non-responders are severely volume depleted and are likely to have major ongoing loss of intravascular volume, usually through persistent uncontrolled haemorrhage.

Vasopressor and inotropic support

Vasopressor or inotropic therapy is not indicated as first-line therapy in hypovolaemia. As discussed above, administration of these agents in the absence of adequate preload rapidly leads to decreased coronary perfusion and depletion of myocardial oxygen reserves.

Vasopressor agents (phenylephrine, noradrenaline) are indicated in distributive shock states (sepsis, neurogenic shock) where there is peripheral vasodilatation, and a low systemic vascular resistance, leading to hypotension despite a high cardiac output. Where the vasodilatation is resistant to catecholamines (e.g. absolute or relative steroid deficiency) vasopressin may be used as an alternative vasopressor.

In cardiogenic shock, or where myocardial depression has complicated a shock state (e.g. severe septic shock with low cardiac output), inotropic therapy may be required to increase

cardiac output and therefore oxygen delivery. The inodilator dobutamine is the agent of choice.

Monitoring

The **minimum** standard for monitoring of the patient in shock is continuous heart rate and oxygen saturation monitoring, frequent non-invasive blood pressure monitoring and hourly urine output measurements. Most patients will need more aggressive invasive monitoring, including central venous pressure and invasive blood pressure monitoring.

Summary box 2.3

Monitoring for patients in shock

Minimum

- ECG
- Pulse oximetry
- Blood pressure
- Urine output

Additional modalities

- Central venous pressure
- Invasive blood pressure
- Cardiac output
- Base deficit and serum lactate

Cardiovascular

Cardiovascular monitoring at minimum should include continuous heart rate (ECG), oxygen saturation and pulse waveform and non-invasive blood pressure. Patients whose state of shock is not rapidly corrected with a small amount of fluid should have central venous pressure monitoring and continuous blood pressure monitoring through an arterial line.

CENTRAL VENOUS PRESSURE

There is no 'normal' central venous pressure (CVP) for a shocked patient, and reliance cannot be placed on an individual pressure measurement to assess volume status. Some patients may require a CVP of 5 cmH₂O, whereas some may require a CVP of 15 cmH₂O or higher. Further, ventricular compliance can change from minute to minute in the shocked state, and CVP is a poor reflection of end diastolic volume (preload).

CVP measurements should be assessed dynamically as response to a fluid challenge (see above). A fluid bolus (250–500 mL) is infused rapidly over 5–10 minutes.

The normal CVP response is a rise of 2–5 cmH₂O which gradually drifts back to the original level over 10–20 minutes. Patients with no change in their CVP are empty and require further fluid resuscitation. Patients with a large, sustained rise in CVP have high preload and an element of cardiac insufficiency or volume overload.

Alexis Frank Hartmann, 1898–1964, paediatrician, St Louis, MO, USA, described the solution; should not be confused with the name of Henri Albert Charles Antoine Ringer, French surgeon, who described the operation that goes by his name.

Sidney Ringer, 1835–1910, Professor of Clinical Medicine, University College Hospital, London, UK.

CARDIAC OUTPUT

Cardiac output monitoring allows assessment of not only the cardiac output but also the systemic vascular resistance and, depending on the technique used, end diastolic volume (preload) and blood volume. Use of invasive cardiac monitoring with pulmonary artery catheters is becoming less frequent as new non-invasive monitoring techniques, such as Doppler ultrasound, pulse waveform analysis and indicator dilution methods, provide similar information without many of the drawbacks of more invasive techniques.

Measurement of cardiac output, systemic vascular resistance and preload can help distinguish the types of shock present (hypovolaemia, distributive, cardiogenic), especially when they coexist. The information provided guides fluid and vasopressor therapy by providing real-time monitoring of the cardiovascular response.

Measurement of cardiac output is desirable in patients who do not respond as expected to first-line therapy, or who have evidence of cardiogenic shock or myocardial dysfunction. Early consideration should be given to instituting cardiac output monitoring for patients who require vasopressor or inotropic support.

Systemic and organ perfusion

Ultimately, the goal of treatment is to restore cellular and organ perfusion. Ideally, therefore, monitoring of organ perfusion should guide the management of shock. The best measure of organ perfusion and the best monitor of the adequacy of shock therapy remains the urine output. However, this is an hourly measure and does not give a minute-to-minute view of the shocked state. The level of consciousness is an important marker of cerebral perfusion, but brain perfusion is maintained until the very late stages of shock, and hence is a poor marker of adequacy of resuscitation (Table 2.3).

Currently, the only clinical indicators of perfusion of the gastrointestinal tract and muscular beds are the global measures of lactic acidosis (lactate and base deficit) and the mixed venous oxygen saturation.

BASE DEFICIT AND LACTATE

Lactic acid is generated by cells undergoing anaerobic respiration. The degree of lactic acidosis, as measured by serum lactate level and/or the base deficit, is sensitive for both diagnosis of shock and monitoring the response to therapy. Patients with a base deficit over 6 mmol/L have a much higher morbidity and mortality than those with no metabolic acidosis. Furthermore, the length of time in shock with an increased base deficit is important, even if all other vital signs have returned to normal (see occult hypoperfusion below under **End points of resuscitation**).

These parameters are measured from arterial blood gas analyses, and therefore the frequency of measurements is limited and they do not provide minute-to-minute data on systemic perfusion or the response to therapy. Nevertheless, the base deficit and/or lactate should be measured routinely in these patients until they have returned to normal levels.

MIXED VENOUS OXYGEN SATURATION

The percentage saturation of oxygen returning to the heart from the body is a measure of the oxygen delivery and extraction by the tissues. Accurate measurement is via analysis of blood drawn from a long central line placed in the right atrium. Estimations can be made from blood drawn from lines in the superior vena cava, but these values will be slightly higher than those of a mixed venous sample (as there is relatively more oxygen extraction from the lower half of the body). Normal mixed venous oxygen saturation levels are 50–70%. Levels below 50% indicate inadequate oxygen delivery and increased oxygen extraction by the cells. This is consistent with hypovolaemic or cardiogenic shock.

High mixed venous saturations (>70%) are seen in sepsis and some other forms of distributive shock. In sepsis, there is disordered utilisation of oxygen at the cellular level, and arteriovenous shunting of blood at the microvascular level. Therefore, less oxygen is presented to the cells, and those cells cannot utilise what little oxygen is presented. Thus, venous blood has a higher oxygen concentration than normal.

TABLE 2.3 Monitors for organ/systemic perfusion.

	Clinical	Investigational
Systemic perfusion		Base deficit
		Lactate
		Mixed venous oxygen saturation
Organ perfusion		
Muscle	–	Near-infrared spectroscopy
		Tissue oxygen electrode
Gut	–	Sublingual capnometry
		Gut mucosal pH
		Laser Doppler flowmetry
Kidney	Urine output	–
Brain	Conscious level	Tissue oxygen electrode
		Near-infrared spectroscopy

Concealed haemorrhage is contained within the body cavity and must be suspected, actively investigated and controlled. In

trauma, haemorrhage may be concealed within the chest, abdomen, pelvis, retroperitoneum or in the limbs with contained vascular injury or associated with long-bone fractures. Examples of non-traumatic concealed haemorrhage include occult gastrointestinal bleeding or ruptured aortic aneurysm.

Primary, reactionary and secondary haemorrhage

Primary haemorrhage is haemorrhage occurring immediately due to an injury (or surgery). Reactionary haemorrhage is delayed haemorrhage (within 24 hours) and is usually due to dislodgement of a clot by resuscitation, normalisation of blood pressure and vasodilatation. Reactionary haemorrhage may also be due to technical failure, such as slippage of a ligature.

Secondary haemorrhage is due to sloughing of the wall of a vessel. It usually occurs 7–14 days after injury and is precipitated by factors such as infection, pressure necrosis (such as from a drain) or malignancy.

Surgical and non-surgical haemorrhage

Surgical haemorrhage is due to a direct injury and is amenable to surgical control (or other techniques such as angioembolisation). Non-surgical haemorrhage is the general ooze from all raw surfaces due to coagulopathy and cannot be stopped by surgical means (except packing). Treatment requires correction of the coagulation abnormalities.

Degree and classification

The adult human has approximately 5 litres of blood (70 mL/kg children and adults, 80 mL/kg neonates). Estimation of the amount of blood that has been lost is difficult, inaccurate and usually underestimates the actual value.

External haemorrhage is obvious, but it may be difficult to estimate the actual volume lost. In the operating room, blood collected in suction apparatus can be measured and swabs soaked in blood weighed.

The haemoglobin level is a poor indicator of the degree of haemorrhage because it represents a concentration and not an absolute amount. In the early stages of rapid haemorrhage, the haemoglobin concentration is unchanged (as whole blood is lost). Later, as fluid shifts from the intracellular and interstitial spaces into the vascular compartment, the haemoglobin and haematocrit levels will fall.

The amount of haemorrhage can be classified into classes 1–4 based on the estimated blood loss required to produce certain physiological compensatory changes (*Table 2.4*). Although conceptually useful, there is variation across ages (the young compensate well, the old very poorly), variation

among individuals (e.g. athletes versus the obese) and variation due to confounding factors (e.g. concomitant medications, pain).

Treatment should therefore be based upon the degree of hypovolaemic shock according to vital signs, preload assessment, base deficit and, most importantly, the dynamic response to fluid therapy. Patients who are ‘non-responders’ or ‘transient responders’ are still bleeding and must have the site of haemorrhage identified and controlled.

Management

Identify haemorrhage

External haemorrhage may be obvious, but the diagnosis of concealed haemorrhage may be more difficult. Any shock should be assumed to be hypovolaemic until proven otherwise and, similarly, hypovolaemia should be assumed to be due to haemorrhage until this has been excluded.

Immediate resuscitative manoeuvres

Direct pressure should be placed over the site of external haemorrhage. Airway and breathing should be assessed and controlled as necessary. Large-bore intravenous access should be instituted and blood drawn for cross-matching (see **Cross-matching** below). Emergency blood should be requested if the degree of shock and ongoing haemorrhage warrants this.

Identify the site of haemorrhage

Once haemorrhage has been considered, the site of haemorrhage must be rapidly identified. Note this is not to identify the exact location definitively, but rather to define the next step in haemorrhage control (operation, angioembolisation, endoscopic control).

Clues may be in the history (previous episodes, known aneurysm, non-steroidal therapy for gastrointestinal [GI] bleeding) or examination (nature of blood – fresh, melaena; abdominal tenderness, etc.). For shocked trauma patients, the external signs of injury may suggest internal haemorrhage, but haemorrhage into a body cavity (thorax, abdomen) must be excluded with rapid investigations (chest and pelvis x-ray, abdominal ultrasound or diagnostic peritoneal aspiration).

Investigations for blood loss must be appropriate to the patient’s physiological condition. Rapid bedside tests are more appropriate for profound shock and exsanguinating haemorrhage than investigations such as computed tomography (CT) which take time. Patients who are not actively bleeding can have a more methodical, definitive work-up.

Haemorrhage control

The bleeding, shocked patient must be moved rapidly to a place of haemorrhage control. This will usually be in the operating room but may be the angiography or endoscopy suite. These patients require surgical and anaesthetic support and full monitoring and equipment must be available.

Haemorrhage control must be achieved rapidly to prevent the patient entering the triad of coagulopathy–acidosis–hypothermia and physiological exhaustion. There should be no unnecessary investigations or procedures prior to haemorrhage

TABLE 2.4 Traditional classification of haemorrhagic shock.

	Class			
	1	2	3	4
Blood volume lost as percentage of total	<15%	15–30%	30–40%	>40%

control to minimise the duration and severity of shock. This includes prolonged attempts to volume resuscitate the patient prior to surgery, which will result in further hypothermia and clotting factor dilution until the bleeding is stopped. Attention should be paid to correction of coagulopathy with blood component therapy to aid surgical haemorrhage control.

Surgical intervention may need to be limited to the minimum necessary to stop bleeding and control sepsis. More definitive repairs can be delayed until the patient is haemodynamically stable and physiologically capable of sustaining the procedure. This concept of tailoring the operation to match the patient's physiology and staged procedures to prevent physiological exhaustion is called 'damage control surgery' – a term borrowed from the military which ensures continued functioning of a damaged ship above conducting complete repairs which would prevent rapid return to battle.

Once haemorrhage is controlled, patients should be aggressively resuscitated, warmed and coagulopathy corrected. Attention should be paid to fluid responsiveness and the end points of resuscitation to ensure that patients are fully resuscitated and to reduce the incidence and severity of organ failure.

Summary box 2.4

Damage control surgery

- Arrest haemorrhage
- Control sepsis
- Protect from further injury
- Nothing else

Damage control resuscitation

These concepts have been combined into a new paradigm for the management of trauma patients with active haemorrhage called damage control resuscitation (DCR). The four central strategies of DCR are:

- 1 Anticipate and treat acute traumatic coagulopathy.
- 2 Permissive hypotension until haemorrhage control.
- 3 Limit crystalloid and colloid infusion to avoid dilutional coagulopathy.
- 4 Damage control surgery to control haemorrhage and preserve physiology.

Damage control resuscitation strategies have been shown to reduce mortality and morbidity in patients with exsanguinating trauma and may be applicable in other forms of acute haemorrhage.

TRANSFUSION

The transfusion of blood and blood products has become commonplace since the first successful transfusion in 1818. Although the incidence of severe transfusion reactions and

infections is now very low, in recent years it has become apparent that there is an immunological price to be paid from the transfusion of heterologous blood, leading to increased morbidity and decreased survival in certain population groups (trauma, malignancy). Supplies are also limited, and therefore the use of blood and blood products must always be judicious and justifiable for clinical need ([Table 2.5](#)).

TABLE 2.5 History of blood transfusion.

1492	Pope Innocent VIII suffers a stroke and receives a blood transfusion from three 10-year-old boys (paid a ducat each). All three boys died, as did the pope later that year
1665	Richard Lower in Oxford conducts the first successful canine transfusions
1667	Jean-Baptiste Denis reports successful sheep–human transfusions
1678	Animal–human transfusions are banned in France because of the poor results
1818	James Blundell performs the first successful documented human transfusion in a woman suffering post-partum haemorrhage. She received blood from her husband and survived
1901	Karl Landsteiner discovers the ABO system
1914	The Belgian physician Albert Hustin performed the first non-direct transfusion, using sodium citrate as an anticoagulant
1926	The British Red Cross instituted the first blood transfusion service in the world
1939	The Rhesus system was identified and recognised as the major cause of transfusion reactions

Blood and blood products

Blood is collected from donors who have been previously screened before donating, to exclude any donor whose blood may have the potential to harm the patient, or to prevent possible harm that donating a unit of blood may have on the donor. In the UK, up to 450 mL of blood is drawn, a maximum of three times each year. Each unit is tested for evidence of hepatitis B, hepatitis C, HIV-1, HIV-2 and syphilis. Donations are leukodepleted as a precaution against variant Creutzfeldt–Jakob disease (this may also reduce the immunogenicity of the transfusion). The ABO and rhesus D blood groups are determined, as well as the presence of irregular red cell antibodies. The blood is then processed into subcomponents.

Whole blood

Whole blood is now rarely available in civilian practice because it has been seen as an inefficient use of the limited resource. However, whole blood transfusion has significant advantages over packed cells as it is coagulation factor rich and, if fresh, more metabolically active than stored blood.

Hans Gerhard Creutzfeldt, 1885–1946, neurologist, Kiel, Germany.

Alfons Maria Jakob, 1884–1931, neurologist, Hamburg, Germany.

Karl Landsteiner, 1868–1943, Professor of Pathological Anatomy, University of Vienna, Austria. In 1909 he classified the human blood groups into A, B, AB and O. For this he was awarded the Nobel Prize for Physiology or Medicine in 1930.

Packed red cells

Packed red blood cells are spun-down and concentrated packs of red blood cells. Each unit is approximately 330 mL and has a haematocrit of 50–70%. Packed cells are stored in a SAG-M solution (saline–adenine–glucose–mannitol) to increase shelf life to 5 weeks at 2–6°C. (Older storage regimes included storage in CPD: citrate–phosphate–dextrose solutions, which have a shelf life of 2–3 weeks.)

Fresh-frozen plasma

Fresh-frozen plasma (FFP) is rich in coagulation factors and is removed from fresh blood and stored at –40 to –50°C with a 2-year shelf life. It is the first-line therapy in the treatment of coagulopathic haemorrhage (see below under **Management of coagulopathy**). Rhesus D-positive FFP may be given to a rhesus D-negative woman although it is possible for seroconversion to occur with large volumes owing to the presence of red cell fragments, and Rh-D immunisation should be considered.

Cryoprecipitate

Cryoprecipitate is a supernatant precipitate of FFP and is rich in factor VIII and fibrinogen. It is stored at –30°C with a 2-year shelf life. It is given in low fibrinogen states or factor VIII deficiency.

Platelets

Platelets are supplied as a pooled platelet concentrate and contain about $250 \times 10^9/L$. Platelets are stored on a special agitator at 20–24°C and have a shelf life of only 5 days. Platelet transfusions are given to patients with thrombocytopenia or with platelet dysfunction who are bleeding or undergoing surgery.

Patients are increasingly presenting on antiplatelet therapy such as aspirin or clopidogrel for reduction of cardiovascular risk. Aspirin therapy rarely poses a problem but control of haemorrhage on the more potent platelet inhibitors can be extremely difficult. Patients on clopidogrel who are actively bleeding and undergoing major surgery may require almost continuous infusion of platelets during the course of the procedure. Arginine vasopressin or its analogues (DDAVP) have also been used in this patient group, although with limited success.

Prothrombin complex concentrates

Prothrombin complex concentrates (PCC) are highly purified concentrates prepared from pooled plasma. They contain factors II, IX and X. Factor VII may be included or produced separately. It is indicated for the emergency reversal of anti-coagulant (warfarin) therapy in uncontrolled haemorrhage.

Autologous blood

It is possible for patients undergoing elective surgery to predonate their own blood up to 3 weeks before surgery for retransfusion during the operation. Similarly, during surgery blood can be collected in a cell-saver which washes and collects red blood cells which can then be returned to the patient.

Indications for blood transfusion

Blood transfusions should be avoided if possible, and many previous uses of blood and blood products are now no longer considered appropriate. The indications for blood transfusion are as follows:

- Acute blood loss, to replace circulating volume and maintain oxygen delivery;
- Perioperative anaemia, to ensure adequate oxygen delivery during the perioperative phase;
- Symptomatic chronic anaemia, without haemorrhage or impending surgery.

Transfusion trigger

Historically, patients were transfused to achieve a haemoglobin >10 g/dL. This has now been shown not only to be unnecessary but also to be associated with an increased morbidity and mortality compared with lower target values. A haemoglobin level of 6 g/dL is acceptable in patients who are not actively bleeding, not about to undergo major surgery and are not symptomatic. There is some controversy as to the optimal haemoglobin level in some patient groups, such as those with cardiovascular disease, sepsis and traumatic brain injury. Although, conceptually, a higher haemoglobin level improves oxygen delivery, there is little clinical evidence at this stage to support higher levels in these groups ([Table 2.6](#)).

TABLE 2.6 Perioperative red blood cell transfusion criteria.

Haemoglobin level (g/dL)	Indications
<6	Probably will benefit from transfusion
6–8	Transfusion unlikely to be of benefit in the absence of bleeding or impending surgery
>8	No indication for transfusion in the absence of other risk factors

Blood groups and cross-matching

Human red cells have on their cell surface many different antigens. Two groups of antigens are of major importance in surgical practice – the ABO and rhesus systems.

ABO system

These proteins are strongly antigenic and are associated with naturally occurring antibodies in the serum. The system consists of three allelic genes – A, B and O – which control synthesis of enzymes that add carbohydrate residues to cell surface glycoproteins. A and B genes add specific residues while the O gene is an amorph and does not transform the glycoprotein. The system allows for six possible genotypes although there are only four phenotypes. Naturally occurring antibodies are found in the serum of those lacking the corresponding antigen ([Table 2.7](#)).

Blood group O is the universal donor type as it contains no antigens to provoke a reaction. Conversely, group AB individuals are ‘universal recipients’ and can receive any ABO blood type because they have no circulating antibodies.

TABLE 2.7 ABO blood group system.

Phenotype	Genotype	Antigens	Antibodies	Frequency (%)
O	OO	O	Anti-A, anti-B	46
A	AA or AO	A	Anti-B	42
B	BB or BO	B	Anti-A	9
AB	AB	AB	None	3

Rhesus system

The rhesus D (Rh(D)) antigen is strongly antigenic and is present in approximately 85% of the population in the UK. Antibodies to the D antigen are not naturally present in the serum of the remaining 15% of individuals, but their formation may be stimulated by the transfusion of Rh-positive red cells, or acquired during delivery of a Rh(D)-positive baby.

Acquired antibodies are capable, during pregnancy, of crossing the placenta and, if present in a Rh(D)-negative mother, may cause severe haemolytic anaemia and even death (hydrops fetalis) in a Rh(D)-positive fetus *in utero*. The other minor blood group antigens may be associated with naturally occurring antibodies, or may stimulate the formation of antibodies on relatively rare occasions.

Transfusion reactions

If antibodies present in the recipient's serum are incompatible with the donor's cells, a transfusion reaction will result. This usually takes the form of an acute haemolytic reaction. Severe immune-related transfusion reactions due to ABO incompatibility result in potentially fatal complement-mediated intravascular haemolysis and multiple organ failure. Transfusion reactions from other antigen systems are usually milder and self-limiting.

Febrile transfusion reactions are non-haemolytic and are usually caused by a graft-versus-host response from leukocytes in transfused components. Such reactions are associated with fever, chills or rigors. The blood transfusion should be stopped immediately. This form of transfusion reaction is rare with leukodepleted blood.

Cross-matching

To prevent transfusion reactions, all transfusions are preceded by ABO and rhesus typing of both donor and recipient blood to ensure compatibility. The recipient's serum is then mixed with the donor's cells to confirm ABO compatibility and to test for rhesus and any other blood group antigen-antibody reaction.

Full cross-matching of blood may take up to 45 minutes in most laboratories. In more urgent situations, 'type specific' blood is provided which is only ABO/rhesus matched and can be issued within 10–15 minutes. Where blood must be given emergently, group O (universal donor) blood is given (O– to females, O+ to males).

When blood transfusion is prescribed and blood is administered, it is essential that the correct patient receives the correct transfusion. Two healthcare personnel should check the

patient details against the prescription and the label of the donor blood. In addition, the donor blood serial number should also be checked against the issue slip for that patient. Provided these principles are strictly adhered to the number of severe and fatal ABO incompatibility reactions can be minimised.

Complications of blood transfusion

Complications from blood transfusion can be categorised as those arising from a single transfusion and those related to massive transfusion.

Complications from a single transfusion

Complications from a single transfusion include:

- incompatibility haemolytic transfusion reaction;
- febrile transfusion reaction;
- allergic reaction;
- infection:
 - bacterial infection (usually due to faulty storage);
 - hepatitis;
 - HIV;
 - malaria;
- air embolism;
- thrombophlebitis;
- transfusion-related acute lung injury (usually from FFP).

Complications from massive transfusion

Complications from massive transfusion include:

- coagulopathy;
- hypocalcaemia;
- hyperkalaemia;
- hypokalaemia;
- hypothermia.

In addition, patients who receive repeated transfusions over long periods of time (e.g. patients with thalassaemia) may develop iron overload. (Each transfused unit of red blood cells contains approximately 250 mg of elemental iron.)

Management of coagulopathy

Correction of coagulopathy is not necessary if there is no active bleeding and haemorrhage is not anticipated (not due for surgery). However, coagulopathy following or during massive transfusion should be anticipated and managed aggressively. Prevention of dilutional coagulopathy is central to the damage control resuscitation of patients who are actively bleeding.

This is the prime reason for delivering balanced transfusion regimes matching red blood cell packs with plasma and platelets. Based on moderate evidence, when red cells are transfused for active haemorrhage, it is best to match each red cell unit with one unit of FFP and one of platelets (1:1:1). This will reduce the incidence and severity of subsequent dilutional coagulopathy. Crystalloids and colloids should be avoided for the same reason.

The balanced transfusion approach cannot, however, correct coagulopathy. Therefore, coagulation should be monitored routinely, either with point-of-care testing (thromboelastometry) or with laboratory tests (fibrinogen, clotting times). Underlying coagulopathies should be treated in addition to the administration of 1:1:1 balanced transfusions.

There are pharmacological adjuncts to blood component therapy. The antifibrinolytic tranexamic acid is the most commonly administered. It is usually administered empirically to bleeding patients because effective point-of-care tests of fibrinolysis are not yet routinely available. There is little evidence to support the use of other coagulation factor concentrates at this time.

Blood substitutes

Blood substitutes are an attractive alternative to the costly process of donating, checking, storing and administering blood, especially given the immunogenic and potential infectious complications associated with transfusion.

There are several oxygen-carrying blood substitutes under investigation in experimental animal or early clinical trials.

Blood substitutes are either biomimetic or abiotic. Biomimetic substitutes mimic the standard oxygen-carrying capacity of the blood and are haemoglobin based. Abiotic substitutes are synthetic oxygen carriers and are currently primarily perfluorocarbon based.

Haemoglobin is seen as the obvious candidate for developing an effective blood substitute. Various engineered molecules are under clinical trials, and are based on human, bovine or recombinant technologies. Second-generation perfluorocarbon emulsions are also showing potential in clinical trials.

FURTHER READING

- Duchesne JC, McSwain NE Jr, Cotton BA *et al*. Damage control resuscitation: the new face of damage control. *J Trauma* 2010; **69**: 976–90.
- Glen J, Constanti M, Brohi K; Guideline Development Group. Assessment and initial management of major trauma: summary of NICE guidance. *BMJ* 2016; **353**: i3051.
- Harris T, Thomas GO, Brohi K. Early fluid resuscitation in severe trauma. *BMJ* 2012; **345**: e5752.
- Nguyen HB, Jaehne AK, Jayaprakash N *et al*. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE. *Crit Care* 2016; **20**(1): 160.
- Pearse RM, Ackland GL. Perioperative fluid therapy. *BMJ* 2012; **344**: e2865.
- Rossaint R, Bouillon B, Cerny V *et al*. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* 2016; **20**: 100.
- Sihler KC, Nathans AB. Management of severe sepsis in the surgical patient. *Surg Clin N Am* 2006; **86**: 1457–81.