

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

Paradigmas en el manejo del paciente con trauma musculoesquelético severo, un análisis desde la perspectiva de la medicina biomolecular aplicada a estrategias de manejo clínico.

Trabajo Final de Graduación Sometido a la Consideración del Programa de Estudios de Posgrado en la Especialidad de Ortopedia y Traumatología para optar por el Grado de Especialista Médico.

Sustentante: Dr. Álvaro Cordero Herrera
Tutor: Dr. Javier Sevilla Calvo

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio
San José, Costa Rica
2019

Dedicatoria

A mi familia y amigos...

Por haber sido un pilar fundamental durante los años de estudio, por demostrar siempre la forma adecuada de enfrentar las adversidades, y acompañarme en este proceso de formación académica.

Agradecimiento

A Dios por permitirme lograr un objetivo más en mi carrera profesional, por guiar cada uno de mis pasos.

A mis maestros que durante estos años de formación han dedicado su tiempo para compartir su conocimiento académico y han dirigido mi formación profesional.

Al Dr. Javier Sevilla Calvo y al Dr. Vladimir Badilla Vargas quienes aportaron su enorme conocimiento para la realización de esta tesis.

A los doctores Díaz y Arguedas, como los lectores de este trabajo y verdaderos amigos cuando he necesitado una guía o un apoyo.

Hoja de Aprobación

“Este trabajo final de graduación fue aceptado por el comité de la Especialidad en Ortopedia y traumatología del posgrado en Especialidades médicas de la universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de especialista en Ortopedia y traumatología”.

Doctor Alvaro Morales Ramírez
Decano o Representante del Decano del Sistema de Estudios de Posgrado

Doctor Javier Sevilla Calvo
Profesor Guía

Doctor Mauricio Díaz Acosta
Lector

Doctor Fabricio Arguedas Monge
Lector

Doctor Luis Diego Rodríguez Carrillo
Coordinador de la especialidad

Doctor Alvaro Cordero Herrera
Sustentante

Índice de Contenidos

Dedicatoria.....	ii
Agradecimiento.....	iii
Hoja de Aprobación.....	iv
Resumen.....	vii
Abstract.....	ix
Objetivo General.....	1
Objetivos Específicos	1
Justificación	2
Definición	3
Clasificaciones de trauma	7
Escala abreviada de lesiones	7
Escala de coma Glasgow.....	8
Escala de Severidad de la lesión.....	8
Nueva escala de severidad de lesiones	9
Escala de valoración del trauma / Escala de valoración del trauma revisada	9
Fisiopatología del trauma.....	10
Embolia de grasa y embolia pulmonar	11
Variables de la función cardio-pulmonar	11
Coagulación.....	12
Citoquinas pro y antiinflamatorias	12
Hipoinflamación.....	13
Reacción de fase aguda	17
Reclutamiento de Leucocitos	18
Proteasas, estrés oxidativo y permeabilidad capilar	19
Isquemia y lesión por reperfusión	20

Reacción neuroendocrina y alteraciones metabólicas	21
Condiciones patológicas asociadas al trauma.....	23
Fallo Multiorgánico	23
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	26
Síndrome de distress respiratorio agudo.....	27
Teoría del segundo golpe.....	28
Trauma musculoesquelético asociado a lesiones en tórax	30
Trauma musculoesquelético severo asociado a lesiones del sistema nervioso central	31
Estrategias terapéuticas para el manejo de pacientes con trauma severo	33
Cirugía de control de daños.....	35
Evaluación del paciente con trauma severo.....	36
Criterios para determinar la condición clínica de los pacientes con múltiples traumas y determinar el manejo terapéutico a seguir.....	37
Prioridades quirúrgicas.....	37
Marcadores predictores de respuesta inmune y sepsis en pacientes politraumatizados	38
Marcadores que predicen sepsis, con nivel de evidencia fuerte	39
Marcadores predictores de sepsis con nivel de evidencia moderado	40
Marcadores predictores de sepsis con nivel de evidencia limitado	41
Marcadores predictores de sepsis con nivel de evidencia bajo	43
Marcadores de respuesta inmune.....	43
Bases clínicas para la estabilización quirúrgica.....	45
Enclavado intramedular rimado y la respuesta inmunoinflamatoria.....	47
Futuro terapéutico y variación genética.....	48
Conclusiones.....	53
Bibliografía	71

Resumen

De acuerdo con el reporte de la OMS el trauma es una de las mayores causas de muerte a nivel mundial, y Costa Rica no es la excepción a lo establecido.¹⁵⁴

A pesar del desarrollo y mejoras en la seguridad vial, ocupacional, en general, el avance en cuanto al manejo pre- e intrahospitalario, en los traumas severos ocupan la primera causa de muerte en adultos menores de 40 años.

Las muertes tempranas e inmediatas al trauma son determinadas por la severidad del trauma de cerebro, shock hemorrágico, y traumas penetrantes, siendo los primeros los causantes principales.
2,69,138,168,178,192,198,201,222

La mortalidad tardía está causada en su mayoría por lesiones cerebrales moderadas y principalmente por el fallo del sistema de defensa del huésped.^{2, 69,178,192,198,222}

El trauma directo o indirecto, fuerzas mecánicas, inducen en el paciente lesiones de órganos y sistemas, lesión de tejidos blandos y fracturas. Este primer impacto representa orgánicamente daño al tejido blando, contusiones, laceraciones, hipoxia, hipotensión y determina la reacción del sistema de respuesta del huésped, esto con el fin de preservar la integridad del sistema inmune y estimular los sistemas reparativos en el organismo.¹⁸⁸ Esta respuesta inflamatoria fue definida en 1991 como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).¹⁹ El cual se caracteriza por la producción y liberación de diferentes mediadores, citoquinas pro-inflamatorias, factores del complemento, proteínas de contacto, sistemas de la coagulación, proteínas de fase aguda, mediadores neuroendocrinos, en el tejido lesionado.

Adicionalmente, esta cascada de eventos inflamatorios sistémicos se ve incrementada por un segundo impacto, caracterizado en muchas ocasiones por isquemia con posterior síndrome de reperfusión, eventos quirúrgicos adversos e infecciones, lo que conlleva a una segunda noxa para el paciente, y que en algunos casos genera incluso mayor daño que el mismo trauma inicial.^{186,188}

En algunos ensayos clínicos y modelos en animales se ha demostrado que el funcionamiento de estos sistemas de respuesta de manera paralela genera efectos autodestructivos de las células inmunocompetentes.^{18,97,99,130,223}

Cualquier tipo de desbalance entre estas repuestas fisiológicas, generan la sobre liberación de mediadores pro- antiinflamatorios, que al parecer son responsables de la disfunción orgánica y incrementan la susceptibilidad a infecciones y sepsis.^{18,125, 127,173}

Finalmente el daño endotelial, el acúmulo de leucocitos, la coagulación intravascular diseminada y la disfunción microcirculatoria llevan a un proceso de necrosis de las células parenquimatosas (teoría del microambiente) con el desarrollo de fallo multiorgánico.^{99,223,64,100,104,113,126,171,179}

En concordancia con este proceso fisiopatológico y la definición de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, el término politrauma podría ser definido como la combinación de lesiones generadas a partir de múltiples traumas que llevan al paciente a obtener una puntuación mayor a 17 en el ISS (Injury Severity Score) y consecuentemente un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, por al menos un día, induciendo la disfunción o fallo, de órganos aislados o sistemas fisiológicos sin que estos presenten una lesión por si solos.^{216,282}

Esta revisión está planificada para brindar en detalle los diferentes factores desencadenantes así como mecanismos de shock cardiovascular postraumático, homeostasis, apoptosis, disfunción orgánica y supresión inmunológica según lo aportado por Bone et al.¹⁸ además aclarar conceptos en cuanto a las bases fisiopatológicas del control de daños en el tratamiento quirúrgico de pacientes con lesiones múltiples.

Se tratarán aspectos de importancia en cuanto al manejo de pacientes politraumatizados con lesiones musculoesqueléticas, y se proyectará el futuro de la terapia biomolecular para el paciente politraumatizado.

Se propondrá un documento institucional, conformado por una hoja de valoración, la cual sería de gran utilidad para el manejo, evolución y/o traslado de los pacientes que sufren este tipo de patología, según su requerimiento.

Abstract

According to the WHO report, trauma is one of the greatest causes of death worldwide, and Costa Rica is not the exception to what is established.

Despite the development and improvements in road safety, occupational, in general, the advance in pre and intrahospital management, in severe trauma occupy the first cause of death in adults under 40 years.

The early and immediate deaths from trauma are determined by the severity of the brain trauma, hemorrhagic shock, and penetrating traumas, the former being the main causes.

Late mortality is caused mostly by moderate brain injuries and mainly by the failure of the host defense system.

Direct or indirect trauma, mechanical forces, induce in the patient organ and system injuries, soft tissue injury and fractures. This first impact organically represents soft tissue damage, contusions, lacerations, hypoxia, hypotension and determines the reaction of the host response system, this in order to preserve the integrity of the immune system and stimulate the reparative systems in the organism. This inflammatory response was defined in 1991 as a systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Which is characterized by the production and release of different mediators, proinflammatory cytokines, complement factors, contact proteins, coagulation systems, acute phase proteins, neuroendocrine mediators, in the injured tissue

Additionally, this cascade of systemic inflammatory events is increased by a second impact, characterized in many cases by ischemia with subsequent reperfusion syndrome, adverse surgical events and infections, which leads to a second noxa for the patient, and in some cases, it generates even more damage than the initial trauma itself.

In some clinical trials and animal models it has been demonstrated that the functioning of these response systems in a parallel manner generates self-destructive effects of the immunocompetent cells.

Any type of imbalance between these physiological responses, generate the over-release of anti-inflammatory mediators, which apparently are responsible for the organic dysfunction and increase the susceptibility to infections and sepsis.

Finally, endothelial damage, the accumulation of leukocytes, disseminated intravascular coagulation and microcirculatory dysfunction lead to a process of parenchymal cell necrosis (microenvironment theory) with the development of multiorgan failure.

In agreement with this pathophysiological process and the definition of systemic inflammatory response syndrome, the term polytrauma could be defined as the combination of lesions generated

from multiple traumas that lead the patient to obtain a score higher than 17 in the ISS (Injury Severity Score) and consequently a syndrome of systemic inflammatory response, for at least a day, inducing dysfunction or failure, of isolated organs or physiological systems without these presenting a lesion by themselves.

This review is planned to provide in detail the different triggers as well as mechanisms of post-traumatic cardiovascular shock, homeostasis, apoptosis, organ dysfunction and immunological suppression as provided by Bone et al.

Also clarify concepts regarding the pathophysiological bases of damage control in the surgical treatment of patients with multiple lesions

Important aspects regarding the management of polytraumatized patients with musculoskeletal injuries will be discussed, and the future of biomolecular therapy for the polytraumatized patient will be projected.

An institutional document will be proposed, consisting of an assessment sheet, which would be very useful for the management, evolution and / or transfer of patients suffering from this type of pathology, according to their requirement.

Indice de Tablas

Tablas y Anexos.....	55
Tabla 1	55
Tabla 2	55
Tabla 3	55
Tabla 4	56
Tabla 5	56
Tabla 6	57
Tabla 7	57
Tabla 8	58
Tabla 9	58
Tabla 10	59
Tabla 11	59
Tabla 12	60
Tabla 13	63
Tabla 14	64

Indice de Figuras

Figura 1.....	65
Figura 2.....	66
Figura 3.....	66
Figura 4.....	67
Figura 5.....	67
Figura 6.....	68
Figura 7.....	69
Figura 8.....	69
Figura 9.....	70

Abreviaturas

OMS: Organización mundial de la salud

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

ISS: Injury Severity Score

AIS Abbreviated injury scale

NISS: New Injury Severity Score

RISC-Score: Clasificación Revisada de Gravedad de Lesiones (RISC-Score)

TRISS: Trauma and injury Severity Score

TP: Tiempo de protrombina

TPT: Tiempo parcial tromboplastina

GCS: Glasgow coma scale

TS: Trauma score

PAS: Presión arterial sistólica

RTS: Revised trauma score

FR: Frecuencia respiratoria

PMN: Polimorfonucleares

INF: Interferón

Th: T helper

TNF: Factor de necrosis tumoral

FE: Embolia de grasa

EP: Embolia pulmonar

IL: Interleucina

IL-4: Interleucina 4

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

IL-10: Interleucina 10

IL-12: Interleucina 12

IL-13: Interleucina 13

IL-18: Interleucina 18

NAF: Péptido activador de neutrófilos

MMF: Factor de migración de macrófagos

IFN-g: Interferón-g

G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos

PLA2: Fosfolipasa A2

PLC: Fosfolipasa C

PGE2: Prostaglandina E2

LTB4: Leucotrieno B4

TXA2: Tromboxano A2

PAF: Factor activador de plaquetas

APC: Células presentadoras de antígeno

TH: Células T auxiliares (linfocitos)

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

CARS: Síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria

PMNL: Leucocitos polimorfonucleares

MODS: Síndrome de disfunción orgánica múltiple

MOF: Fallo multiorgánico.

LPS: Lipopolisacáridos

NF-kB: Factor-kappa B

APC: Células presentadoras de antígenos

HLA-DR: Antígeno leucocito humano

CID: Coagulación intravascular diseminada

MAC: Complejo de ataque de membrana

u-PA: Uroquinasa

t-PA: Tisular del plasminógeno

TF: Factor tisular

ATIII: Antitrombina

HDL: Lipoproteínas de alta densidad

PCT: Procalcitonina

LAM-1: L-selectina molécula de adhesión de leucocitos

ELAM-1: E-selectina, molécula de adhesión de leucocitos endoteliales

VCAM-1: Moléculas de adhesión de células vasculares

RNS: Especies de nitrógeno reactivo

NO: Oxido nítrico

iNOS: Oxido nítrico sintetasa inducible

eNOS: Sintetasa de óxido nítrico endotelial

ATP: Adenosin Trifosfato

ADN: Acido desoxirribonucleico

ADH: Hormona antidiurética

ACTH: Hormona adrenocorticotrópica

SOFA: Escala de evaluación de falla orgánica secuencial

SDRA: Síndrome de distress respiratorio del adulto

DCO: Cirugía ortopédica de control de daños

UCI: Unidad de cuidados intensivos

CEM: Clavo endomedular

Objetivo General

Mejorar la información y reforzar los conceptos con respecto a las diferentes estrategias terapéuticas aplicadas clínicamente en la atención de pacientes politraumatizados.

Objetivos Específicos

Definir lesiones y parámetros clínicos que influyen sobre el pronóstico del paciente politraumatizado.

Documentar cuales son los marcadores predictores de buen pronóstico en pacientes con trauma musculoesquelético severo de acuerdo con niveles de evidencia clínica.

Definir el tiempo y condiciones clínicas adecuadas para realizar un tratamiento temprano en contraste con una fijación temporal y luego definitiva tardía que conlleve a un mejor pronóstico en el paciente.

Promover la recolección de datos como herramienta de control de calidad en el manejo de los pacientes víctimas de trauma.

Reforzar el concepto de control de daños.

Establecer paradigmas terapéuticos con el propósito de disminuir las complicaciones y costos en el manejo de los pacientes con trauma severo.

Justificación

La incidencia de pacientes con trauma severo ha aumentado significativamente en las últimas décadas. El grado de severidad varía de acuerdo con su causa y son necesarios procedimientos quirúrgicos y manejo en unidades de cuidados intensivos, los cuales pueden agravarse si no se implementan de una manera correcta para dar una mejor esperanza en la evolución de estas traumas. Los altos costos hospitalarios en la resolución de las complicaciones, estancias hospitalarias prolongadas, incapacidades extensas, necesidad de reintervención y tratamientos antibióticos extensos en muchas ocasiones ocasionados por una segunda noxa, generada como consecuencia de un manejo inicial inapropiado y falta de protocolos en el tratamiento de estas pacientes, van en detrimento de la buena evolución; por lo que es necesario hacer un alto y realizar una revisión del estado actual de la situación.

Es llamativo como en Costa Rica no se habilite un manejo protocolizado de los pacientes víctimas de traumas severos, y que a pesar de que se cuentan con las mejores intenciones y disposición del personal se desencadenan errores que en muchos casos tienen un desenlace no deseado para el paciente ni el centro hospitalario.

Por otra parte se hace necesario que los centros de atención de pacientes con trauma severo cuenten con la disponibilidad de recurso humano e inmobiliario, así como con tecnología necesaria para realizar los estudios que se requieran de acuerdo con cada paciente, además que los hospitales cumplan con estándares de calidad internacional.

Definición

El término "Politrauma" fue acuñado por Tscherne et al.²¹⁸ como un paciente con "múltiples lesiones, de las cuales una, o su combinación, eran potencialmente mortal".

Sin embargo, el término común "pacientes con lesiones graves" el que se define con una ISS ≥ 16 no exige necesariamente la presencia de más de una lesión ya que una única lesión grado 4 o 5 de AIS también cumpliría lo anteriormente expuesto como definición de paciente con lesiones graves.

Una descripción tan inconsistente de los pacientes severamente traumatizados genera diversos inconvenientes: por ejemplo, discrepancia de criterios de inclusión en los estudios clínicos, incorrectas evaluaciones epidemiológicas en las bases de datos de trauma, parámetros inadecuados en la definición mínima de casos para los centros de traumas o el cálculo económico.

La idea detrás de las definiciones existentes es identificar a los pacientes de trauma con alto riesgo de mortalidad. ¿Pero es realmente la severidad de la lesión anatómica suficiente para este propósito? Diferentes estudios han señalado el limitado valor pronóstico de las puntuaciones anatómicas usadas de manera aisladas, como el ISS y el NISS, en términos de predicción de mortalidad.^{87,214} Por lo que, los puntajes pronósticos más sofisticados, como la Clasificación Revisada de Gravedad de Lesiones (RISC-Score)¹²⁰ o el método TRISS²³ agregaron factores de riesgo fisiológicos tales como pérdida del estado de alerta, acidosis y edad para mejorar el valor pronóstico.

Butcher et al. Con la intención de definir de una forma mas adecuada a los pacientes con traumas múltiples, utilizó los datos del registro internacional de trauma y los caracterizó como pacientes lesionados con AIS ≥ 3 puntos en al menos dos regiones diferentes del cuerpo.²⁷ Esta definición corresponde a un ISS ≥ 18 , pero aún excluye una lesión aislada de grado 5 o múltiples lesiones de la misma región del cuerpo. Por lo tanto sigue siendo discutible, que sea necesaria la lesión de más de una región del cuerpo para definir a los pacientes con trauma con alta mortalidad, así como para predecir el requerimiento de cuidados intensivos y recursos terapéuticos.

En una reunión de consenso internacional en 2012, primero se intentó especificar el término "politraumatismo" combinando el concepto de lesiones en diferentes regiones corporales y factores de riesgo fisiológicos.^{158,159}

Osler et al.¹⁵⁵ introdujo un enfoque diferente cuando publicó la Nueva ISS (NISS) ya que consideraba múltiples lesiones dentro de una misma región del cuerpo. Como este enfoque fue más preciso para predecir la mortalidad, la asociación europea para la documentación y estadística sugiere la utilización del NISS ≥ 16 como un criterio de inclusión para los registros de traumas.

Para lograr una definición adecuada del término politraumatizado, analizaremos un gran registro de trauma con el fin de clasificar los pacientes con traumatismos críticamente enfermos con un alto riesgo de mortalidad. A continuación realizaremos una comparación de pacientes con traumatismos y críticamente enfermos primero utilizando una base anatómica pura y basada en la ISS o NISS, segundo en la "definición de politraumatismo" original con dos regiones del cuerpo afectadas y, finalmente, todos ellos combinados con un componente fisiológico.

Al realizar una búsqueda bibliográfica se recopiló un estudio de 92, 479 pacientes entre 1993 y 2011 en 600 hospitales de Alemania adscritos al Registro de Traumas, los pacientes seleccionados en este estudio cumplieron los siguientes criterios:

- Admisión directa en el centro (no transferidos de otros centros)
- No referidos a otros centros en menos de 48 hrs
- ISS >16

La tasa global de mortalidad hospitalaria en pacientes con ISS >16 fue del 20,4%. En el 90,4% de los casos (n = 40,979), la mortalidad pronosticada según el RISC-Score fue del 21,6%, en comparación con la tasa de mortalidad observada del 20,0%. La mayoría de los pacientes (n = 36,897, 81.4%) tuvieron lesiones en varias regiones del cuerpo (Tabla 2). El grupo de pacientes con una sola región del cuerpo lesionada también conocida como "monotrauma" aún podía tener múltiples lesiones, sin embargo, todo en la misma región del cuerpo. Las lesiones de cinco (2,9%) o seis (0,2%) regiones corporales son muy raras. (Ver Tabla 1, 2 y 3 - Anexos)

La definición de los cinco factores de riesgo fisiológico se presenta en la Tabla 1. Las tasas de mortalidad correspondientes cuando alguno de los factores de riesgo está presente o no, se documentan en la Tabla 3.

La prevalencia de los cinco factores de riesgo varió entre el 17% (pacientes de avanzada edad) y el 34% (pacientes inconscientes). Hubo 17,617 pacientes (38.8%) sin ningún factor de riesgo presente al ingreso, mientras que el 30.6% (n = 13.890) de los pacientes tenía uno y el 30.5% (n = 13.843) tenía dos o más factores presentes.

La Tabla 4 proporciona datos descriptivos de estos subgrupos. Los pacientes con ISS 16 pero sin factor de riesgo fisiológico presente tenían una tasa de mortalidad muy baja del 3,1% (542 de 17,617). (Ver Tabla 4 - Anexos)

La tabla 2 muestra las tasas de mortalidad para los subgrupos según el número de regiones corporales afectadas y la presencia o ausencia de factores de riesgo fisiológicos en el ingreso. Con un número creciente de factores fisiológicos, hubo un aumento casi lineal de la mortalidad, como se muestra en

la tabla 2. Los pacientes con los cinco factores de riesgo fisiológicos presentes en el ingreso tenían una tasa de mortalidad del 86%.

Un AIS de ≥ 2 puntos en dos regiones del cuerpo diferentes y una ISS ≥ 16 en general se consideró como "politraumatismo". La mortalidad aumentó con el número de factores de riesgo fisiológico de la misma manera casi lineal en el subgrupo "politraumatismo - dos regiones corporales", así como en el grupo restante "monotrauma" (Tabla. 3). La definición de "politraumatismo" de Butcher et al.⁶⁹ con AIS ≥ 3 en al menos dos regiones corporales diferentes se aplicaría a solo el 56.2% de los pacientes en el grupo actual con ISS ≥ 16 . La mortalidad en este subgrupo es solo ligeramente mayor (21.8%; 5559 de 25,494) que en el grupo de pacientes con una sola región corporal gravemente afectada (18,5%; 3675 de 19,875).

Analizando los datos anteriores, los pacientes con traumatismos múltiples son un grupo muy heterogéneo. Por numerosas razones, una especificación adicional de estos pacientes es deseable. Varios grupos sugirieron incluir la presencia de al menos dos regiones anatómicas lesionadas en la definición de pacientes con traumatismos críticamente enfermos según el sentido original del uso del término "politraumatismo" tal como fue presentado por Tscherne et al.²¹⁸

Como se sugirió antes debemos asumir que un paciente con un trauma severo es aquel que se presenta con un AIS ≥ 2 puntos.³¹ De todo el grupo de todos los pacientes con trauma con una ISS ≥ 16 puntos, el 81% (n = 36,896) cumplió con la especificación de dos regiones ISS lesionadas con más de ≥ 2 puntos AIS.

Curiosamente, la tasa de mortalidad del subgrupo "politraumatismo en dos regiones corporales" fue incluso más baja (18.7%) que en todo el grupo con un ISS ≥ 16 puntos (20.4%).¹²⁸

No obstante, el hecho de que el subgrupo "politraumatismo en dos regiones corporales" tuvo una mortalidad general más baja que todo el grupo llamó la atención sobre el subgrupo restante que consiste predominantemente en lesiones graves aisladas de una región corporal y se denomina más adelante como "monotrauma".

El grupo de pacientes que presentaron un único trauma representó casi el 19% de todos los pacientes con ISS ≥ 16 en este análisis de datos, estos pacientes se caracterizaron por una lesión AIS de 4 o 5 puntos de una sola región del cuerpo y ninguna lesión adicional o en los que se presentaban una lesión con un puntaje menor (1 o 2 puntos) y que se acompañaba de una segunda lesión en otra región ISS. Curiosamente, exactamente este grupo tiene la tasa de mortalidad más alta y el puntaje mayor de RISC de todos los grupos (tasa de mortalidad del 31% y tasa pronosticada del 28,9%). Independientemente de esta alta tasa de mortalidad, la especificación adicional de pacientes muy críticos al agregar los "factores de riesgo fisiológicos" muestra una buena correlación entre la mortalidad y la severidad del trauma (Tabla. 3).

Existe una cierta preocupación ya que el grupo que incluía pacientes que se denominaron "monotrauma" pudiera comprender lesiones cerebrales severas aisladas, las que ocasionarían algunas diferencias con respecto a otros pacientes de trauma, tanto en términos de recursos como de pronóstico y mortalidad. De hecho, más de dos tercios (68.7%) de los pacientes en el grupo "monotrauma" con lesiones cerebrales tienen un AIS \geq 3 puntos.²⁵

Sin embargo, la lesión cerebral cerrada severa en traumatismos múltiples es tan común que en todo el grupo con ISS \geq 16 la frecuencia de estas en una AIS \geq 3 está presente en más de la mitad de los pacientes (52,7%).²⁵

La especificación de un paciente gravemente herido desde el punto de vista únicamente anatómico incluye a una gran cantidad de ellos que no tienen mayor riesgo de morir. Por lo tanto, describimos pacientes con traumatismos graves en asociación a diferentes factores de riesgo fisiológicos como un intento de especificar aún más al paciente con lesiones graves además de una descripción anatómica pura. De hecho, la mayoría de estos factores de riesgo son parte de los puntajes predictivos, como el puntaje RISC. Los datos presentados indican que la posibilidad de definir pacientes con lesiones graves por características fisiológicas y anatómicas tiene una mayor validez que si únicamente se realiza de esta última manera.

Si eliminamos todos los factores de riesgo fisiológicos, la mortalidad de los pacientes traumatizados con una ISS \geq 16 es de tan solo del 3,1%.²⁵

Por ende debemos hacernos tres preguntas en el contexto de un paciente con un trauma severo.

En primer lugar, ¿pueden resumirse los pacientes con lesiones graves en una sola definición?, como segunda pregunta podemos plantearnos, ¿por qué los pacientes con lesiones graves deben especificarse de manera más detallada además de las descripciones anatómicas puras ya existentes?, y finalmente, ¿cuáles son las posibilidades para lograr esto?

El trauma puede afectar todas las regiones del cuerpo y todos los órganos en una cantidad infinita de combinaciones. Independientemente de esta variedad, parece haber una respuesta típica a un trauma múltiple independientemente de la ubicación. El trauma múltiple causa una respuesta inmune global esto se puede observar clínicamente como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.¹²⁷ El grado de respuesta inflamatoria se correlaciona con la gravedad anatómica de la lesión.^{15,174,176} Teniendo en cuenta esto, algunos autores incluyeron el SIRS en una especificación adicional de pacientes con traumatismo múltiple.²⁶ Sin embargo, el grado de SIRS después de un trauma no se puede determinar al ingreso del paciente. En contraste, nuestros factores de riesgo fisiológicos sugeridos han demostrado ser predictores precisos de la mortalidad y ya están disponibles dentro de la primera hora. Como criterios de inclusión para todo tipo de ensayos clínicos o experimentales, la caracterización de pacientes con lesiones severas por la descripción anatómica de la gravedad de la lesión \geq 16 se

aplica con frecuencia. Sin embargo, la descripción puramente anatómica tiene una clara desventaja. Como señalamos en la presente investigación, más de un tercio de estos pacientes (ISS ≥ 16) no presentan ningún deterioro grave de los signos vitales al ingresar al hospital y revelan una tasa de mortalidad muy baja, pero se consideran pacientes con lesiones graves. Especialmente en los ensayos de intervención, que solo utilizan una especificación anatómica de “lesiones severas”, estos pacientes actuarán como factores de confusión.

También se puede suponer que la descripción anatómica de la gravedad del trauma no solo depende del impacto accidental en sí, sino que también puede verse influida por el algoritmo diagnóstico. La aplicación muy frecuente de la tomografía computarizada múltiple en todo el cuerpo proporciona una visión general completa de todas las lesiones. Algunas de estas lesiones podrían no haber sido diagnosticadas hace una década en la era del traumatismo radiológico convencional en pacientes.⁵³ Esto es especialmente cierto para las contusiones pulmonares, que se especifican como lesiones de grado 3 en caso de manifestación unilateral y grado 4 en aparición bilateral en la versión AIS 2005. Muchas de estas lesiones probablemente no se diagnosticarían sin el uso liberal de una tomografía axial computarizada.

La definición ideal de politrauma es la que sea reproducible, sensible y específica, demostrable u objetivizable en las fases tempranas de resucitación, y que capture tanto elementos fisiológicos como anatómicos. (Ver Tabla 5 - Anexos)

Clasificaciones de trauma

Escala abreviada de lesiones

La Escala abreviada de lesiones (Abbreviated injury scale [AIS]) (Tabla 6), fue publicada por el *Committee on Medical Aspects of Automotive Safety de la American Medical Association* en 1971 para definir el tipo y la gravedad de las lesiones que surgen de accidentes por vehículo automotor, y a su vez proporcionar datos sobre la seguridad a los ingenieros que trabajan en el diseño automotriz, incluye un conjunto inicial de 73 lesiones no penetrantes.

A cada lesión traumática se le asignó un nivel de gravedad de entre 1 y 6. Sin embargo, este sistema proporciona solo aproximada y el aumento de la mortalidad asociado a ello no es lineal. A pesar de que la AIS describa la lesión anatómica, tiene una cierta falta de consistencia interna; por ejemplo, la puntuación de 5 en la cabeza, es un resultado diferente de 5 en el abdomen, y el intervalo entre un 2 y un 3 o entre un 3 y un 4 varía también de un área del cuerpo a otra. Sin embargo, la AIS constituye la base para el cálculo de otros índices de los traumatismos. (Ver Tabla 6 - Anexos)

Escala de coma Glasgow

La Escala de coma de Glasgow (Glasgow coma score [GCS]) (Tabla 7) es un instrumento de uso universal para la evaluación rápida del nivel de conciencia de un paciente traumático. La GCS se emplea ampliamente como guía de la gravedad de la lesión cerebral. Varios estudios han demostrado que existe una buena correlación entre la escala de coma de Glasgow y la evolución así como el pronóstico neurológico de los pacientes. En un estudio sobre las propiedades clinométricas de la GCS, realizado por Prasad K. et al.¹⁷² esta escala mostró una buena sensibilidad y fiabilidad y tiene una validez bien establecida; su validez predictiva en el coma traumático, cuando se combina con la edad y los reflejos de tronco encefálico, no se ha evaluado en una muestra de validación externa, pero se ha observado que es buena en la muestra utilizada para generarla (sensibilidad: 79-97%; especificidad: 84-97%). El autor llegó a la conclusión de que esta escala constituye un instrumento discriminativo bien establecido, pero que su validez como instrumento de predicción y de evaluación no se ha investigado todavía. Grote et al.⁸⁴ investigaron el valor diagnóstico de la GCS para identificar las lesiones cerebrales traumáticas graves en 18.002 pacientes adultos con traumatismos múltiples graves, cuya ISS era >16. Los autores observaron que la GCS (definida como un valor ≤ 8) en pacientes inconscientes con múltiples traumatismos muestra una correlación moderada con el diagnóstico de lesiones cerebrales traumáticas graves. (Ver Tabla 7 - Anexos)

Escala de Severidad de la lesión

En 1974 por Baker et al.¹⁶⁸ Publican por primera vez la escala de valoración de la severidad de la lesión (Injury severity score [ISS]) (tabla 8) esta es una clasificación basada en la anatomía de la severidad de las lesiones de la AIS, y combina los niveles de gravedad en un único valor correlacionando los resultados.

En nuestros países la ISS es uno de los sistemas más comúnmente utilizado para la clasificación de los pacientes con traumas severos, tiene valores de entre 0 y 75, los que aumentan proporcionalmente con la severidad (a mayor puntuación mayor severidad de las lesiones y, por tanto, mayor mortalidad). Para la clasificación de un paciente según la puntuación de la ISS, primero se asigna una puntuación AIS a cada lesión, luego se emplea únicamente el puntaje de AIS más alto de cada zona del cuerpo, para obtener el valor según la clasificación de ISS. Posterior a obtener estos puntajes se toman las 3 zonas del cuerpo con lesiones más severas y se elevan al cuadrado para luego se sumanlas y obtener la puntuación ISS. En caso de una lesión de nivel 6 se asigna automáticamente al paciente una ISS de 75.

Algunos estudios han afirmado que la ISS no es buen predictor de mortalidad, ni siquiera en caso de lesiones severas. Por otra parte otros grupos han colocado a la ISS como un predictor de mal pronóstico. Se han identificado varias limitaciones de la ISS, la mayoría de ellas debidas al uso de una puntuación unidimensional para representar los diferentes tipos de localizaciones y gravedades de las lesiones. Además no tiene en cuenta la presencia de múltiples lesiones en una misma zona del cuerpo, por ejemplo, heridas por arma de fuego, ni las diferencias de gravedad en las distintas zonas. Así pues, no proporciona una base fiable para caracterizar la gravedad de las lesiones y tiende a sobrevalorar o infravalorar la variabilidad de los resultados. Pero, a pesar de que la ISS se haya elaborado mediante una combinación de intuición, experimentación y oportunidad, cumple uno de los principales objetivos de las puntuaciones, que es el de establecer un lenguaje común para mejorar la comunicación en la investigación y en la práctica clínica. En las tablas 9 y 10 se presenta un ejemplo sencillo del cálculo de las diferentes puntuaciones de evaluación de los traumatismos. (Ver Tabla 9 - Anexos)

Nueva escala de severidad de lesiones

La escala de severidad de la lesión (ISS) al permitir describir una sola lesión por zona corporal, presentaba un inconveniente en los pacientes que habían sufrido múltiples traumas en la misma región corporal.

La Nueva escala de severidad de las lesiones (New injury severity score [NISS]) se creó tomando en cuenta los aspectos de la ISS que generaban confusión en el traumatólogo, para así superarlos y tener en cuenta las lesiones graves de múltiples regiones corporales.¹⁵⁵ En la NISS tan solo se elevan al cuadrado y se suman las puntuaciones de las 3 lesiones más graves, con independencia de la parte del cuerpo a la que afectan.¹⁵⁵

Escala de valoración del trauma / Escala de valoración del trauma revisada

Por las inconsistencias generadas por sistemas únicamente anatómicos un grupo clínico propone una nueva clasificación esta vez agregando componentes fisiológicos de los pacientes con traumatismo severo es entonces cuando se conoce la escala de la severidad del trauma (*Trauma score* [TS]) esta promovía un resultado de acuerdo al componente dinámico agudo del traumatismo e incluía 5 variables: Escala de coma de Glasgow, frecuencia respiratoria, expansión respiratoria, presión arterial sistólica (PAS) y llenado capilar. Los valores de la escala de severidad del trauma oscilan entre 16 y 1. Sin embargo, en 1989 fue realizada una revisión de la versión original de la escala de TS por el mismo grupo de autores, la *Revised trauma score* (RTS) (tabla 9) se basó en el análisis de más de 2.000 casos³⁵ y toma en consideración sólo 3 factores: la escala de coma de Glasgow, la frecuencia

respiratoria y la presión arterial sistólica.¹¹⁹ Se dejó de incluir la expansión respiratoria y el llenado capilar debido a los problemas de interpretación clínica de ambos. La RTS tiene valores de 0 a 4, interpretados por GCS, PAS y FR.

En la evaluación de los resultados y en la predicción de la supervivencia la RTS ha resultado igual de satisfactoria que la TS, con el uso de menos información. De hecho, la ISS y la RTS fueron mejores de lo que planteaba la hipótesis por lo que respecta a su valor predictivo de la mortalidad.¹¹¹ (Ver Tabla 10 - Anexos) (Ver Tabla 12 - Anexos)

Boyd et al.²³ en 1987 generaron una clasificación que agrupaba la escala de severidad de la lesión ISS y la escala de la valoración de la lesión TS, promoviendo así la escala de severidad de las lesiones y traumatismo (*Trauma and injury severity score* [TRISS]) (tabla 11). La cual tiene su base en las regiones anatómicas, fisiológicas, y edad de los pacientes que sufren un trauma severo. Los valores de TRISS oscilan entre 0 y 1, y esto puede interpretarse directamente como la probabilidad estimada de supervivencia. Además de la ISS actualmente la TRISS es la valoración del traumatismo más comúnmente utilizada.

Para el cálculo es necesaria la ISS, la RTS y la edad del paciente en los cuales la (edad ≥ 55) equivale a 1 punto.

La TRISS indica la probabilidad de supervivencia en función de las características del paciente.

Fisiopatología del trauma

Durante décadas, la respuesta inflamatoria ha sido reconocida como una respuesta fisiológica ante una lesión. Esta surge de la interacción de varios mediadores producidos en el lugar del evento, incluidas las citocinas, los factores de crecimiento, el óxido nítrico, los factores activadores de plaquetas, y la activación de neutrófilos polimorfonucleares locales y sistémicos (PMN's), linfocitos y macrófagos. En el período agudo que sigue a un trauma mayor, este sistema de respuesta endógeno se moviliza para iniciar la reparación y actúa como una barrera para la magnificación de lesiones. Las citocinas operan como los principales reguladores de la respuesta inmune posterior a la lesión. Estos mediadores, son producidos por diversos tipos de células, y ejercen sus efectos uniéndose a receptores celulares específicos, regulando la transcripción de genes y modificando las vías de señalización intracelular.¹⁷⁴(Ver Figura 1 - Anexos)

Ante un trauma grave, la respuesta inflamatoria del huésped se propaga comprometiendo diferentes órganos y sistemas corporales, y generando una cascada de eventos, entre los que se incluyen el síndrome de distress respiratorio, procesos sépticos, y consecutivamente fallo multiorgánico.⁵⁶

Pero no sólo el trauma inicial provoca la reacción inflamatoria del huésped, también es causada por procedimientos quirúrgicos realizados en un momento inadecuado.¹⁸⁴ Esto puede dar lugar a un fenómeno conocido como segundo golpe, en el que un paciente que ya se encuentra en un estado fisiológico hiperinflamatorio, es expuesto a una segunda noxa la cual en muchos casos desencadena nuevamente una respuesta inflamatoria sistémica, que puede ser inclusive mas lesiva que la primera.⁷⁶

En los siguientes párrafos analizaremos con más detalle la teoría y aspectos fisiológicos relacionados con el paciente con trauma severo.

Embolia de grasa y embolia pulmonar

La evidencia de 5 estudios^{17,22,24,36,209} enfocados en el embolismo graso o embolia pulmonar clínicamente evidentes, no pudo demostrar una correlación con el momento de la cirugía temprana versus tardía, entre los pacientes con traumas severos con o sin lesiones torácicas. Sin embargo, el monitoreo de los embolismos pulmonares intraoperatorias durante el enclavado con rimado de canal identificó diferencias significativas entre estos dos grupos.¹⁸⁵ Encontró que el enclavado medular con rimado de canal aplicado de manera tardía (> 48 h) produce cargas embólicas significativamente mayores en comparación con las intervenciones quirúrgicas tempranas, y comprobó que el rimado de las fracturas patológicas femorales produce mayor respuesta embólica que la de las fracturas traumáticas.¹⁸⁵

En el único estudio comparativo de osteosíntesis con placa versus colocación temprana de clavos endomedulares.²¹ La aparición de TEP en pacientes con fracturas femorales no difirió sustancialmente. Además, en el análisis retrospectivo entre las fracturas tratadas de forma conservadora vs quirúrgica, el embolismo graso tuvo una incidencia del 22% frente al 4,5%, respectivamente, y demostró que la intervención quirúrgica temprana <48hrs redujo la incidencia de la embolismo al 1,4%.¹⁸²

Variables de la función cardio-pulmonar

El monitoreo intraoperatorio de la función hemodinámica a través de la medición invasiva de la presión arterial pulmonar en pacientes con trauma severos sometidos a enclavado femoral registró un aumento significativo de la misma.¹⁸⁵ La presión fue mayor durante la inserción de la guía y el rimado y menor durante la inserción del mismo.⁸² Durante el fresado hubo una correlación positiva entre la gravedad de la respuesta embólica y el aumento de la presión arterial pulmonar, mientras que la

introducción del clavo propiamente no alteró significativamente los valores de la presión arterial pulmonar.¹⁶²

Otras variables cardiovasculares, como la frecuencia cardíaca, la presión arterial media, la fracción de eyección, el índice de resistencia vascular sistémica, la presión de enclavamiento capilar pulmonar y la presión venosa central no proporcionaron alteraciones intra o postoperatorias significativas por lo cual no son consideradas como un parámetro para el diagnóstico un “second hit”.¹⁸⁵

Coagulación

Los factores de la coagulación fueron un parámetro a analizar en tres de los estudios revisados.^{162,164,185} Fue valorada, su importancia en pacientes con fracturas patológicas y fracturas traumáticas aisladas. El enclavado medular retrogrado redujo significativamente los niveles de plaquetas y fibrinógeno durante los primeros 2 días postoperatorios, mientras que la colocación de clavos de manera anterógrada temprana no causó ningún efecto deletéreo en las plaquetas.^{162,164}

En los pacientes con fracturas traumáticas, cuya cirugía se había retrasado durante más de 48 h, tuvieron un recuento de plaquetas y niveles de fibrinógeno postoperatorios significativamente más bajos que aquellos que se sometieron a cirugía temprana.¹⁸⁵

Se encontró un aumento postoperatorio significativo en el tiempo de protrombina (TP), dímero D, fragmentos de protrombina en comparación con los niveles preoperatorios cuando se usó un clavo rimado para fracturas aisladas traumáticas o patológicas.¹⁸⁵ Cuando se examinó el momento de la cirugía, se encontró que la fijación posterior a > 48 h dio lugar a un aumento del TPT postoperatorio. El dímero D y fragmentos de protrombina 1 + 2 (PF1 + 2) también se midieron con las cirugías tempranas de enclavado (<24 h) en pacientes con trauma severo y fracturas femorales aisladas.¹⁶⁴

Las concentraciones de dímero D en el grupo de pacientes “politraumatizados” fueron significativamente más altas preoperatoriamente, y durante la inserción del clavo, y hasta 24 h después de la cirugía.

Citoquinas pro y antiinflamatorias

Las citocinas son polipéptidos y actúan de forma para o autocrina.⁴⁷ Son capaces de ejercer una variedad de efectos sobre distintos tipos de células (pleiotropía).⁴⁷

Además de las citocinas proinflamatorias hiperagudas, como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la interleucina-1b (IL-1b), existen citoquinas subagudas, tales como IL-6, IL-8, el péptido activador de neutrófilos (NAF), el factor de migración de macrófagos (MMF), así como IL-12 e IL-18, dos citoquinas moduladoras de interferón-g (IFN-g) (Fig. 1).^{47,71}

Fisiopatológicamente posterior a un trauma severo, se observan mayores niveles séricos de TNF- α , IL-1 β ó IL-8 en pacientes con inflamación sistémica, así como en los fluidos de lavado broncoalveolar de pacientes con traumatismo torácico o síndrome de dificultad respiratoria aguda. Además, los niveles séricos de IL-6 se correlacionan proporcionalmente con el puntaje de la escala ISS.

La secuencia de pasos del proceso fisiopatológico se describe continuación. De manera primaria la influencia de los antígenos, los linfocitos T-helper (células TH, células CD4 +) se diferencian en dos fenotipos, los linfocitos TH1 y TH2. Las células TH1 apoyan la cascada proinflamatoria a través de la secreción de IL-2, interferón- γ y TNF- β , mientras que las células TH2 son importantes productores de mediadores antiinflamatorios. Los monocitos / macrófagos están involucrados en la diferenciación de las células TH1, a través de la secreción de IL-12. La disminución en la producción de IL-12 después de un trauma se ligó con un cambio de la relación TH1 / TH2 hacia el patrón de tipo TH2, con un resultado clínico adverso.

Por otra parte, las citoquinas proinflamatorias activan el reclutamiento y la actividad de fagocitosis de los leucocitos polimorfonucleares, estos se estimulan para liberar proteasas y radicales libres de oxígeno (estallido respiratorio, y estrés oxidativo) (Fig. 1).

A su vez, los PMNL están influenciados por factores estimulantes de colonias, como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos (GM-CSF), los cuales mejoran la actividad de proliferación de los monocitos conocida como granulocitopoiesis, y por otro lado reducen la muerte celular programada espontánea (apoptosis) de PMNL durante el SIRS o sepsis. Otros mediadores proinflamatorios contribuyen particularmente en la reducción de la apoptosis de neutrófilos, con una acumulación de PMNL en el sitio de daño tisular.

El daño celular mecánico e hipóxico conlleva un aumento de los niveles intracelulares de Ca⁺⁺ con una activación de la fosfolipasa A2 (PLA2) y la fosfolipasa C (PLC). Estas enzimas catalizan la liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana.

A través de la activación de la ciclooxigenasa y 5-lipooxigenasa se producen prostaglandina E2 (PGE2), leucotrieno B4 (LTB4) y tromboxano A2 (TXA2), respectivamente (Fig. 1). Estos metabolitos están involucrados en el reclutamiento de células inflamatorias, regulación de la permeabilidad vascular, así como la agregación de trombocitos. Además, la PLA2 induce la liberación del factor activador de plaquetas (PAF). (Ver Figura 2 - Anexos)

Hipoinflamación

De acuerdo a la gravedad del trauma y la evolución del mismo, también se producen mediadores antiinflamatorios. Las células TH2 y los monocitos/macrófagos liberan IL-4, IL-10, IL-13 o factor transformador de crecimiento - β (TGF- β) (Fig. 1).^{39,41,53} Además, diferentes citoquinas (por ejemplo,

IL-6) las que han mostrado un doble efecto con actividad pro y antiinflamatoria. Los niveles séricos de IL-10 se correlacionan directamente con el aumento del puntaje de ISS y las complicaciones postraumáticas, como FMO, SDRA o sepsis.^{97,148} Además, los inhibidores naturales de los receptores, como los receptores de TNF solubles (TNF-RI (55 kD)) y (TNF-RII (75 kD)), o antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra) son detectables en sangre de pacientes politraumatizados, correlacionándose el valor de la ISS con respecto a la incidencia de complicaciones postraumáticas.^{54,97,108}

Además, la disposición de los monocitos en sangre de pacientes lesionados para liberar citosinas proinflamatorias disminuyó en estudios in vitro después de la estimulación con Gram-negativos (endotoxinas, lipopolisacáridos (LPS)), o Gram-positivos (por ejemplo, peptidoglicano, ácido lipoteicoónico), productos bacterianos producidos como consecuencia de un trauma severo.^{33,56,93,95,232} Los mecanismos de esta "tolerancia a las endotoxinas" todavía no está completamente comprendidos²³²

Parece que los mediadores antiinflamatorios, como la IL-10, deprimen la actividad de factores de transcripción celular, como el factor-kappa B (NF-kB), que son esenciales para la síntesis de citocinas proinflamatorias.^{30,68,95,110,122,125,126,232}

La expresión del CD14 receptor de LPS en monocitos disminuye después del trauma, combinado con un aumento del CD14 soluble (sCD14), a través del desprendimiento de CD14 unido a membrana.¹⁰⁹ Sin embargo, la disminución de la expresión de CD14, así como la alteración de la actividad de los receptores de reconocimiento de patrones para los productos bacterianos, los receptores tipo peaje, parece que no son responsables de la "tolerancia a las endotoxinas".⁹⁴

Por el contrario, las expresiones de los receptores tipo peaje para los productos bacterianos Gram positivos (TLR2) y Gramnegativos (TLR4) se incrementan en los monocitos o PMNL durante la inflamación sistémica.⁸⁸

Además, las células presentadoras de antígenos (APC), como los monocitos/macrófagos, mostraron una actividad deprimida del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II, la molécula HLA-DR (antígeno leucocito humano) que correlacionaba directamente con infecciones postraumáticas.⁷¹

Durante la fase temprana del curso postraumático, se observó una linfocitopenia.^{28,100,121,223} Este agotamiento de linfocitos se asoció con la morbilidad malos resultados evolutivos posterior a evento traumático.²²³

Este efecto puede estar relacionado con un aumento de la apoptosis, desencadenado por hormonas de estrés (esteroides) y proteínas de muerte celular^{46,121,126,152,171}

La apoptosis se caracteriza morfológicamente por contracción celular, con condensación citoplasmática (cuerpos apoptóticos), condensación nuclear (picnosis) y fragmentación del ADN.^{145,171}

Las membranas celulares permanecen intactas inicialmente y no se logra observar signos inflamatorios intactos y no circundantes, en contraste con la necrosis.¹⁷¹

Las proteínas típicas de la muerte celular son el ligando TNF- α o Fas (ligando CD95) inducen la muerte celular después de la unión con sus receptores, respectivamente, el antígeno TNF-RI y el antígeno Fas (antígeno CD95) y la activación de cascadas intracelulares complejas y enzimas efectoras, tales como: como proteasas intracelulares (p. ej. calpaínas, caspasas). Las expresiones celulares de TNF-RI y el antígeno Fas, o sus moléculas solubles, se elevaron en el suero de pacientes lesionados, después una cirugía o durante un proceso séptico.^{45,152}

Una respuesta antiinflamatoria abrumadora (*hipoinflamación*) parece ser la responsable de la inmunosupresión postraumática, la cual conlleva a una alta susceptibilidad a las infecciones y complicaciones sépticas.^{18,195,223}

Este estado inmunológico se denomina síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria.¹⁸

Tan solo unas pocas horas después del trauma, se detectaron mediadores antiinflamatorios (p. ej., IL-10) en suero de pacientes politraumatizados.¹⁴⁸

Parece que la respuesta de defensa del huésped intenta lograr un equilibrio entre el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y el síndrome de hipoinflamación, esto para inducir mecanismos de reparación y limitar la entrada o sobrecarga de microorganismos, por un lado, y para evitar la inflamación autoagresiva, con daño tisular secundario y susceptibilidad a las infecciones, por otro lado. Este mecanismo compensatorio es llamado, síndrome de respuesta antagónica mixta.¹⁸ (Ver Figura 3 - Anexos)

Los mediadores proinflamatorios (citoquinas, metabolitos del ácido araquidónico) y las toxinas activan el sistema de la cascada plasmática, que consiste en la cascada del complemento, el sistema Kinina - kalikreina y la cascada de coagulación (Fig. 2). La ruta clásica de la activación del complemento es inducida por complejos antígeno-anticuerpo (inmunoglobulinas IgM, IgG), o factor de coagulación activado XII (FXIIa), mientras que los productos bacterianos (por ejemplo, LPS) activan la ruta alternativa (Fig. 3).^{63,139,204}

Las escisiones de C3, por la enzima C3 convertasa, y C5, por la C5 convertasa, llevaron a la formación de opsoninas, anafilatoxinas y, finalmente, el complejo de ataque de membrana (MAC).^{63,139,204} Las opsoninas C3b y C4b están involucradas en la fagocitosis de detritos celulares, y especialmente bacterias, por unión covalente de superficies patógenas (opsonización).^{139,204}

Las anafilatoxinas C3a y C5a soportan diferentes mecanismos inflamatorios, el reclutamiento (quimiotaxis) y la activación de células fagocíticas (PMNL, monocitos, macrófagos), la mejora de la respuesta de fase aguda hepática, la desgranulación de mastocitos y basófilos, con liberación de

mediadores vasoactivos, como la histamina, así como la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales, lo que lleva a un aumento de la permeabilidad vascular con edema.^{139,194,204} Además, la apoptosis y la lisis celular (necrosis) de las células parenquimatosas y/o bacterias, son inducidas por la C5a, a través del receptor C5a (C5aR) y el MAC (C5b-9).^{139,194,204}

En estudios clínicos, se observaron niveles séricos elevados de diferentes componentes del complemento, o su expresión en tejido lesionado, después de un traumatismo, o durante la sepsis.^{48,96,189,196,204,235}

De manera similar a algunas citoquinas, C3a y C5a también mostraron efectos duales con activación de mecanismos reparadores.¹³⁹ Además, durante la inflamación sistémica, los niveles séricos del inhibidor de C1, producidos por hepatocitos, células endoteliales, monocitos y macrófagos, disminuyeron debido a la degradación producida por la elastasa leucocitaria polimorfonuclear. El inhibidor de C1 regula la vía clásica del complemento a través de la inactivación de las subunidades activas C1s y C1r.¹³⁹

Las proteínas plasmáticas FXII, precalicreína, cininógeno y el factor XI (FXI) representan el sistema de fase de contacto (Fig. 3).²⁰⁷ Estas se caracterizan por el hecho de que pueden activarse por superficies celulares cargadas negativamente (activación por contacto). La proteína FXII y precalicreína se activan mutuamente y forman FXIIa y kalikreína. La proteína FXIIa estimula la cascada del complemento a lo largo de la vía clásica.²⁰⁷

La calicreína induce la fibrinólisis a través de la conversión del plasminógeno en plasmina, o la activación de del activador del plasminógeno similar a la uroquinasa (u-PA) (Fig. 3). El activador tisular del plasminógeno (t-PA) funciona como cofactor, mientras que los inhibidores naturales del sistema fibrinolítico son a2-antiplasmina (a2AP), a2-macroglobulina (a2MG) y el inhibidor de la activación del plasminógeno -1 (PAI-1). Además, la calicreína estimula la formación de bradiquinina a partir del cininógeno.

Las quininas son vasodilatadoras, por lo tanto aumentan la permeabilidad vascular e inhiben las funciones de los trombocitos.²⁰⁷

El sistema de coagulación intrínseco está vinculado al sistema de activación por contacto a través de la formación de FIXa por FXIa (Fig. 3).

Durante la respuesta de defensa del huésped, se observó un consumo de FXII, precalicreína y FXI, mientras que los niveles plasmáticos de inhibidores de complejos enzimáticos, como el inhibidor de FXIIa-C1- o el inhibidor de calicreína-C1, se incrementaron.¹ El inhibidor de C1 y el inhibidor de la a1-proteasa (a1PI) representan los inhibidores del sistema intrínseco de la coagulación (Fig. 3).^{1,101}

Sin embargo, el sistema de coagulación se activa inicialmente sobre la vía extrínseca con una expresión aumentada del factor tisular (TF) en células endoteliales y monocitos, inducida por fragmentos de la pared celular bacteriana y citoquinas proinflamatorias (TNF-a, IL-1b) (Fig. 3).^{60,66,101} El complejo FVII-TF estimula la cascada de coagulación, con la formación de FXa y finalmente trombina (FIIa), a partir de la protrombina (FII). La trombina activa el FV, el FVIII y el FXI, lo que lleva a una mejor formación de la trombina. Después de la escisión del fibrinógeno por la trombina, los monómeros de fibrina se polimerizan para formar coágulos de fibrina estables, a través del soporte de FXIIIa.^{1,101}

Para controlar el consumo de factores de coagulación, la antitrombina (ATIII) producida por los hepatocitos inhibe la trombina y la FXa, a través de la formación de un complejo de trombina-antitrombina.¹

Este efecto puede potenciarse con la heparina. Además, ATIII inhibe los factores IXa, XIa y XIIa. Otros inhibidores son el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) y la proteína C activada, en combinación con la proteína S libre.¹⁸⁰

Sin embargo, el nivel plasmático de proteína S libre disminuye durante la inflamación sistémica, a través de la unión a la proteína de unión C4b. (C4bBP).

Durante la evolución de un paciente con un trauma severo puede producirse coagulación intravascular diseminada (fig. 3).^{1,66,101,122} Después de la fase inicial, con el incremento de la formación de trombina y reducción de la cascada fibrinolítica, intra y extravascular (por ejemplo, intraalveolar en SDRA) coágulos de fibrina (hipercoagulabilidad) se observó una mayor interacción entre las células endoteliales y los leucocitos.^{1,60,66,101}

El consumo de factores de la coagulación (hipocoagulabilidad) y la disfunción de los trombocitos son responsables de la hemorragia difusa (diátesis hemorrágica).¹³²⁻¹³⁵ Los coágulos de fibrina intravascular finalmente conducen a la alteración microcirculatoria generando daño celular inducido por hipoxia.^{1,101}

El consumo de factores de coagulación aumenta aún más a través de la proteólisis de los coágulos de fibrina en fragmentos de fibrina por la proteasa de plasmina (fibrinólisis).^{101,124}

Reacción de fase aguda

La liberación local de células de Kupffer (macrófagos localizados en el hígado) así como la sistémica de citoquinas proinflamatorias (TNF-a, IL-1b, IL-6) induce la reacción de fase aguda en el hígado, esto para mejorar los mecanismos de protección y antimicrobianos del tejido.²³³

La síntesis de proteínas positivas de fase aguda (APP) en hepatocitos, proteínas C reactivas (PCR), antitripsina a1, macroglobulina a2, ceruloplasmina, proteína de unión de lipopolisacáridos (LBP),

fibrinógeno, protrombina o C4BP, aumenta, mientras que la producción de proteínas negativas, como albúmina, lipoproteínas de alta densidad (HDL), proteína C, proteína S y ATIII, se reduce.^{49,233}

La PCR aumenta la expresión de TF en PMNL y monocitos / macrófagos y, por lo tanto, mejora la activación de la vía de coagulación extrínseca.⁴⁹

Los estudios clínicos han demostrado que el nivel de PCR es relativamente inespecífico y no es predictivo de complicaciones postraumáticas, sin embargo, las mediciones en algunas series parecen ser útiles, especialmente en las primeras 2 semanas, ya que, mientras que los niveles de PCR se reducen con el tiempo en los casos de inflamación sistémica, en presencia de una infección se observa una tendencia al alza.

La α 1-antitripsina desactiva las proteasas secretadas por PMNL o macrófagos, mientras que la α 2-macroglobulina y ceruloplasmina neutralizan radicales libres de oxígeno y las citocinas proinflamatorias.²³³ La LBP suprime los efectos del LPS en altas concentraciones, sin embargo en pequeñas cantidades los LPS se pueden mostrar efectos.²³⁶ Los niveles séricos de LBP aumentan significativamente durante el curso postraumático temprano y parecen ser predictivos de complicaciones sépticas.²³⁶

Además, la proporción elevada de APP positiva a APP negativa acelera el desarrollo de coagulación intravascular diseminada después del trauma.²³³

Durante las última décadas, la procalcitonina (PCT) ha sido cada vez más de interés como marcador de diagnóstico. La PCT es un precursor de la calcitonina, que normalmente se produce en las células C de la tiroides. Diferentes estudios han demostrado que los hepatocitos, así como las células inmunes, también son capaces de secretarla.⁷¹

La procalcitonina resulta ser un marcador útil para el seguimiento de la evolución de los pacientes politraumatizados, ya que puede predecir el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, así como un fallo multiorgánico y complicaciones sépticas severas.^{71,118,137,229}

Reclutamiento de Leucocitos

La infiltración y acumulación de leucocitos polimorfonucleares representa un evento crucial para el desarrollo de daño secundario de órganos y tejidos. Los mediadores proinflamatorios y las toxinas inducen una adherencia entre el leucocito y las células endoteliales así aumentando la regulación de estas moléculas.⁶⁴

Durante la fase inicial, las selectinas se adhieren a los leucocitos (L-selectina, molécula de adhesión de leucocitos (LAM-1)) y las células endoteliales (E-selectina, molécula de adhesión de leucocitos endoteliales (ELAM-1) así como la P-selectina (plaquetas) son responsables de la migración de PMNL.

En la segunda fase, puede observarse la regulación generada por las integrinas en los leucocitos polimorfonucleares, como CD11a / CD18, la molécula asociada 1 o LFA-1, CD11b / CD18 (antígeno macrófago-1 o Mac-1), CD11c / CD18 y moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1), o moléculas de adhesión de células vasculares (VCAM-1) en células endoteliales¹²⁸

Posterior a un trauma severo al realizar un análisis de suero de pacientes, se ha observado que tras la eliminación de niveles elevados de receptores de adhesión selectinas, ICAM-1 solubles (sICAM-1) o (sVCAM-1), se ha logrado dilucidar con un alto valor predictivo el índice de complicaciones postraumáticas.¹²⁸

Proteasas, estrés oxidativo y permeabilidad capilar

Los PMNL infiltrados y los macrófagos tisulares son responsables de la fagocitosis de microorganismos y detritos celulares, a su vez también pueden invadir tejido secundario y causar daño orgánico por desgranulación extracelular de proteasas elastasas, metaloproteinasas y otras especies reactivas de oxígeno, el llamado estallido respiratorio, u estrés oxidativo (Fig. 3).⁶⁴

Las elastasas tienen la capacidad para degradar la mayoría de las proteínas en la matriz extracelular y en importantes proteínas plasmáticas. Su actividad proteolítica está regulada por inhibidores endógenos de la proteasa (PI), como la antitripsina $\alpha 1$, $\alpha 2$ -macroglobulina, o inhibidor de la proteasa $\alpha 1$. Sumado a lo anterior, la elastasa de neutrófilos induce la liberación de las citocinas proinflamatorias.

Niveles elevados de Elastasa, o compuestos inhibidores de la elastasa-proteasa $\alpha 1$ (Ea1PI), fueron detectados posterior a traumas severos.¹²⁹ De la misma manera, las metaloproteinasas parecen estar involucradas en la degradación de importantes proteínas estructurales después del trauma.¹²⁴

La lesión celular oxidativa implica la modificación de macromoléculas celulares por especies reactivas de oxígeno (ROS), que a menudo conducen a la muerte celular.

Los aniones superóxido (O_2^-) son generados por la membrana asociada a nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH)-oxidasa, que es activada por citoquinas pro-inflamatorias, metabolitos del ácido araquidónico, factores del complemento y productos bacterianos. Posteriormente, los aniones superóxido se reducen en la reacción de Haber-Weiss al peróxido de hidrógeno (H_2O_2) por la superóxido dismutasa en citosol (SOD 1), mitocondrión (SOD 2) o membrana celular (SOD). El H_2O_2 es el sustrato para la mieloperoxidasa que forma el ácido hipoclorico altamente tóxico y bactericida (HOCL). Además, el H_2O_2 acumulado se transforma en iones hidroxilo (OH^-) en la reacción de Fenton.

Los ROS libres inducen la peroxidación lipídica, la desintegración de la membrana celular y el daño al ADN de las células endoteliales y parenquimatosas. Además, los radicales de oxígeno y HOCL

activan la PMNL para liberar proteasas y colágenasas e inactivar los inhibidores de la proteasa (PI). Además la capacidad de los antioxidantes no enzimáticos, como las vitaminas E o C, o los antioxidantes enzimáticos, la catalasa o la glutatión peroxidasa, se reduce durante la inflamación sistémica.

Además, las especies de nitrógeno reactivo (RNS) están involucradas en la patogénesis del daño tisular inducido por un traumatismo. El óxido nítrico (NO) se genera a partir del aminoácido L-arginina por la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) en los PMNL, o células vasculares musculares, y por la sintetasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) en células endoteliales (Fig. 3). El óxido nítrico induce vasodilatación, a través del aumento de la guanosina 3', 5' monofosfato cíclica (GMPc) por activación de la guanilato ciclasa. La actividad de iNOS es estimulada por citoquinas y toxinas, mientras que eNOS es estimulada por fuerzas de cizallamiento mecánico o por la acetilcolina. Metabolitos adicionales que surgen de la interacción de los aniones superóxido y el NO, como el peroxinitrito (ONOO^-), han demostrado que producen citotoxicidad celular. Los resultados de la disfunción vascular causadas por ROS y RNS son un edema generalizado, clínicamente manifestado como síndrome de fuga capilar, con una alteración del intercambio nutricional y metabólico, edema celular y disfunciones celulares. (Ver Figura 4 - Anexos)

Isquemia y lesión por reperfusión

La hipoxemia sistémica y la hipotensión durante el período de resucitación después del traumatismo, así como la hipoperfusión local a través de contusiones, laceraciones, lesiones vasculares o síndromes compartimentales conducen a un déficit de oxígeno en las células endoteliales, parenquimatosas o inmunocompetentes, este evento se ve parcialmente compensado por la degradación intracelular del adenosin trifosfato (ATP).

Sin embargo como resultado del consumo de ATP, las alteraciones de la permeabilidad de la membrana y la dependencia de energía, la bomba de Na^+ / K^+ ATP-asa surge, generando un aumento de Na^+ intracelular lo que conlleva a un edema celular. Finalmente, la generación de hipoxantina conduce a un déficit del AMP cíclico del segundo mensajero celular (AMPc).

El déficit de ATP es responsable del aumento de Ca^{2+} citosólico con alteraciones metabólicas de la glucosa, proteínas, liberación de neuro-transmisores y hormonas, y una activación de fosfolipasas, proteasas y endonucleasas, asociando una desintegración de la membrana y daño en el ADN (Fig. 4). Sin embargo, el daño tisular irreversible producido a través de la apoptosis o la necrosis de las células parenquimatosas, causados por un déficit de energía, solo se observa después de un shock hemorrágico grave prolongado o lesiones vasculares ausentes.

De mayor importancia para el daño tisular secundario y la disfunción orgánica es la fase de reperfusión (Fig. 4).

Durante esta fase post-isquémica, la hipoxantina se degrada a xantina y finalmente a ácido úrico por la xantina oxidasa, con la generación de aniones superóxido (O_2^-) a partir del oxígeno disponible. Los aniones superóxido se reducen aún más al peróxido de hidrógeno e iones hidroxilo (OH^-) por la superóxido dismutasa. Estos radicales libres de oxígeno aumentan las alteraciones de la homeostasis intracelular de Ca^{2+} e inducen la peroxidación lipídica, la desintegración de la membrana y el daño del ADN, con apoptosis y necrosis de las células endoteliales, parenquimatosas e inmunes.^{42,112} (Ver Figura 5 - Anexos)

Reacción neuroendocrina y alteraciones metabólicas

La respuesta postraumática del huésped también está influenciada por trastornos neuroendocrinos y metabólicos. Estrés, miedo, dolor y mediadores inflamatorios producidos en el sistema nervioso central, y circulando a través de la sangre dañada: la barrera cerebral después de un traumatismo craneal severo, actúan como señales aferentes al hipotálamo. La hipovolemia primaria (hemorragia) y/o secundaria (fuga capilar) desencadenada, a través de barorreceptores aórticos o carotídeos, producen una respuesta simpática suprarrenal, y a través de barorreceptores yuxta-glomerulares, una activación del sistema renina-angiotensina para apoyar la perfusión de órganos vitales. La angiotensina es un vasoconstrictor eficaz, induce una retención renal de sodio y líquidos y estimula la liberación suprarrenal de aldosterona.

Además, los receptores osmóticos en el hipotálamo son responsables de la secreción de hormona antidiurética (ADH) por el lóbulo posterior de la hipófisis (neurohipofisis). A su vez, los quimiorreceptores en el sistema nervioso central para el registro de acidosis, hipercapnia, hipoxemia o la hipoglucemia, así como los termorreceptores, están involucrados en esta reacción de neuroendocrina.

El sistema nervioso simpático y la glándula suprarrenal representan los reguladores eferentes de las respuestas cardiovasculares, respiratorias y metabólicas. Las señales en el área simpática del hipotálamo evocan una liberación de catecolaminas de la médula suprarrenal. Además, las terminaciones nerviosas simpáticas post-ganglionares influyen directamente en los órganos y vasos. La adrenalina estimula el gasto cardíaco al aumentar la contracción cardíaca, la frecuencia cardíaca y la precarga (mecanismo de Frank-Starling). Además, la presión arterial se eleva por el aumento de la resistencia vascular periférica (vasoconstricción de las arteriolas) y una centralización de la sangre en favor de órganos vitales, como el corazón y el cerebro, producto de una disminución de la perfusión del área esplácnica, los riñones y los músculos.

Las catecolaminas influyen en el metabolismo postraumático aumentando el gasto de energía, la glucogenólisis hepática y la gluconeogénesis (ciclos de glucosa-lactato (Cori-ciclo) y glucosa-alanina), así como la liberación de ácidos grasos libres. La hiperglucemia temprana después de un traumatismo se asoció con tasas de infección y mortalidad significativamente más altas. La secreción natural de insulina postraumática es demasiado baja para hacer frente a esta hiperglucemia postraumática. Además, la secreción de insulina es parcialmente suprimida por las catecolaminas, mediadas por los receptores α , mientras que la liberación de glucagón es elevada por la estimulación del receptor β , lo que contribuye a la glucogenólisis hepática y la gluconeogénesis. También se ha observado una resistencia periférica a la insulina.

Otras citocinas como (TNF- α , IL-1 β) aumentan la expresión de los sistemas de transporte de glucosa (actividad similar a la insulina). El aumento de la glucosa intracelular se oxida a piruvato, y finalmente, se reduce a lactato (acidosis láctica al estrés), lo que contribuye a los niveles elevados de lactato causados principalmente por la acidosis láctica metabólica (hipoxia celular). Diferentes estudios han demostrado que el aumento temprano los niveles séricos de lactato, o déficit de base, son marcadores confiables para un mal resultado en pacientes con lesiones severas.

El dolor, el estrés y el miedo hacen que el hipotálamo libere hormona liberadora de corticotropina (CRH), lo que lleva a una secreción de la hormona adrenocorticotrópica (corticotropina, ACTH) del lóbulo anterior de la hipófisis (adenohipófisis). La ACTH estimula la corteza suprarrenal para liberar glucocorticoides (cortisol), o mineralocorticoides (aldosterona). A los pocos minutos del trauma, se detectan niveles séricos elevados de esteroides. Los glucocorticoides tienen diferentes efectos sobre el metabolismo, como la gluconeogénesis hepática, la glucogénesis, la inhibición de la síntesis de proteínas, el aumento de la degradación de las proteínas en los músculos y la movilización de ácidos grasos libres mediante lipólisis. Además, limitan los procesos inflamatorios de las células mononucleares y suprimen la producción de anticuerpos. La aldosterona aumenta la reabsorción renal de sodio asociada con la retención de líquidos.

Los trastornos metabólicos después de un traumatismo se caracterizan inicialmente por un metabolismo reducido durante aproximadamente 24 h (fase aguda) . A esto le sigue una fase de flujo con un metabolismo catabólico durante algunos días a 2 semanas y una fase reparadora final. Con una facturación de un catabólico a un metabolismo anabólico. En la segunda fase, todas las reservas del huésped, el aumento del gasto energético alcanza un máximo después de 5 a 10 días. Los niveles elevados de aminoácidos son necesarios para la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado y mediadores de la inflamación en células mononucleares. Además, el glutamato representa un neurotransmisor y es el sustrato más importante para los procesos metabólicos de enterocitos y células

inmunes, conservando la integridad inmunitaria de la pared intestinal para evitar la translocación bacteriana durante la inflamación sistémica.

Condiciones patológicas asociadas al trauma

Fallo Multiorgánico

La evolución de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica reversible hacia el punto de no retorno o fallo de defensa del huésped, y que conlleva a una alta mortalidad, se puede describir como una sobrecarga primaria y secundaria de golpes que desencadenan un desequilibrio de mecanismos pro y antiinflamatorios.

Adicionalmente, factores protectores naturales como los antioxidantes e inhibidores de la proteasa se consumen.

El daño a células endoteliales, la disfunción vascular, el aumento de la permeabilidad vascular con fuga capilar, las alteraciones de la microcirculación. Las alteraciones con hipoxia celular y finalmente apoptosis de las células del parénquima por células asociadas, o libres, proteínas de muerte celular y / o necrosis de las células del parénquima, están involucradas en el síndrome de disfunción orgánica o insuficiencia orgánica múltiple.^{15,37,57,89,126,171,179,224,228}

De acuerdo con el tipo de lesión responsable del fallo multiorgánico (primaria o secundaria) el FMO se puede clasificar en primario o temprano, y secundario o tardío.

Los ejemplos de disfunción orgánica temprana son el edema cerebral primario después de un trauma de cráneo, o el SDRA primario después de una lesión torácica. La manifestación clínica del FMO's secundarios varía según los órganos afectados y la gravedad de la disfunción. Por lo tanto, se encuentran disponibles diferentes escalas, como el puntaje Goris, Marshall o la escala de evaluación de falla orgánica secuencial (SOFA) para describir disfunciones de siete sistemas: respiratorio, cardiovascular, renal, hepático, Para el diagnóstico de lesión pulmonar aguda o síndrome de dificultad respiratoria aguda, deben documentarse infiltraciones pulmonares bilaterales en la radiografía torácica y una disminución de la proporción de Horowitz (la relación $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300$ corresponde a una lesión pulmonar aguda, y < 200 a un SDRA).¹⁴⁷

Los sistemas renal y gastrointestinal son muy sensibles a los trastornos de la microcirculación, los cuales conducen a una necrosis de los túbulos renales con el aumento de las concentraciones séricas de creatinina y oliguria ($< 0,5 \text{ ml/kg / h}$) o anuria, y a la necrosis de las vellosidades intestinales.^{28,145}

La alteración de la mucosa intestinal parece ser responsable de una translocación bacteriana y explica la alta tasa de bacteriemia en ausencia de un foco infeccioso detectable en las complicaciones sépticas letales después de un traumatismo (hipótesis intestinal).^{112,141,179}

El tracto gastrointestinal a menudo representa la fuente del desarrollo de una insuficiencia orgánica múltiple de los órganos después de un traumatismo, mientras que el hígado representa el motor, con una fase aguda y respuesta de citoquinas, y disminución de la función de los hepatocitos.

La evaluación de los marcadores séricos ha demostrado con mayor precisión los efectos del segundo golpe en pacientes con trauma severo.

Al comparar los niveles de IL-6 en pacientes expuestos a traumas severos e intervenciones quirúrgicas en etapas inadecuadas con respecto a pacientes sanos o con traumas menores, se ha observado una elevación muy significativa de la misma, en la (tabla 4) se detallan diferentes tipos de cirugías y su correspondiente elevación de IL-6.

En estudios comparativos publicados Giannoudis et al. y Morley et al.^{73,143} en pacientes politraumatizados tratados de manera temprana con fijador externo y secundariamente con enclavado medular rimado en un tiempo quirúrgico correcto basado en cambios fisiológicos orgánicos, versus pacientes que fueron llevados a sala de operaciones donde se les realizó enclavado medular rimado en etapas tempranas. Los resultados encontrados fueron una nula elevación de interleucina 6 en los pacientes del primer grupo (grupo en que se realizó control de daños). Por el contrario los pacientes en que se les realizó un enclavado medular temprano presentaron un aumento significativo de IL-6 posterior a la cirugía.

Los datos obtenidos no mostraron un aumento peri o post-operatorio de IL-1¹⁶¹, la IL-8 tuvo un aumento significativo que perduró hasta 7 h después de la cirugía. En los pacientes en los que se les realizó enclavado medular fresado de manera temprana se documentaron niveles significativamente más altos de TNF-a con respecto al grupo en que se realizó control de daños.¹⁶⁴

El puntaje de SIRS, el cual está definido por:¹⁴⁹

- Temperatura: $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$
- Frecuencia cardiaca: > 90 l/min
- Frecuencia respiratoria: >20 /min
- Glóbulos Blancos en sangre: $> 10\ 000$ ó < 4000

Tras realizar la cirugía de control de daños en pacientes con traumas severos se utilizaron los factores determinantes del SIRS para comparar la respuesta inflamatoria sistémica posterior a un procedimiento quirúrgico.

Se encontró que, a pesar de las lesiones más graves en el grupo que se manejo con cirugía de control de daños, los pacientes tenían un síndrome de respuesta inflamatoria postquirúrgico mas leve y menos prolongada, además no sufrieron una insuficiencia orgánica en comparación con el grupo de enclavado endomedular.

El momento cronológico en el cual se realiza la cirugía demostró ser el factor contribuyente más importante para las posibles complicaciones (SDRA, embolismo graso, neumonía, y fallo multiorgánico).^{10,14,17,24,80,105,162,182}

(Ver Figura 7 - Anexos)

El concepto de limitar el insulto de segundo golpe infligido por un tratamiento quirúrgico intenso se originó en el campo de la cirugía toracoabdominal. Los cirujanos reconocieron que limitar la cirugía primaria definitiva en los pacientes con lesiones críticas, y realizar procedimientos de estabilización únicamente; mejoraba la supervivencia de los pacientes, permitiéndoles recuperarse de una respuesta inflamatoria fisiológica.

Posteriormente este concepto de manejo fue tomado también en la atención de pacientes con trauma severo musculoesquelético.

En ortopedia el control de daños da énfasis al manejo inicial de la hemorragia seguido de una estabilización rápida y temporal de fracturas junto con la descompresión de los tejidos blandos y desbridamiento de los anteriores. A esto le sigue una fijación definitiva de fracturas de acuerdo con etapas establecidas como “seguras” de la respuesta inflamatoria. (Fig. 5)

En 1998, Tscherne et al.²¹⁹ ayudaron a consolidar un protocolo el control de daños, al delinear los principios básicos de la fijación interna en pacientes con traumatismos múltiples basados en 20 años de tratamiento de pacientes con lesiones múltiples. En este marco, el tratamiento básico de un paciente con lesiones múltiples durante el período agudo posterior a la lesión (de 1 a 3 horas) se centra en la resolución de la hemorragia (incluida la estabilización interna o externa de emergencia de lesiones de un anillo pélvico inestable) y la descompresión de cavidades orgánicas.

Después de alcanzar la estabilidad hemodinámica, se evalúan las emergencias musculoesqueléticas. Las lesiones de mayor prioridad son las fracturas abiertas, y los síndromes compartimentales, las lesiones pélvicas inestables y las fracturas con lesiones vasculares concomitantes que requieren estabilización.

La siguiente prioridad es la estabilización inmediata de las fracturas cerradas; Sin embargo, para limitar el daño sistémico, los autores recomiendan restringir el cuidado de las fracturas utilizando dispositivos de fijación externa en pacientes con lesiones graves asociadas.

Si bien las pautas proporcionadas por Tscherne et al ofrecen una base sobre las decisiones clínicas con respecto al momento adecuado y el alcance de la intervención quirúrgica en el paciente multitrauma, actualmente no existen pautas estandarizadas para implementar en ortopedia de control de daños. Esto se debe principalmente a que la evaluación de la respuesta inflamatoria ha resultado ser difícil de objetivar. Los parámetros clínicos de la disfunción del sistema orgánico son útiles, pero son más beneficiosos para distinguir a los pacientes con lesión orgánica establecida que para

identificar a los pacientes con riesgo de lesión inflamatoria postquirúrgica. Los marcadores séricos de inflamación pueden ser más útiles para examinar la magnitud de la respuesta inflamatoria sistémica. Sin embargo, muchos de estos marcadores han demostrado ser inespecíficos y no están disponibles en el entorno clínico. Existe un consenso limitado con respecto a qué marcadores pueden ser los más útiles para la evaluación del paciente. Con una mejor comprensión de las bases moleculares de la respuesta inflamatoria, y mediante la identificación de marcadores clínicos relevantes de la inflamación, los cirujanos pueden manejar mejor el momento de la estabilización quirúrgica.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

El daño tisular generado en un paciente expuesto a un trauma es directamente proporcional a la severidad del trauma, factores genéticos, el estado general del huésped, el tipo de antígenos (carga antigénica) y la liberación local como sistémica de citoquinas proinflamatorias y fosfolípidos.^{47,97,150,195,212}

Los leucocitos polimorfonucleares (PMN), monocitos, macrófagos (p. ej., macrófagos alveolares), linfocitos, células asesinas naturales y células parenquimatosas están involucradas en una red compleja de defensa del huésped.²²³

Una respuesta proinflamatoria abrumadora por parte del sistema afectado conlleva a un estadio de “hiperinflamación” manifestándose clínicamente como un SIRS y finalmente como un fallo de mecanismos de respuesta lo que conllevaría a un fallo multiorgánico.^{55,71,146,223}

Las citocinas son polipéptidos y actúan de forma para o autocrina, capaces de ejercer muchos efectos sobre una variedad de tipos de células (pleiotropía). Además de las citocinas proinflamatorias hiperagudas, como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), o inter-leucina-1 β (IL-1 β), con un efecto después de 1 a 2 h, existen citoquinas subagudas (secundarias) tales como IL-6, IL-8 (péptido activador de neutrófilos (NAF)), macro factor migratorio del fago (MMF), proteína del grupo de alta motilidad -1 (HMG-1), así como IL-12 e IL-18, dos citoquinas moduladoras de interferón-g (IFN-g) (Fig. 1).^{47,71}

Se observan niveles séricos elevados de TNF- α , IL-1 β o IL-8 en pacientes con inflamación sistémica, así como en los fluidos de lavado broncoalveolar de pacientes con traumatismo torácico o síndrome de dificultad respiratoria aguda.⁴⁸ Además, los niveles séricos de IL-6 se correlacionan con la ISS, la incidencia de MODS, SDRA o sepsis y con la mortalidad del paciente.

A través de la influencia de los antígenos, los linfocitos T-helper (células TH, células CD4 +) se diferencian en dos fenotipos, los linfocitos TH1 y TH2. Las células TH1 apoyan la cascada proinflamatoria a través de la secreción de IL-2, interferón-g y TNF- β , mientras que las células TH2

son importantes productores de mediadores antiinflamatorios. Los monocitos / macrófagos están involucrados en la diferenciación de las células TH1, a través de la secreción de IL-12. La producción de IL-12 deprimida después de un trauma se correlacionó con un cambio de la relación TH1 / TH2 hacia el patrón de tipo TH2, con un resultado clínico adverso.

La muerte resultante de una lesión traumática tiene una distribución trimodal. El primer modo es la muerte que resulta directamente de la gravedad de la lesión. El segundo modo es la muerte temprana debido a hipoxia, hipovolemia o lesión en el sistema nervioso central. El tercer tipo de mortalidad se produce en los días y semanas posteriores a la lesión y representa hasta el 45% de las muertes relacionadas con traumas.⁴ Los pacientes en esta categoría generalmente mueren en el hospital como resultado de lesiones de sistema nervioso central, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) o fallo multiorgánico (FMO).⁴

El FMO se caracteriza por un estado de inflamación muy extendido que produce daño tisular. Normalmente, la respuesta inflamatoria posterior a la lesión permanece localizada en el sitio de la lesión y se considera importante para la recuperación del huésped, y se resuelve a medida que el paciente se recupera. Sin embargo, con eventos traumáticos graves, como fractura de huesos largos, fractura pélvica, lesión torácica, hipoxia tisular, traumatismo torácico o lesión en la cabeza, puede desarrollarse un desequilibrio en los mediadores proinflamatorios, lo que resulta en un estado generalizado de la inflamación denominada síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).¹⁷⁴

Síndrome de distress respiratorio agudo

El SDRA también es un síndrome de inflamación, en el que un proceso inflamatorio difuso da como resultado un aumento de la permeabilidad pulmonar e hipoxemia refractaria.¹⁷⁴

(Ver Tabla 7 - Anexos)

El desarrollo de SIRS, SDRA, y FMO se considera una consecuencia de una respuesta inflamatoria hiperactiva que resulta en un estado de inflamación sistémica.

No se comprende por completo la fisiopatología de los SDRA y del FMO.¹¹⁷ Sin embargo, parece que el aumento de la producción de citoquinas y mediadores inflamatorios produce una deposición generalizada de fibrina, que conduce a la oclusión microvascular e hipoxia tisular, así como un secuestro masivo en el tejido por neutrófilos.¹⁷⁴ (Figura 1).

Los PMN activados en sangre se unen a las moléculas de adhesión en la superficie de las células endoteliales en órganos distantes al tejido inicialmente lesionado. En sus sitios de unión, los PMN liberan enzimas proteolíticas y metabolitos de oxígeno de gránulos citoplásmicos, que causan daños en el endotelio. Esto da como resultado un malfuncionamiento de la barrera endotelial, un aumento de la permeabilidad del capilar y la infiltración del tejido parenquimatoso con productos plasmáticos

y mediadores inflamatorios.¹⁷⁴ Si la lesión endotelial se generaliza, la infiltración resultante puede ocasionar la falla de múltiples órganos.¹¹⁷

La influencia de las citocinas circulantes y los mediadores inflamatorios en el desarrollo de SIRS se ha demostrado en un modelo animal en el que una inyección de citocinas inflamatorias dio lugar a FMO, mientras que el bloqueo de las citocinas impidió la lesión del órgano y del FMO.⁷⁴ En pacientes humanos que han muerto a causa de un SDRA, las muestras pulmonares contienen una gran cantidad de PMN activos y otras células inflamatorias activadas en tejido microvascular.⁷⁴

El hematoma generado a partir de una fractura en combinación con otros residuos celulares, ha demostrado contener niveles elevados de mediadores inflamatorios, incluida la citoquina-8,⁸ que activa los PMN e inicia la liberación de mediadores oxidativos (estallido respiratorio).

Avanzar en la comprensión del papel de cada mediador en el proceso inflamatorio y su propensión a incitar la inflamación ayudará a identificar a los pacientes con riesgo de FMO.

Teoría del segundo golpe

Tras el desarrollo de la biología molecular y sus aplicaciones en el estudio de los efectos fisiopatológicos en pacientes de trauma; se han propuesto parámetros o factores causales asociados a una tórpida evolución en los pacientes motivo de estudio.

Entre los factores relacionados con un mal pronóstico destacan: la reanimación insuficiente, las intervenciones quirúrgicas no apegadas a las ventanas de tiempo propuestas de acuerdo con los mecanismos inmunoinflamatorios, entre otros.^{92,142}

Está ampliamente aceptado que inmediatamente después del trauma, prevalece un estado inflamatorio sistémico, conocido como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)⁶² de este sistema inmunoinflamatorio sobrepasa los límites tolerados por el organismo por ejemplo con un segundo insulto, el paciente puede entrar en un estado de mayor compromiso sistémico, que podría terminar generando un síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) y a su vez un fallo multiorgánico.^{74,117}

Alternativamente, si el paciente tiene una adecuada tolerancia a esta respuesta evoluciona favorablemente a través de este periodo de estrés fisiológico.

Durante las últimas tres décadas la evidencia clínica con respecto a las vías complejas que comprenden el período postraumático agudo ha mejorado; se ha logrado dilucidar de una mejor manera la fisiopatología del trauma, lo que conlleva a mejorar las opciones de manejo de los pacientes que sufren este tipo de lesiones.^{78,106,115,131}

Seguidamente para documentar lo anterior se muestra la revisión de estudios clínicos en los que procedimientos postquirúrgicos juegan un papel fundamental como un segundo evento lesivo, los

autores de estas investigaciones tomaron en cuenta el efecto del procedimiento quirúrgico de acuerdo con el momento cronológico, el tipo de cirugía realizada en pacientes con trauma múltiple y documentaron la incidencia de los eventos adversos relacionados.

En 2011 Lasanianos et al.¹¹⁵ realizaron una revisión de artículos publicados hasta junio de 2010, utilizaron el motor de búsqueda PubMed. Ingresaron los términos “trauma” y “segundo golpe” y recuperaron 115 resultados. Se excluyeron informes de casos, revisiones, editoriales, cartas al editor y publicaciones en idiomas distintos al inglés.

Los datos recuperados y utilizados fueron evaluados con un sistema de puntuación de calidad en base a 4 preguntas específicas:

1. ¿Se especificó claramente el tipo de intervención quirúrgica?
2. Fueron ciertos subgrupos de la población traumatológica general evaluados por separado? (por ejemplo, politrauma, pacientes con lesión torácica)
3. ¿Se describieron claramente los resultados de interés?
4. ¿Incluyó el estudio características pertinentes que pudieran afectar el resultado de interés? (es decir, se analizó la mortalidad con respecto a la gravedad de la lesión (primer golpe), el estado previo a la lesión de la salud del paciente o la magnitud del segundo impacto?)

Una respuesta afirmativa clara en cada una de las preguntas anteriores obtuvo 3 puntos, y una respuesta afirmativa pero que no proporcionó toda la información anticipada obtuvo 1 punto y ninguna información 0 puntos. La puntuación más alta fue de 12 puntos. Se excluyeron los estudios con menos de 8 puntos.

Las variables evaluadas para la cuantificación de los fenómenos del segundo golpe incluyeron factores relacionados con: la incidencia de embolismo graso, índices de función cardiopulmonar, pruebas de coagulación, niveles séricos de citoquinas pro-inflamatorias, así como aspectos clínicos en la evolución de los pacientes (Tabla 1 - Anexos).

Todas estas variables fueron, analizadas con base a:

- El momento de la cirugía (Temprano vs. Tardío).
- El tipo de fijación (Interna vs. externa).
- La gravedad del primer golpe (trauma severo frente a pacientes con fracturas aisladas).
- La presencia o no de lesión torácica.

De los estudios evaluados, 26 cumplieron con todos los criterios de elegibilidad refiriéndose a 8.262 pacientes (tabla1).^{10,224} 16 de los estudios fueron retrospectivos^{10,14,21} y 10 prospectivos^{29,73,143,161,162,164,185,197,220-,221} Todos los estudios excepto uno⁶⁵, incluyeron pacientes con

politraumatismo con (ISS \geq 16).^{40,128} Aquellos que tuvieron un puntaje de lesión abreviado (AIS) para tórax \geq 3 se consideraron pacientes con lesión torácica (IC).

El efecto del intervalo de tiempo entre el trauma y la cirugía fue examinado para la creación de grupos de cirugía temprana y tardía (Tabla 2). La cirugía temprana se definió en la mayoría de los estudios^{14,21,22,24,29,36,59,73,80,90,105,143,144,162,161,220,} como un procedimiento que se lleva a cabo a más tardar a las 24 h de la lesión, y por otros autores este período de tiempo se extiende a 48h.^{10,14,21,24,29,36,59,73,80,90,105,143,144,162,161,164,167}

Trauma musculoesquelético asociado a lesiones en tórax

La lesión torácica en el paciente multitrauma generalmente consiste en una fractura de la pared torácica o una contusión pulmonar, o ambas. En el paciente con fracturas aisladas de costillas, el acto de respirar es doloroso y causa hipoxemia que puede tratarse con bloqueos locales de dolor o ventilación artificial si así lo requiere el paciente.

La contusión pulmonar es de suma preocupación porque está estrechamente asociada con el SDRA.²⁰⁶ en el paciente con contusión pulmonar, la disfunción de la oxigenación puede aumentar a pesar de los esfuerzos adecuados de ventilación mecánica, debido a la formación de edema pulmonar. Este edema pulmonar está mediado por células inflamatorias, lo que causa un recuento inmunológico local, acción que afecta al endotelio pulmonar.¹⁷⁷

La naturaleza progresiva de una contusión pulmonar puede causar problemas y con frecuencia es subestimada en nuestros departamentos de emergencias.⁶⁵

Los estudios diagnósticos precoces, pueden no revelar adecuadamente la extensión de la lesión pulmonar en evolución. Incluso cuando los parámetros de los gases en sangre están dentro de los límites normales y la radiografía de tórax es normal, puede producirse una contusión pulmonar como resultado de la respuesta inmunitaria, lo que aumenta el riesgo de SDRA.^{210,231}

La evaluación del paciente debe centrarse en los siguientes criterios clínicos:

- Presencia de una contusión pulmonar en la radiografía de tórax inicial o en una tomografía computarizada
- Disminución de la oxigenación (requerimiento de aumento de Fio₂ > 40% o Pao₂ / Fio₂ <250 mm Hg)
- Presiones en las vías respiratorias incrementadas (por ejemplo, > 25 a 30 cm H₂O).

La función pulmonar puede cambiar dentro de las horas posteriores a la lesión, y se deben obtener análisis de gases en sangre seriados durante la evolución del paciente expuesto a traumas severos.

El momento del manejo de la fractura en pacientes con lesiones torácicas sigue siendo controvertido, con estudios y recomendaciones contradictorios.

Fakhry et al.⁵⁸⁵ realizaron una revisión bibliográfica y descubrieron una tasa de mortalidad del 4,6% en pacientes con lesiones torácicas graves que se sometieron a una cirugía ortopédica definitiva el día 1, en comparación con una tasa de mortalidad del 0% en pacientes que les fue practicada una cirugía de estabilización definitiva de forma tardía. Los autores concluyeron que la presencia de una lesión torácica grave es un factor mandatorio para retrasar la reparación de fracturas mayores más de 24 a 48 horas hasta que estas lesiones se hayan estabilizado.

Bone et al.¹⁶ compararon tres grupos de pacientes con lesión torácica: aquellos cuya fractura femoral se trató con un clavo, aquellos cuya fractura se trató con una placa y los que no tenían fractura de fémur. Los autores concluyeron que la lesión torácica, no así el método de fijación de la fractura femoral era el responsable de la aparición del SDRA.

Tras revisar la bibliografía es notable como todos los autores están de acuerdo en que el traumatismo torácico grave representa un factor de riesgo para el SDRA, por lo que es aconsejable descartar contusiones pulmonares graves mediante una tomografía de tórax temprana; y así plantear un proceder de forma individualizada y de la mano con un enfoque multidisciplinario.

Trauma musculoesquelético severo asociado a lesiones del sistema nervioso central

Después de una lesión importante a nivel craneal, el cerebro pierde la capacidad de autorregulación del flujo sanguíneo en zonas de contusión. Además, la utilización de la glucosa aumenta, lo que aumenta el desajuste entre el aporte sanguíneo y el metabolismo. En consecuencia, el cerebro lesionado es altamente susceptible a la lesión isquémica.

El individuo con traumatismo craneal tiene mayor riesgo de disminución del flujo sanguíneo cerebral durante las primeras 12 a 24 horas después de la lesión.

La hipotensión intraoperatoria es un factor de riesgo importante para la lesión cerebral secundaria. Los objetivos principales del tratamiento de la lesión cerebral traumática son el mantenimiento de una perfusión cerebral adecuada y la prevención de lesiones secundarias.²⁰⁰

El tratamiento del paciente multitrauma con trauma craneoencefálico requiere un enfoque multidisciplinario que incluya al equipo de neurocirugía, con un tratamiento adaptado a la evolución del estado del paciente. El grado de inflamación cerebral, una herniación potencial y un alto índice de hemorragia hace que estos pacientes deben controlarse de cerca.

Los estudios clínicos han proporcionado resultados contradictorios. McKee et al.¹³³ no informaron diferencias significativas en la mortalidad, ni ninguna diferencia en la duración de la estancia hospitalaria, en un estudio que llevaron a cabo comparando pacientes multitrauma, valoraron pacientes que tenían lesiones craneales cerradas asociadas a fracturas de fémur, con pacientes que

tenían lesiones en la cabeza pero sin fracturas en fémur, como resultado no hubo diferencia en la evolución neurológica de acuerdo con el momento de la estabilización.

Sin embargo, un estudio realizado por Townsend et al.²¹⁵ en 43 pacientes con un Glasgow <9 documentado en la admisión que fueron operados dentro de las primeras 2 horas tuvieron un riesgo ocho veces mayor de hipotensión. Treinta y seis de los 43 pacientes con déficit neurológico tuvieron presiones de perfusión cerebral <70 mmHg en las primeras 24 horas.

Jaicks et al.¹⁰³ informaron que la fijación de la fractura en presencia de una lesión severa en la cabeza tiene efectos negativos; sin embargo, los autores no incluyeron en su análisis a los pacientes que fallecieron antes del alta.

Estos resultados contradictorios son notables y pueden atribuirse a diferentes criterios de inclusión en estos estudios respectivos.

En el paciente con multitrauma severo que incluya trauma craneoencefálico, los tiempos aceptables en sala de operaciones, la pérdida de sangre y la pérdida de temperatura se deben determinar de forma individual. En casos equívocos, el seguimiento de la presión intracraneal es prudente. Durante la fijación de la fractura, los objetivos del tratamiento deben incluir el mantenimiento de una perfusión cerebral adecuada y evitar los insultos secundarios.

Para aclarar de una mejor manera el manejo terapéutico en pacientes con fracturas de huesos largos y lesiones múltiples asociadas a un trauma craneoencefálico. Se realizó una revisión de bibliografía basada en la evidencia científica, la cual aportó lo siguiente: No se encontraron estudios de nivel I (ensayos clínicos aleatorios). De acuerdo a estudios de nivel II (estudios clínicos prospectivos, no comparativos o análisis retrospectivos de datos confiables) y de los estudios de nivel III (series de casos retrospectivas o revisiones de bases de datos), se concluyó que en los pacientes con lesiones de cerebro leves, moderadas o graves que se sometieron a una estabilización de huesos largos dentro de las primeras 48 hrs, presentaron resultados similares a los tratados con una estabilización tardía, esto con respecto a la tasa de mortalidad, la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos, la necesidad de ventilación mecánica y la estancia hospitalaria.

Como conclusión a este punto podemos manifestar que no existen pruebas convincentes de que la estabilización temprana de los huesos largos mejore o empeore el resultado en pacientes con una lesión cerebral leve, moderada o grave.

La estabilización temprana de la fractura ya sea con clavos endomedulares en pacientes estables, o con fijadores externos en caso de pacientes que así lo requieran es potencialmente benéfica ya que en estos casos se reduce el dolor en la zona de la fractura al minimizar los movimientos involuntarios de un paciente inconsciente o poco cooperador. A su vez tiene un efecto positivo sobre el metabolismo, el tono muscular y la temperatura corporal del paciente y, como resultado, la función cerebral.

Además, las fracturas no estabilizadas pueden causar deterioro fisiológico en estos pacientes como resultado del aumento del daño de los tejidos blandos, embolismo graso e insuficiencia respiratoria. En los últimos años, algunos autores han reportado un peor resultado en pacientes con lesión cerebral secundaria como resultado de hipotensión, hipoxia y aumento de la administración intraoperatoria de líquido relacionado con la fijación quirúrgica definitiva temprana de las fracturas. En un estudio de pacientes con lesiones múltiples en fracturas de fémur, tibia y pelvis, Martens et al.¹²⁹ informaron una prevalencia de deterioro neurológico temprano de 38% en un grupo tratado con fijación definitiva temprana, comparado con otro grupo tratado con fijación quirúrgica tardía y que no presentaba deterioro neurológico. En dicho estudio se correlaciona como factor de riesgo principal el tiempo quirúrgico > 2hrs dedicado a la estabilización de las diferentes fracturas.

Estrategias terapéuticas para el manejo de pacientes con trauma severo

Los estudios clínicos recientes han dado recomendaciones para el cuidado musculoesquelético óptimo del paciente multitrauma. Sin embargo ha sido un arduo proceso de investigación, en el que históricamente, varias épocas pueden ser diferenciadas.

Década de 1960's: La estabilización inmediata de la fracturas de huesos largos en el paciente con múltiples lesiones traumáticas se asoció con una tasa de mortalidad inaceptablemente alta. La principal preocupación de los cirujanos que tratan pacientes con múltiples traumas fue el desarrollo de un síndrome de embolia grasa y una disfunción pulmonar asociada. La grasa y los contenidos inflamatorios que se liberan desde el sitio de fractura se vincularon con un fallo pulmonar. El apoyo cardiovascular y pulmonar perioperatorio no estaba bien establecido, lo que llevó a tasas de mortalidad de hasta el 50%.⁹

Como resultado, las fracturas de huesos largos se trataron inicialmente con férulas, yesos o tracciones hasta que se realizó una estabilización sistémica, una vez que se dilucidaron los efectos del síndrome de embolia grasa. La estabilización quirúrgica definitiva se retrasó por 10 a 14 días hasta que los sistemas pulmonar, cardiovascular y neurológico y el perfil de coagulación se estabilizaron.¹⁶⁵

La fijación tardía de las fracturas mayores está plagada de implicaciones locales y sistémicas. Sin una fijación adecuada, el paciente no puede ser movilizado y a menudo, se le obliga a permanecer en decúbito supino durante períodos prolongados. Lo que da lugar a disfunción de múltiples órganos, y podría llevar a trastornos, como neumonía, úlceras de decúbito, alteraciones vasculares, patología gastrointestinal, además de asociar un alto riesgo de broncoaspiración.

Seibel et al.¹⁹⁷ Fue el primero en describir una asociación entre la estabilización tardía y una permanencia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), con el subsecuente aumento de leucocitosis y fiebre.

Década de 1980's: Un cambio radical en el paradigma de tratamiento del paciente multitrauma con fracturas importantes de huesos largos ocurrió como resultado de estudios que se centraron en el momento de la fijación ortopédica y la comprensión del desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Las fracturas de fémur en los pacientes con lesiones múltiples se convirtieron en el foco y el modelo de estudio para la investigación clínica. Se obtuvieron mejores resultados en el paciente politraumatizado cuando se realizó el enclavamiento intramedular de la fractura de fémur en los primeros días después del ingreso.

Bone et al.¹⁷ realizó el primer estudio prospectivo que reveló los beneficios potenciales de la reparación temprana de la fractura. Ciento setenta y ocho pacientes con fractura femoral aguda fueron aleatorizados para recibir una fijación o tracción temprana. Dentro de la población de estudio original, 83 presentaron lesiones múltiples. La cohorte de pacientes tratados con tracción y fijación femoral tardía tuvo la mayor incidencia de SDRA.

Estas investigaciones culminaron en un cambio en la práctica ortopédica. A la luz de los resultados convincentes de Bone et al.¹⁷, los pacientes con fracturas de fémur pasaron menos tiempo con tracción y se estabilizaron quirúrgicamente más rápido. El tiempo en la tracción disminuyó en promedio de 9 días a 2 días. Sin embargo, la "fijación temprana de la fractura" se definió de manera aproximada y podría interpretarse como varios días después de la admisión al hospital.

Junto con una mejor comprensión de la fisiopatología después de un traumatismo, se realizaron importantes mejoras en el apoyo fisiológico general de los pacientes con lesiones graves. Border et al.²⁰ hizo hincapié en que la optimización de la nutrición se correlacionaba con la disminución de los requisitos de ventilación mecánica y el encamamiento prolongado.

Sin embargo, el principio de la cirugía de fijación temprana a veces se interpretaba de manera demasiado literal, lo que daba como resultado un protocolo de tratamiento demasiado agresivo en el paciente multitrauma. Las cirugías ortopédicas para lesiones musculoesqueléticas mayores y menores se estaban realizando dentro de las 24 horas posteriores a la admisión, una práctica que parecía estar asociada con un aumento de las tasas de complicaciones. Los efectos beneficiosos de la fijación de las fracturas a menudo se vieron afectados por el daño infligido a la fisiología general del paciente como resultado de los procedimientos prolongados y que asociaban una pérdida de sangre considerable.

Tras haber realizado una breve reseña histórica y una descripción detallada de los eventos fisiopatológicos, que toman parte en el paciente con trauma múltiple severo, sabemos que la hipoxia, el shock hemorrágico y la hipotermia correlacionan altos índices de mortalidad, al provocar una alteración de los mecanismos de respuesta inflamatoria sistémica e hipoinflamación lo que conlleva

a una cascada de eventos que en muchos de los casos culminan en un fallo multiorgánico y muerte. (Ver Figura 8 - Anexos)

Para prevenir estas muertes debemos tener clara una estrategia terapéutica de manejo para estos pacientes.

La Temporización de procedimientos a partir de la lesión y hasta la fijación definitiva de fracturas en un paciente multitrauma ha sido sujeto de debate durante las últimas décadas.

Las recomendaciones para la fijación temprana versus un enfoque de control de daños se derivan del estudio de la fisiopatología de los pacientes en condición crítica, los beneficios de la estabilización temprana de la fractura comparados con los efectos secundarios potenciales de la carga quirúrgica excesiva. Los avances en la cirugía traumatológica ortopédica, junto con mejoras fundamentales en la anestesia y la medicina de cuidados críticos, han permitido a los cirujanos ortopédicos realizar operaciones definitivas en la etapa inicial. Sin embargo, en algunos casos la cirugía definitiva en etapas tempranas provoca un efecto deletéreo, siendo más recomendable la cirugía de control de daños en estos casos.

Cirugía de control de daños

El término control de daños fue utilizado originalmente por el ejército de los Estados Unidos para describir las tácticas necesarias para mantener a flote embarcaciones comprometidas en el mar.

Basados en lo descrito los cirujanos generales de trauma llegaron a aplicar este término a una estrategia de manejo que implicaba la reducción de tiempo y el impacto de la operación inicial para así mejorar la supervivencia de pacientes con múltiples traumas severos y críticamente enfermos.

El control de daños en la cirugía de trauma incluye el empacado de las principales fuentes de hemorragia en lugar de realizar una reparación inmediata, prolongada y definitiva de los órganos viscerales. Como parte de la filosofía de control de daños, se aplican intervenciones inmediatas para salvar la vida dirigidas a detener el sangrado, para posteriormente realizar una mejor estabilización en la unidad de cuidados intensivos. Solo después de la estabilización fisiológica adecuada, es que se toma la decisión de realizar una intervención definitiva.

Este cambio en la práctica del trauma resultó en mejores tasas de supervivencia.¹⁸⁷ Tras valorar este enfoque terapéutico los cirujanos de trauma ortopédico adoptaron una temporización similar para los traumas severos. La cirugía inicial se realizó con el objetivo de lograr una rápida estabilización esquelética de las lesiones ortopédicas mayores, detener el ciclo de lesión musculoesquelética en curso y controlar la hemorragia. Este enfoque se denominó cirugía ortopédica de control de daños (DCO).¹⁹³

El fijador externo es la herramienta principal asociada con DCO. Se pueden usar en fracturas de extremidades y en fracturas de pelvis. Un fijador externo se puede aplicar rápidamente y con una pérdida de sangre mínima. En comparación con una férula, el acceso a los tejidos blandos es relativamente fácil, lo que permite el manejo de las heridas y el monitoreo de la presión intracompartimental. En contraste con la tracción esquelética, el tratamiento con fijación externa inicial mejora la movilidad del paciente, lo cual es beneficioso para la evolución, incluido el compromiso pulmonar. Esta fijación también facilita el cuidado por parte de enfermería. En algunos casos, especialmente aquellos que involucran traumatismo craneal severo, la fijación externa puede servir como una estrategia de tratamiento definitiva.

Se ha recomendado el enclavado de control de daños como una alternativa al fijador externo. En este enfoque, un clavo retrógrado no bloqueado se usa rimado o sin rimar. Para ello, tras unos días el paciente suele ser devuelto al quirófano, donde se le realiza el cambio de material y bloqueo del implante original tras la reanimación y estabilización.

Scalea et al¹⁷⁷ utilizaron un enfoque de DCO en 43 pacientes en estado crítico con fractura de fémur que se sometieron a una fijación externa inicial seguida de conversión a un clavo intramedular. Informaron mínimas complicaciones ortopédicas y tasas de supervivencia óptimas.

Las indicaciones de DCO en este estudio incluyeron lesión craneal (46%) e inestabilidad hemodinámica (65%). Taeger et al²⁰⁸ realizaron un estudio tipo cohorte prospectivo de pacientes tratados de acuerdo con los criterios de DCO y describieron efectos beneficiosos similares. Pape et al¹⁶³ informaron una menor incidencia de complicaciones pulmonares en pacientes limítrofes con fracturas femorales tratados inicialmente con fijación externa. La población más grande del estudio fue examinada por Morshed et al.¹⁴⁴ que revisaron 3.069 pacientes con trauma multisistémico. La estabilización definitiva que fue realizada dentro de las primeras 12 horas se asoció con una tasa de mortalidad más alta que el retraso de esta. Los autores concluyeron que retrasar la reparación de las fracturas de la diáfisis del fémur más allá de las 12 horas en el paciente con traumatismo multisistémico reduce la mortalidad en aproximadamente un 50%.

Evaluación del paciente con trauma severo

La evaluación inicial del paciente generalmente se realiza utilizando sistemas de clasificación, como el índice de severidad de la lesión (ISS) o el nuevo índice de severidad de la lesión (NISS). Para las condiciones que amenazan la vida, que con frecuencia son el resultado de un traumatismo penetrantes, se ha utilizado la tríada de muerte (hemorragia, coagulopatía, hipotermia). Sin embargo, en pacientes con traumas cerrados, es importante tomar en cuenta la lesión tejidos blandos por lo que

los parámetros para evaluar una oxigenación adecuada son útiles para determinar el estado clínico del paciente.

Criterios para determinar la condición clínica de los pacientes con múltiples traumas y determinar el manejo terapéutico a seguir

Un paciente puede clasificarse como **estable** (grado I, apto para cirugía), **límite** (grado II, condición incierta con episodios de inestabilidad cardiovascular e hipoxemia), **inestable** (grado III, inestabilidad cardiovascular [presión arterial sistólica <90 mmHg]), o **in extremis** (grado IV, lesiones graves que amenazan la vida).¹⁶⁵ Aunque se consideran varios parámetros para clasificar estos pacientes, no se han establecido límites numéricos definitivos; por lo tanto, el juicio y la experiencia son necesarios para dar al paciente una mejor expectativa de vida.

Los parámetros utilizados para identificar a un paciente en las distintas condiciones se incluyeron en los criterios según corresponda SDRA, SRIS. Para calificar a un paciente dentro de una categoría específica esta debe incluir tres de los cuatro criterios mencionados anteriormente (shock, alteración de la coagulación, temperatura <35 °C, lesiones de tejidos blandos).¹⁶⁵ Actualmente el nivel de evidencia es insuficiente para estratificar definitivamente a los pacientes; por lo tanto, la combinación propuesta de estos parámetros es solo sugestiva. Sin embargo, la mayoría de estos componentes son puntuaciones que se han aplicado de forma rutinaria y son ampliamente aceptadas.

Para fines de detección, se han utilizado los siguientes parámetros:

- Disfunción pulmonar (Pao₂ / Fio₂ <250 mm Hg)
- Recuento de plaquetas <95,000 / mm³,
- Hipotensión que no responde a la terapia de > 10 unidades de sangre en 6 horas y requerimiento de vasopresores.¹⁶³

(Ver Tabla 8 - Anexos)

También se ha descrito que los parámetros inflamatorios tienen un alto poder predictivo para el desarrollo de complicaciones, sin embargo estos no están disponibles en la mayoría de los hospitales.

Prioridades quirúrgicas

La primera prioridad quirúrgica es salvar la vida del paciente, y cuando sea posible, la extremidad, así como para limitar el tiempo en el quirófano el cual se ha demostrado que no debe exceder > 2 horas.¹⁶⁵

Dentro de esta ventana quirúrgica, las fracturas abiertas deben desbridarse y estabilizarse mediante un fijador externo cuando el paciente así lo requiera. La presión negativa tiene un papel integral en el tratamiento de las heridas ortopédicas.

En algunos casos puede ser necesaria la realización de una amputación en guillotina para salvar la vida del paciente que está In extremis debido a una fractura de la extremidad o que tiene una fractura abierta con lesión vascular.

No es posible imponer criterios específicos, ya que para cada caso se debe tener en cuenta una serie de variables. Sin embargo, se pueden hacer algunas recomendaciones generales.

En el paciente in extremis, el control de la hemorragia es primordial, seguido de la estabilización de los parámetros vitales en la UCI. Las fracturas mayores se consideran una prioridad secundaria. En el paciente inestable, las fracturas mayores de las extremidades inferiores deben estabilizarse con un método temporal (fijador externo, clavo endomedular no rimado). En el paciente límite que responde a la reanimación, se pueden realizar procedimientos definitivos (p. Ej., enclavado intramedular) pero dentro de un límite de tiempo quirúrgico no superior a 2 horas.

El paciente con varias fracturas de extremidades inferiores debe reevaluarse continuamente, prestando especial atención a los siguientes parámetros:

- Función pulmonar (Pao₂ / Fio₂ no debe caer por debajo de 250 mm Hg)
- Temperatura (no debe ser <32 °C)
- Requerimiento de líquidos (no debe exceder más de 3 litros, o 5 unidades de sangre)
- Ausencia de coagulopatía significativa.

En el paciente estable, todas las fracturas pueden estabilizarse definitivamente en el primer día. En la siguiente figura se presenta un algoritmo útil para el tratamiento de pacientes borderline e inestables e in extremis. (Ver Figura 9 - Anexos)

Marcadores predictores de respuesta inmune y sepsis en pacientes politraumatizados

Los pacientes con traumas múltiples son difíciles de manejar y su curso clínico a menudo se complica aumentando su mortalidad.^{43,50,123,132,176,202,203,205,227,234}

La muerte ocasionada por un traumatismo tiene una distribución trimodal, que ocurre inmediatamente en el lugar del accidente (45% de los casos), dentro del primer día (10%) por lesiones cerebrales traumáticas o hemorragia incontrolada y días después (45%) como consecuencia de

complicaciones tales como sepsis, síndrome de dificultad respiratoria (SDRA) y síndrome de insuficiencia orgánica múltiple (FMO).⁴

Las secuelas generales de la lesión inicial y las intervenciones quirúrgicas subsecuentes provocan un aumento de la actividad del sistema inmunoinflamatorio, induciendo inicialmente una reacción de respuesta inflamatoria sistémica la cual si persiste o aumenta a parámetros fuera de lo tolerado, podrían conducir al desarrollo temprano de una lesión de órganos a distancia por ejemplo un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) post-trauma o incluso un fallo multiorgánico (MOF).^{74,85}

Al mismo tiempo, una reacción para contrarrestar este síndrome de respuesta inflamatoria inicia su acción para generar homeostasis, sin embargo, esta podría conducir a un estado de inmunosupresión, que expone al paciente a un mayor riesgo de complicaciones (SDRA, FMO).

El diagnóstico precoz y el tratamiento de la infección en este grupo de pacientes se asocian con un mejor resultado y una disminución de la mortalidad.¹⁷⁰

Los cultivos bacterianos son la prueba estándar para aislar el patógeno causal de la sepsis. Se están desarrollando nuevas técnicas que provean aun diagnóstico más rápido basadas en resultados seriados de PCR, pero aún no han sido implementadas en la práctica clínica de manera rutinaria.

No es infrecuente que la terapia inicie de forma tardía y que la decisión se base solo en una sospecha clínica (el patógeno puede no identificarse en 30 a 50% de los pacientes).¹⁷⁰ La disponibilidad, por tanto, de contar con pruebas diagnósticas capaces de predecir tempranamente el desarrollo de una infección es necesaria.

En este contexto, en los últimos años, el papel de los biomarcadores en la predicción temprana de los cambios subclínicos y la evolución antes de que se establezca la enfermedad, ha sido el foco de una extensa actividad de investigación.²²⁵

Marcadores que predicen sepsis, con nivel de evidencia fuerte

Procalcitonina (PCT)

La PCT es un precursor de la hormona calcitonina, que pertenece a un grupo de proteínas relacionadas que incluyen los péptidos relacionados con el gen I y II, de la calcitonina, amilina, adrenomedulina, calcitonina y sus precursores (codificados por el gen CALC-1 ubicado en el cromosoma 11) y normalmente son producidos por las células C en la glándula tiroides. En caso de infección bacteriana sistémica o por estimulación con endotoxinas o citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β), los niveles de PCT aumentan dramáticamente hasta 1000 veces. Esta producción no hormonal ocurre en muchas células no tiroideas, en unas pocas horas.¹⁰²

Cinco estudios prospectivos de cohorte,^{7,31,32,102,134} dos estudios retrospectivos de cohorte^{12,109}, un estudio prospectivo de casos y controles¹⁵¹ y un estudio retrospectivo de casos y controles²²⁹,

realizados en una un total de 3.969 pacientes han informado la eficacia de la PCT para predecir la sepsis en una etapa temprana de los pacientes con traumatismo. Dos estudios prospectivos, una cohorte⁵¹ y un caso control⁹⁸ informaron que la PCT no predijo la sepsis. Hensler et al.⁹⁸ mostraron valores PCT correlacionados con FMO y un aumento de la mortalidad.

La PCT mostró una cinética rápida, con niveles máximos de 24 a 48 h después del traumatismo y disminución rápida en pacientes no complicados^{7,31,32,102,134} Los valores elevados persistentemente o los aumentos secundarios son predictores adecuados de sepsis^{7,12,31,32,102,229} y FMO.^{12,31,32,51,98,134, 229}

Clínicamente la PCT es útil para predecir el curso séptico en la población traumatizada y permitir el diagnóstico temprano del FMO y mayores complicaciones infecciosas. La cinética rápida permite seguir la respuesta al tratamiento.

Proteína C reactiva (PCR)

La PCR es una proteína de fase aguda, de estructura pentamérica.¹⁶⁹ La PCR es sintetizada predominantemente por hepatocitos,¹⁶⁹ donde su transcripción es inducida por varias citoquinas (IL-6, TNF-a, IL-1b) en respuesta a la inflamación, infecciones y daño tisular.⁵²

Siete estudios prospectivos de cohorte^{7,31,32,51,61,134,230}, 2 estudios retrospectivos de cohorte^{12,109} y un estudio prospectivo de casos y controles⁴⁴ realizados en un total de 2386 pacientes, no informaron poder predictivo de la PCR para la sepsis en pacientes traumatizados.

La PCR alcanza su punto máximo en los primeros 3 días, pero el período de descenso es largo y por lo tanto no permite una discriminación entre condiciones sépticas y no sépticas.^{3,7,12,109}

Clínicamente la PCR es útil en la monitorización de la inflamación sistémica y desarrollo de complicaciones mayores.

Marcadores predictores de sepsis con nivel de evidencia moderado

Interleucina -10 (IL-10)

La IL-10 es una proteína producida principalmente por linfocitos T y secundariamente por linfocitos B y células mononucleares, actúa como una citocina antiinflamatoria reduciendo la síntesis del TNF-a y la IL-1, en células mononucleares activadas, disminuye la expresión del HLA-DR en los monocitos inhibiendo su función como célula presentadora de antígenos y disminuye la producción de citosinas en las células Th-1. Parece ser uno de los cofactores que inducen anergia después de un traumatismo grave y aumenta el riesgo de infección y sepsis.^{11,74}

Tras valorar un estudio prospectivo de cohorte¹³⁵, 2 estudios prospectivos de casos y controles^{77,148} y un estudio retrospectivo de casos y controles¹⁹⁹ (total de pacientes: 597 pacientes) mostraron niveles

significativamente mayores de IL-10 en pacientes que desarrollan sepsis en el momento de la admisión.

La IL-10 tiene una cinética muy rápida con niveles detectables pocas horas después de la lesión (alcanzando un máximo de 4 h)¹⁴⁸ y disminuyendo rápidamente en todos los pacientes (1er día después de la lesión).^{77,148}

Marcadores predictores de sepsis con nivel de evidencia limitado

Interleucina-1

La IL-1 pertenece a una familia de péptidos (IL-1a, IL-1b e IL-1ra) y se libera en presencia de isquemia e infecciones por monocitos activados y células endoteliales.

La IL-1 tiene un efecto proinflamatorio y actúa de forma sinérgica con el TNF-a en la inducción de fiebre, hipotensión, adhesión de células endoteliales, quimiotaxis y diapédesis de PMN y macrófagos. La vida media en circulación de la IL-1 es de 6 min. Su naturaleza evanescente hace que su detección sea difícil y poco fiable como herramienta clínica después de la lesión.²⁴³

Interleucina-18

Esta interleucina es un miembro de la familia de la IL-1, es secretada por varios tipos de células, incluyendo macrófagos y células osteoblásticas.

Las actividades biológicas de la IL-18 son promover la producción de IFN-g y otras citoquinas (GM-CSF, TNF-a, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-13), estas a su vez aumentan la respuesta del Th-1 en sinergia con la IL-12, para estimular la inducción de la enzima óxido nítrico-sintetasa. IL-18 muestra actividad antiinfecciosa y antitumoral y puede desempeñar un papel importante en la fisiopatología de la sepsis.¹⁰⁷

Con respecto a este marcador, solo hay evidencia de un estudio enfocado en pacientes de trauma, en el cual se documenta que la IL-18 es un marcador temprano capaz de identificar un mayor riesgo de desarrollar FMO y sepsis.

TNF-a y sTNF-alfa r1

El TNF-a se genera como una forma de precursor trans-membrana y se expresa como un polipéptido de superficie celular tipo II en macrófagos, linfocitos activados y otros tipos de células. El TNF-a desempeña un papel central como citoquina proinflamatoria en diferentes células diana: es capaz de activar las células endoteliales aumentando la permeabilidad, la expresión de las moléculas de adhesión y las propiedades pro coagulantes; para activar macrófagos, células NK y linfocitos, y

potenciar su actividad citotóxica así como la producción de citoquinas de tipo Th1; para estimular la proliferación de células B y la producción de inmunoglobulina.¹³

La forma soluble de TNF-R1 se libera en el medio extracelular después de la escisión proteolítica del dominio de unión extracelular de la forma de la superficie celular. Dado que sTNF-alfa r1 es capaz de unirse a TNF-a, puede modular la acción de esta citoquina que podría afectar el resultado durante la sepsis. TNF-a y sTNF-aR1 no tuvieron suficientemente valor para predecir la aparición de FMO y sepsis

Selectinas e ICAM-1

Las selectinas son moléculas de adhesión involucradas en el proceso de diapédesis de neutrófilos. La L-selectina está presente normalmente en el neutrófilo y tanto la E como la P se expresan en el endotelio activado. La p-selectina aparece rápidamente después de la activación endotelial por histamina, complemento y trombina. La expresión de E-selectina es inducida por endotoxinas, TNF-a o IL-1b. La molécula de adhesión intracelular (ICAM) -1 se expresa en la superficie de las células endoteliales activadas. Todas estas moléculas son detectables en forma soluble y pueden considerarse marcadores indirectos de la activación endotelial.

No se encontraron diferencias significativas de sus valores plasmáticos entre los pacientes sépticos y no sépticos.

Lactato

Los niveles séricos de lactato se utilizan ampliamente como marcadores biológicos para diagnosticar y evaluar la gravedad de la hipoperfusión tisular.¹⁵³ Se ha documentado la hipoperfusión oculta persistente (POH) como un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones en pacientes que sufren trauma severo.^{12,38} El aclaramiento de lactato se ha descrito como marcador biológico de POH.

Los resultados de dos estudios de cohortes, uno prospectivo y otro retrospectivo, que incluyeron un total de 2138 pacientes, reportaron un deterioro significativo del aclaramiento de lactato, durante las primeras 12 a 24 h, en pacientes traumáticos propensos a presentar un proceso séptico.

A razón de lo anterior, el aclaramiento del lactato puede permitir diferenciar eventualmente entre los pacientes con un curso séptico y los que no lo tienen. El aclaramiento del lactato como marcador de POH también puede actuar como un marcador de isquemia-reperfusion y, por lo tanto, monitorear la evolución de SIRS y la aparición del fenómeno "segundo golpe".

Marcadores predictores de sepsis con nivel de evidencia bajo

Interleucina-6 (IL-6)

La IL-6 es una glucoproteína producida por una variedad de células que incluyen linfocitos T, B y células endoteliales. La síntesis de IL-6 es inducida por otras citoquinas (TNF-a, IL-1b) y componentes virales y bacterianos como lipopolisacáridos. Aparece tempranamente en caso de daño tisular e infección. La IL-6 induce la síntesis hepática de proteínas de fase aguda (CRP, fibrinógeno, al-antitripsina y factores del complemento), la proliferación y activación de los linfocitos B y T, la diferenciación de las células T citotóxicas y aumenta la actividad de las células asesinas naturales.

De acuerdo con dos estudios de cohorte retrospectivos^{12,109} y un control de caso prospectivo control²⁴⁹ encontraron que la IL-6 podía discriminar tempranamente a los pacientes con trauma propensos a la sepsis. Mientras que en seis estudios prospectivos (dos cohortes y cuatro casos de control no hubo correlación entre los niveles de IL-6 y el desarrollo de sepsis.

La IL-6 tiene un inicio rápido (día 0–1 después del traumatismo) y regresa a la línea de base después de 5–7 días en pacientes no complicados.

Marcadores de respuesta inmune

La determinación de la magnitud de la respuesta inflamatoria en el paciente traumatizado ha resultado ser difícil. Los parámetros clínicos utilizados tradicionalmente, que incluyen el gasto urinario, los gases arteriales, el estado de la ventilación y los signos vitales básicos, son útiles pero tienen una sensibilidad limitada en la detección de pacientes con riesgo de lesión inflamatoria. Sin embargo, el análisis posterior a la lesión del déficit de base y los niveles de lactato, que se usan comúnmente para guiar la reanimación clínica en pacientes con shock hemorrágico, han demostrado gran utilidad en la identificación de pacientes con riesgo de lesión por una desmedida respuesta inflamatoria.

El déficit de base se utiliza como un indicador confiable de la pérdida de sangre, la reanimación y la mortalidad en pacientes con traumatismos severos, es el marcador de hipovolemia más sensible por lo que se sugiere su uso en todo paciente expuesto a un trauma complejo.⁹¹ Además, los pacientes con evidencia de acidosis isquémica considerable (es decir, niveles más bajos de déficit de base y niveles elevados de lactato) en las 24 horas iniciales después de un traumatismo mayor, son significativamente más propensos a desarrollar SDRA en los primeros 4 días después de la lesión.

Se ha implicado una variedad de mediadores inflamatorios en el desarrollo de la disfunción orgánica. Los marcadores séricos de actividad inmune se pueden agrupar selectivamente como, reactantes de fase aguda, actividad mediadora o actividad celular (Tabla 3 - Anexos).

El sistema de respuesta de fase aguda es parte del brazo innato del sistema inmunitario y consiste en las primeras células que llegan al sitio de la lesión (p. Ej., PMN, macrófagos activados por lipopolisacáridos). Después de llegar al sitio de la lesión, los PMN generan y liberan numerosas sustancias activas, incluidas enzimas proteolíticas, especies reactivas de oxígeno y sustancias vasoactivas.⁵⁵ El endotelio microvascular reacciona a estas sustancias con un aumento de su permeabilidad, resultando en edema intersticial, coagulación intravascular y mayor adherencia de PMN.

Los marcadores de la respuesta de fase aguda incluyen la proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP), la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina. La LBP se ha estudiado como marcador de sepsis, pero los niveles séricos se informaron como no específicos para la sepsis, y la respuesta de la LBP no está claramente correlacionada con la gravedad de la infección.¹⁸³

La PCR es una proteína de fase aguda producida por hepatocitos y se usa mucho en el entorno clínico como marcador de infección e inflamación. Aunque la síntesis de la PCR es dependiente de las citocinas, los estudios clínicos han demostrado que la PCR no es específica para evaluar la respuesta inmunoinflamatoria después de un traumatismo sensible.^{71,72} Además, los niveles séricos de PCR no se correlacionan con la gravedad de la lesión ni predicen la supervivencia en pacientes con trauma severo sensible.⁸¹

Se ha demostrado que los niveles séricos de procalcitonina se correlacionan con la gravedad de la sepsis, pero no se ha establecido el valor pronóstico de los niveles de procalcitonina en la población traumatizada.⁷⁴

Los marcadores séricos importantes de la actividad mediadora incluyen el factor de necrosis tumoral (TNF) α e IL-1, -6, -8 y -10. El TNF- α es producido por una variedad de células y actúa para aumentar la permeabilidad de las células endoteliales y la expresión de moléculas de adhesión. Sin embargo, las investigaciones sobre el uso de TNF- α como un marcador clínico de la inflamación han sido equívocas, y este marcador no se usa clínicamente en la actualidad.⁷⁴ La IL-1 y -10 también se han estudiado como posibles marcadores clínicos de la respuesta inflamatoria, pero los informes mixtos sobre su utilidad clínica han limitado su uso.⁷⁴

En contraste, se ha confirmado una relación directa entre los niveles elevados de IL-6 y -8 y el grado de lesión.¹³⁶

También se ha demostrado que IL-6 es un marcador confiable de la magnitud de la inflamación sistémica.¹⁵⁶

En un estudio que evaluó el resultado clínico en niños después de un traumatismo cerrado, el nivel de IL-8 en el momento del ingreso fue identificado como el determinante más importante de la mortalidad posterior a la lesión.¹⁵⁶

Otra investigación clínica encontró que los pacientes que murieron de sepsis tenían niveles significativamente más altos de IL-6 que los que sobrevivieron.⁸⁶

Gebdugh et al.¹⁶⁹ encontraron que los niveles de IL-6 aumentaron inmediatamente después del trauma, los pacientes con lesiones más graves tenían los niveles plasmáticos de IL-6 más altos y las concentraciones plasmáticas de IL-6 sistémicas se correlacionaron con los valores de la puntuación de gravedad de la lesión al ingreso hospitalario. Además, el nivel sérico de IL-6 se puede medir fácilmente y es menos transitorio que el de IL-1 o TNF- α .⁷⁴

Los marcadores de actividad celular incluyen moléculas de adhesión endotelial molécula de adhesión intercelular-1 y E-selectina, receptor de leucocitos CD11b y moléculas de antígeno leucocitario humano (HLA). Las moléculas HLA-DR de clase II, que median en el procesamiento de antígenos para la inmunidad celular, han demostrado ser las más prometedoras para la utilidad clínica. Los niveles séricos de moléculas de HLA-DR de clase II se consideran un marcador confiable de infección clínica y actúan como un predictor independiente de mortalidad en pacientes con shock séptico.⁷⁴

También se considera que el HLA-DR es el marcador más confiable de reactividad inmunológica y se correlaciona con la mortalidad y la morbilidad después de un trauma.⁷⁴

Bases clínicas para la estabilización quirúrgica

La comprensión de la complejidad y consecuencias fisiológicas de las alteraciones inmunológicas que se producen después de un traumatismo musculoesquelético ha aumentado considerablemente en los últimos años. Sin embargo, la aplicación clínica de estos hallazgos continúa evolucionando.

Otro aspecto de vital importancia y que carece de un estándar de atención definitivo es el momento y el método de intervención quirúrgica en pacientes que requieren una fijación ortopédica.

La estabilización esquelética es claramente importante para la movilización y la restauración de la función en pacientes con lesiones muscular esqueléticas graves, se ha demostrado que la fijación temprana de las fracturas de huesos largos reduce la incidencia de SDRA y FMO.¹⁰

Sin embargo estudios sobre fijación definitiva temprana en pacientes con traumas graves han demostrado que estos pacientes producen la liberación de mediadores proinflamatorios, los PMN causan cambios en las cascadas de fibrinólisis y coagulación independiente de la lesión traumática inicial.

Los procedimientos quirúrgicos posteriores a la lesión tienen la capacidad potencial de inducir un segundo insulto inflamatorio además del trauma inicial. Un procedimiento quirúrgico inoportuno antes de la restauración del equilibrio fisiológico puede resultar en un estado hiperinflamatorio y tiene el potencial de causar una alteración sistémica, incluidos SIRS, SDRA, FMO.²¹⁹

Este entendimiento ha llevado a un enfoque cauteloso en la atención total temprana para pacientes con lesiones graves.

El objetivo de los involucrados en el manejo de un paciente con lesiones severas es evitar la morbilidad temprana, que en muchos casos es causada por un tratamiento demasiado agresivo de la lesión, combinado con una falta de atención al estado fisiológico subyacente de la víctima.²¹⁹

Actualmente, la mayoría de la literatura que analiza la ortopedia del control de daños se centra en la evaluación de la estabilización inicial de fracturas de fémur y en la respuesta inflamatoria subsiguiente y el resultado en pacientes con lesiones múltiples.

En un estudio de intervención multicéntrico de 2007, Pape et al.¹⁶³ eligieron al azar a 165 pacientes con traumatismo cerrado y fractura de fémur y un ISS \geq 16 puntos, se les realizó una estabilización temprana con clavo endomedular, o colocación de fijación externa para posteriormente realizarles la fijación definitiva.

Los pacientes se clasificaron como estable o límite según su riesgo de complicaciones sistémicas (p. Ej., Mayor índice de trauma, puntajes de gravedad de la lesión, índice torácico combinado). Los autores descubrieron que las probabilidades de desarrollar una lesión pulmonar aguda son 6,69 veces mayores en los pacientes que se sometieron a un enclavamiento intramedular temprano en comparación con los pacientes que se sometieron a la colocación inicial de un fijador externo. Los autores concluyeron que, en pacientes estables, el clavo femoral primario es seguro. Sin embargo, en pacientes borderline, la fijación inicial definitiva de la fractura con el clavo IM se asocia con una mayor incidencia de disfunción pulmonar.

En otro estudio prospectivo, Pape et al.¹⁶³ examinaron los niveles séricos de IL-6 y -8 en 35 pacientes con fracturas de huesos largos de extremidades más bajas con una puntuación de gravedad de lesión asociada $>$ 16 puntos. Los autores encontraron niveles significativamente elevados de IL-6 sérica ($P = 0.03$) e IL-8 ($P < 0.05$) en las primeras 24 horas posteriores a la lesión en pacientes que se estabilizaron con clavos endomedulares en comparación con los pacientes tratados con fijación externa. Sin embargo, no se encontró asociación entre los marcadores inflamatorios séricos y las complicaciones clínicas postoperatorias.

En contraste, varios estudios han reportado enfermedad inflamatoria después de un traumatismo grave con un tratamiento definitivo temprano. En un estudio, el 38% de los pacientes con traumatismo que se sometieron a una cirugía reconstructiva secundaria mayor (es decir, reconstrucción facial, osteosíntesis de la faja pélvica, huesos largos o columna vertebral) dentro de los 3 días posteriores al ingreso desarrollaron FMO, 26 pacientes tuvieron niveles preoperatorios significativamente más altos de complejo inhibidor de la proteinasa- α 1 de la PMN y la PCR que los que no desarrollaron el FOM. Los autores concluyeron que el estado inicial del sistema de respuesta inflamatorio fue un factor

importante en el desarrollo posterior de FMO después de la cirugía. Otro estudio clínico informó un aumento de cuatro veces en la incidencia de SDRA en pacientes con lesión torácica a los que se les realizó una fijación definitiva de la fractura femoral dentro de las 24 horas posteriores al ingreso, en comparación con los pacientes que se sometieron a una reparación de la fractura en cualquier momento después del primer día de ingreso. La mejora de la capacidad para analizar marcadores moleculares inmunoinflamatorios mejorará nuestra comprensión del momento adecuado para la intervención quirúrgica en pacientes de alto riesgo.

Enclavado intramedular rimado y la respuesta inmunoinflamatoria

Los efectos sistémicos del rimado endomedular en comparación con el enclavado sin rimado, han llevado a que la controversia se centre en la influencia potencial de este sobre el sistema de respuesta inmune.

Durante el proceso de rimado, se ha demostrado que ocurren cambios vasculares pulmonares transitorios (que incluyen aumento de la presión arterial pulmonar y resistencia vascular pulmonar) sin lesión pulmonar. En presencia de lesión pulmonar, se ha demostrado que el enclavado rimado causa daño pulmonar permanente. El clavo rimado de fémur sin fractura en ovejas durante un estado de shock inducido con contusión pulmonar causó una elevación en el índice cardíaco, deterioro de la función hepática y una disminución del aclaramiento de creatinina durante los 10 días posteriores a la lesión.

Además, el enclavado rimado tanto en un modelo animal como en ensayos humanos se asocia con un mayor grado de embolización de la grasa y de respuesta inflamatoria en comparación con el enclavado no rimado.

También se ha demostrado que los marcadores séricos de inflamación están elevados después del enclavado rimado, y las concentraciones de IL-6 se elevan significativamente en el canal femoral. Se han encontrado niveles de IL-6 y elastasa significativamente mayores en pacientes después del enclavamiento de las fracturas de la diáfisis femoral con rimado. Sin embargo, el uso general del enclavado con rimado no ha mostrado ninguna diferencia significativa en las complicaciones sistémicas en comparación con otras técnicas de fijación definitiva.

Bosse et al.²¹ no encontraron diferencias en la tasa de SDRA, embolismo pulmonar, neumonía o muerte en pacientes tratados con placas o enclavado endomedular rimado en fracturas femorales. Además, los estudios en animales no han demostrado diferencias en la función pulmonar en los animales sometidos a enclavamiento rimado con respecto al rimado. Se necesitan ensayos clínicos adicionales para comprender mejor la seguridad del enclavamiento IM escariado y la influencia en el sistema de respuesta inflamatoria en pacientes con lesiones múltiples.

Futuro terapéutico y variación genética

Una mejor comprensión de la respuesta inmunoinflamatoria a la lesión y su respuesta a la intervención quirúrgica es un componente importante para dirigir la atención adecuada en el paciente después de una lesión traumática.

Además de modificar el tiempo y la extensión de la cirugía en función del estado inflamatorio del paciente, el tratamiento farmacológico dirigido específicamente a controlar la respuesta inflamatoria es otra posible intervención.

Agentes como los anticuerpos neutralizantes de TNF, los receptores de TNF solubles y los antagonistas de los receptores de IL-1 se han utilizado con éxito para tratar pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, la investigación del uso de antagonistas de citoquinas en el contexto del trauma agudo es limitada.

Los agentes farmacológicos con propiedades antioxidantes han demostrado ser prometedores para controlar la respuesta inflamatoria. Uno de estos agentes es la N-acetilcisteína (NAC), un potente antioxidante que se usa comúnmente en la clínica para tratar la toxicidad hepática por sobredosis de paracetamol. A nivel experimental, se ha demostrado que la NAC reduce el factor nuclear- κ B y la IL-8 en pacientes con sepsis, atenúa la producción de IL-8 en pacientes con shock séptico temprano y protege contra la microcirculación derivada de endotoxinas.

Timlin et al.²¹³ demostraron que una dosis única de NAC administrada a ratas inmediatamente después de una fractura femoral bilateral y estabilizada adecuadamente, atenuó significativamente las manifestaciones de lesión pulmonar postfractura, en comparación con animales no tratados.

Los inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) -2 son otro tipo de intervención farmacoterapéutica que puede ayudar a modular la respuesta inflamatoria. La COX-2 es la isoforma inducible de la enzima COX, que es producida por los macrófagos y se expresa en los sitios de inflamación y lesión. La COX-2 contribuye a la producción de prostaglandina E₂, que es uno de los primeros mediadores de la inflamación que se libera después de la lesión y que se ha demostrado que aumenta en condiciones inflamatorias como lesiones y quemaduras, ratones a los que se les administra una COX-2 dentro de las 24 horas posteriores a la fractura de fémur y una hemorragia significativa (40% del volumen de sangre) demostraron niveles menores de prostaglandina E₂, disminuyeron los niveles de IL-6 y mejoraron la supervivencia tras la lesión.⁷⁹

Se necesitan ensayos clínicos grandes adicionales para evaluar completamente la utilidad clínica de estos compuestos; sin embargo, los anteriormente expuestos ejemplifican posibles intervenciones terapéuticas que, en el futuro, pueden usarse para modular la respuesta inflamatoria aguda.

Dirigir las modalidades de tratamiento a los componentes específicos de la cascada molecular de la vía inflamatoria puede ayudar a modificar la respuesta hiperinflamatoria. Uno de estos objetivos potenciales son los receptores tipo peaje (TLR), una clase de receptores de reconocimiento de patrón que abarcan la membrana y se encuentran en los leucocitos que reconocen las moléculas derivadas de bacterias y los ligandos endógenos que señalan la lesión del huésped. Uno de estos receptores, el TLR4, se ha aislado como un impulsor de la respuesta inmune innata en los entornos inflamatorios autoinmunes y estériles, y puede ser un objetivo para modular la respuesta inflamatoria posterior a la lesión.

Otra proteína que parece estar altamente involucrada en el inicio de la inflamación sistémica es el grupo de alta movilidad box-1 (HMGB1), que es una proteína de unión al ADN presente en los núcleos de la mayoría de las células eucarióticas. Las proteínas HMGB1 muestran propiedades proinflamatorias similares a las citocinas a través de interacciones con TLR4. En un estudio reciente, los ratones sometidos a fracturas de fémur bilaterales después tratados con anticuerpos neutralizantes para HMGB1, estos ratones produjeron niveles séricos más bajos de IL-6 y -10, así como una inflamación sistémica y lesiones orgánicas menores en comparación con la inmunoglobulina G (IgG) controles tratados con anticuerpos. Tanto los receptores TLR4 como la vía TLR4-HMGB1 pueden jugar un papel importante en el reconocimiento celular y la respuesta a la lesión y proporcionar un objetivo alentador para la futura modificación molecular de la respuesta inflamatoria.

La variación genética probablemente contribuye a las discrepancias entre las respuestas inflamatorias individuales, lo que hace que algunas personas sean más propensas a desarrollar una reacción inflamatoria exagerada a la lesión.


En un estudio de Stüber et al.⁸³ se demostró que la variación biológica y la predisposición genética contribuyen a las variaciones en la tasa de mortalidad de los pacientes que desarrollaron sepsis postoperatoria. Además, se ha informado de polimorfismo en los niveles de expresión de HLA-DR, perfiles genómicos de citoquinas de TNF- α , IL-6, IL-10 y receptores para interferón- γ y receptores de neutrófilos para IgG. La posibilidad de definir los perfiles genómicos individuales en el futuro puede, en última instancia, ofrecer la oportunidad de medir las respuestas inmunes específicas para cada paciente y luego tomar decisiones clínicas posteriores para satisfacer las necesidades de cada individuo.

Junto con las diferencias genéticas, el uso de alcohol, el abuso de sustancias y el uso de medicamentos recetados también pueden alterar la respuesta inflamatoria normal al trauma. La intoxicación por alcohol, presente en el 25% a 40% de los pacientes traumatizados con lesiones ortopédicas, se ha demostrado que altera la vía inmunoinflamatoria. Sin embargo, la importancia de la intoxicación por alcohol en la respuesta inflamatoria después del trauma no es bien entendido. Se sabe que ambos, el

consumo agudo y crónico de alcohol influye de manera independiente en los aspectos de la respuesta inflamatoria y puede causar diferentes perfiles inflamatorios después de una lesión grave. La ingesta de alcohol en forma sustancial está asociada con efectos inmunosupresores. Sin embargo, los pacientes con lesión hepática crónica inducida por alcohol han aumentado la producción de marcadores inflamatorios, incluidos los niveles hepáticos de IL-8 y la proteína inflamatoria de macrófagos y los niveles séricos de IL-6, -8 y -10, el abuso crónico de alcohol está asociado con células endoteliales alteradas y la función de barrera alveolar-capilar, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de SDRA, y está asociado con una mayor incidencia de SDRA y la severidad de FMO en pacientes críticos.

Alternativamente, se ha demostrado que la administración aguda de alcohol suprime la inducción de mRNA inducida por la lesión de marcadores inflamatorios, incluidos IL-6, IL-12 e INF- α , 55 y atenúa la producción in vitro de superóxido tóxico por neutrófilos. La administración aguda de alcohol antes del shock séptico se asocia con la expresión de citocinas proinflamatorias del pulmón suprimido.

Por lo tanto, parece probable que el alcohol y otros compuestos farmacológicos comunes en la población traumática alteren la respuesta inflamatoria. Una explicación más detallada de los efectos que estas sustancias tienen sobre la respuesta inflamatoria a la lesión es importante para ayudar a identificar a los pacientes que corren un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas de inmunoinflamación después de una lesión grave.

Propuesta de manejo, evolución y traslado de pacientes de trauma a la CCSS											
Nombre						Sexo		M	F		
Expediente						Fecha					
Edad				Medico		Hora					
INFORMACION PREHOSPITALARIA											
Traslado		Mecanismo Trauma		Signos iniciales		Intervenciones					
Hospital		Atropello		PA:		Vía aérea	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No			
Cruz roja		Colisión		FC:		Collar cervical	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No			
Bomberos		Caída		PAM:		Férula espinal	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No			
Privado		Violencia		Sat O2:		Accesos IV/IO	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No			
Otro		Moto	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	GCS:		Medicamentos	Si _____				
Hora trauma		Casco	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No			Sondas <input type="checkbox"/> No	SNG	Tórax	Foley		
Hora de 1era atención		Alcohol	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No			Sellos <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Der	<input type="checkbox"/> Izq			
Traslado coordinado	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Otro		<input type="checkbox"/> Desconocidos		Otros					
INFORMACION DE INGRESO											
Vía aérea permeable	Si	No	Valoración Secundaria								
Vía aérea definitiva	TET#	Hora:	Cara <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Fractura <input type="checkbox"/> Laceraciones <input type="checkbox"/> Contusiones <input type="checkbox"/> _____							
Collar cervical	Si	No	Oídos <input type="checkbox"/> No	Otorragia <input type="checkbox"/> Der <input type="checkbox"/> Izq	Otorraquia <input type="checkbox"/> Der <input type="checkbox"/> Izq	Otros					
Esfuerzo ventilatorio	Normal	Anormal	Cuello <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Laceración	<input type="checkbox"/> Contusión	<input type="checkbox"/> Hematoma					
Sonidos respiratorios	Normal	Anormal	Tórax <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Laceración	<input type="checkbox"/> Contusión	<input type="checkbox"/> Hematoma					
Oximetría	%	FR: x		<input type="checkbox"/> Marca cinturón	<input type="checkbox"/> Penetrante	<input type="checkbox"/> Inestable					
Hemotórax	Si _____	No _____	Abdomen <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Distensión	<input type="checkbox"/> Penetrante	<input type="checkbox"/> Herida previa					
Neumotórax	Si _____	No _____		<input type="checkbox"/> Otros: _____							
Sonda Tórax	<input type="checkbox"/> Der <input type="checkbox"/> Izq	CC: _____									
PA:	mmHg	FC:	x	Pelvis <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Fx <input type="checkbox"/> Inestable	<input type="checkbox"/> Hematuria	<input type="checkbox"/> Uretrrorragia				
Ingurgitación yugular	Si	No		TR: _____							
Ruidos cardiacos	Normal	Disminuido	Dorso <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Deformado	<input type="checkbox"/> Penetrante	<input type="checkbox"/> Escoriación					
Sangrados externos	Si	No	Ms Sup	Izq <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Laceración	<input type="checkbox"/> Fractura	<input type="checkbox"/> Abierta				
FAST o LPD	Positivo	Negativo		Der <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Laceración	<input type="checkbox"/> Fractura	<input type="checkbox"/> Abierta				
Pelvis	Estable	Inestable	Ms Inf	Izq <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Laceración	<input type="checkbox"/> Fractura	<input type="checkbox"/> Abierta				
Hematuria	Si	No		Der <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Laceración	<input type="checkbox"/> Fractura	<input type="checkbox"/> Abierta				
Fracturas Luxaciones Evidentes	Si	No	Estudios de Gabinete y Tratamientos								
	M superior	M inferior									
	Expuesta	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Rx Cervical (AP - LAT - TO)	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Analgesia	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No					
GCS: _____	O: _____	V: _____	M: _____	Rx Tórax	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Soluciones	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No				
Pupilas:			Rx Pelvis	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Hemoderivados	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No					
			Rx Extremidades	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Antibiótico	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No					
			Rx Columna	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Antitétánico	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No					
Déficit motor	Si	No	TAC SNC	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Hiperosmolar	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No					
Déficit sensitivo	SI	No	SCAN Cervical	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Reducción	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No					
Tacto rectal	Hipotónico	Normotónico	TAC Abdomen	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	RCP	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No					
	Sangre	Frag. Oseos	Gases arteriales	Lactato:	Déficit de base:						
			Hemograma	Hb:	Hto:	PLT:					
Escalas			Disposición								
AIS			Unidad de Trauma <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Servicio de Ingreso: _____								
ISS			<input type="checkbox"/> Observación <input type="checkbox"/> Sala Op <input type="checkbox"/> UTI <input type="checkbox"/> Salón <input type="checkbox"/> Morgue						Hora: _____		
RTS			<input type="checkbox"/> Traslado <input type="checkbox"/> Sala Op <input type="checkbox"/> UTI <input type="checkbox"/> Salón <input type="checkbox"/> Morgue						Día: _____		
SOFA									Hora: _____		
			Traslado a: _____						<input type="checkbox"/> OIJ <input type="checkbox"/> INS		
Semana _____	Observaciones:										

Conclusiones

El conocimiento humano aplicado diariamente ante distintos retos terapéuticos, debe poseer como objetivo, la óptima ejecución de los procesos de tratamiento, para ello es necesario dilucidar el diagnóstico preciso de la patología, y posteriormente conocer a cabalidad los eventos fisiopatológicos que dan lugar a posibles complicaciones y/o que conllevan a la superación de la enfermedad. Así y sólo de esta manera es que podemos reducir la tasa de complicaciones y la mortalidad de los pacientes involucrados, en el caso específico de los pacientes víctimas de trauma se han sugerido parámetros, clínicos y de laboratorio que deben incidir positivamente en la toma de decisiones con respecto a los pacientes.

Como parte de una institución pública, altamente capacitada en la atención de traumas severos, no podemos continuar brindando atención a pacientes cada vez más complejos, mediante un sistema de valoración en muchos casos subjetivo, sin una unificación de criterios, basada en muchas ocasiones en un criterio personal más que científico. Actualmente la instauración del expediente digital único en salud, nos permite tener una comunicación más clara y más eficiente, de la condición de nuestros pacientes, sin embargo debemos construir una senda que podamos recorrer de la misma manera en todos los hospitales, un protocolo de trabajo, esto para brindar una mejor oportunidad de vida a quienes requieren de los servicios médicos.

En la mayoría de los casos de trauma múltiple severo el ortopedista toma un papel, “secundario” durante el manejo inicial, siendo este mismo paciente quien en unas horas, se encuentra en sala de operaciones bajo el cuidado del profesional en ortopedia. Lo anterior hace de vital importancia que nos involucremos con conocimiento la valoración inicial, la resuscitación, y diagnóstico de los pacientes víctimas de trauma, a sabiendas que el participar en la toma de decisiones con otras especialidades, y conformando grupos interdisciplinarios de trauma en cada centro hospitalario, vamos a mejorar en gran forma la sobrevivencia de un individuo.

A nivel mundial, los centros de resolución de trauma de alta complejidad, atraviesan periódicamente evaluaciones de calidad, y llevan un registro de sus actividades de forma ordenada, esto en función de mejorar siempre el servicio de salud brindado, en base a lo anterior se debe incentivar la recolección de datos, la monitorización y retroalimentación en el manejo del trauma. El ordenamiento de un proceso tan complejo requiere un cambio cultural tanto en los médicos, personal de enfermería, y personal adjunto. El personal que brinda servicios de una manera tan compleja requiere la formación

continua, es por ello que simposios, actualizaciones, talleres, e incluso simulacros de escenarios de trauma se deben llevar a cabo periodicamente, así asegurando una atención de calidad en cada caso.

Los tiempos del Epidauró quedaron en el pasado, con los adelantos tecnológicos con los que contamos en nuestro tiempo es inaceptable seguir tomando decisiones cruciales en el manejo de pacientes con trauma complejo basadas en experiencias poco fundamentadas, muchas veces a partir de conceptos erróneos, que nos llevan a complicar aún más los pacientes que ya de por sí se convierten en un desafío para el cirujano. Debemos instaurar en el equipo de trauma un pensamiento basado más en la evidencia que en la ocurrencia, es intolerable contar con recursos de laboratorio y gabinete y no utilizarlos, o en muchos casos añorar utilizarlos y que el recurso esté dañado por falta de previsiones. Estas situaciones deben ser tomadas en cuenta y para valorar cada día la capacidad de recibir un paciente complejo.

Tablas y Anexos

Tabla 1

Definición de factores de riesgo

Factor de riesgo	Definición
Edad elevada	≥ 70 años
Acidosis	Exceso base < -6
Inconciencia	GCS 3-8 (prehospitalario)
Hipotensión	Presión sistólica ≤ 90 mmHg (prehospitalario o en admisión)
Coagulopatía	Al menos uno de los siguientes: Tiempo de protrombina (TP) $<60\%$ o tiempo parcial tromboplastina (TPT) $\geq 40s$ o INR ≥ 1.4

Tabla 2

Datos descriptivos de pacientes con una o mas regiones del cuerpo afectadas.

Factor de riesgo	Una región del cuerpo	Dos o más regiones del cuerpo
Número de casos	8454 (18,4%)	36,896 (81,4%)
Edad (promedio, DE)	51.3 (23.2)	44.0(20.6)
Sexo masculino (%)	70.6%	73.1%
Trauma penetrante (%)	7,6%	3.3%
Escala de severidad de la lesión (ISS)	22.8 (11.5)	30.1 (12.2)
Trauma cráneo (AIS ≥ 3)	68,7 %	52.7%
Lesión torácica (AIS ≥ 3)	16.7 %	67.0%
Lesión abdominal (AIS ≥ 3)	5.6 %	23.8%
Lesión extremidades (AIS ≥ 3)	8.1%	42.7%
No factor de riesgo presente (%)	36.8%	39.3%
Mortalidad hospitalaria	30.1%	18.1%

Tabla 3

Rango de mortalidad hospitalaria con o sin presencia de factores de riesgo fisiológicos

Factor de riesgo	Ausencia de mortalidad	Mortalidad presente	Prevalencia
Edad avanzada	16.2%	40.6%	17.0%
Acidosis	14.3%	40.6%	22.4%
Inconciencia	8.9%	42.9%	34.2%
Hipotensión	13.9%	37,4%	28.2%
Coagulopatía	11.6%	40.2%	24.3%

Tabla 4

Datos descriptivos de pacientes, sin o con uno o más factores de riesgo presentes en admisión.

Factor de riesgo	Sin factor de riesgo presente	Un factor de riesgo presente	Dos o más factores de riesgo presentes
Número de casos	17,617 (38.8%)	13,890 (30.6%)	13,843 (30,5%)
Edad (promedio, DE)	40.1 (16.0)	47,9 (22.7)	49.5 (24.1)
Sexo masculino (%)	77.5%	70.9%	68.2%
Trauma penetrante (%)	3.6%	3.8%	5.0%
Escala de severidad de la lesión (ISS)	24.2% (8.1)	27.8% (10.8)	35.5 (15.2)
Trauma craneoencefalico (AIS ≥ 3)	41.1%	60.5%	69.3%
Lesión torácica (AIS ≥ 3)	58.2%	54.4%	60.1%
Lesión abdominal (AIS ≥ 3)	18.8%	16.8%	26.0%
Lesión extremidades (AIS ≥ 3)	35.4%	33.2%	40.3%
Únicamente una región afectada (%)	17.6%	19.9%	18.6%
Mortalidad hospitalaria	3.1%	16.0%	46.7%

Tabla 5

Definiciones recomendadas para mono y multitrauma

Término	Definición
Monotrauma	Lesión de una sola parte del cuerpo Monotrauma severo considerado con un ISS >15, o ISS <15 con deterioro agudo fisiológico (cardiovascular o neurológico).
Multitrauma	Lesión de una o mas regiones del cuerpo (no sobrepasa AIS ≥3 en dos regiones) sin SIRS. Multitrauma severo debe considerarse si ISS >15, o ISS <15 con deterioro fisiológico agudo cardiovascular o neurológico).
Politrauma	Lesión en al menos dos regiones corporales con un AIS≥3 y con la presencia de SIRS por lo menos por un día y durante las primeras 72 horas.

AIS: Escala de lesión abreviada ISS: escala de severidad de la lesión. SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Tabla 6**Escala abreviada de lesiones (AIS)**

Puntuación	Lesión
1	Menor
2	Moderada
3	Grave
4	Severa
5	Crítica
6	Incompatible con la vida

Tabla 7**Escala de coma Glasgow (GSC)**

Puntuación	Respuesta ocular (E)
1	No abre los ojos
2	Abre los ojos frente al dolor
3	Abre los ojos ante órdenes verbales
4	Abre los ojos espontáneamente
Puntuación	Respuesta verbal (V)
1	Ninguna respuesta verbal
2	Sonidos incomprensibles
3	Palabras inapropiadas
4	Confuso
5	Orientado
Puntuación	Respuesta motora (M)
1	Ausencia de respuesta motora
2	Reacción de extensión ante el dolor
3	Reacción de flexión ante el dolor
4	Reacción de retirada ante el dolor
5	Localización del dolor
6	Obedece órdenes

Tabla 8**Valoración de gravedad de lesiones (ISS)**

Región	Descripción de la lesión	Escala abreviada de lesiones (AIS)	Elevar al cuadrado las 3 más altas
Cabeza y cuello	Contusión cerebral	3	9
Cara	Ausencia de lesión	0	
Tórax	Volet costal	4	16
Abdomen	Contusión hepática menor Rotura de bazo compleja	25	25
Extremidad	Fractura de fémur	3	
Externa	Ausencia de lesión	0	
Valoración de gravedad de lesiones	50		

Tabla 9**Valoración del traumatismo revisada (RTS)**

Escala de coma Glasgow (GCS)	Presión arterial sistólica (PAS)	Frecuencia respiratoria (FR)	Valor codificado
13-15	≥89	10-29	4
9-12	76-89	≥29	3
6-8	50-75	6-9	2
4-5	1-49	1-5	1
3	0	0	0

Tabla 10**Valoración de gravedad de lesiones y traumatismos (TRISS) coeficientes y fórmula para la metodología TRISS**

Variable	Coefficientes para traumatismo cerrado	Coefficientes para traumatismo penetrante
RTS	0,9544	1,1430
ISS	-0,0768	-0,1516
Edad \geq 55	-1,9052	-0,6029
Constante	-1,1270	-0,6029

Tabla 11**Criterios para el diagnóstico del distress respiratorio agudo**

Criterios para el diagnóstico del distress respiratorio agudo
Inicio súbito. Condiciones predisponentes. Infiltrados pulmonares difusos en la radiografía de tórax Hipoxemia refractaria: PaO ₂ /FiO ₂ <200mmhg independientemente si el nivel de la presión espiratoria final es positivo. No hay evidencia de insuficiencia cardíaca izquierda; Presión de apertura \leq 18 mm Hg.

Tabla 12
Artículos revisados en estudios

Author and year, study	Patients/numbers	1st hit	2nd hit	Outcome variables	Study observation period
1 Goris et al. ³⁰ , RCS	58 Gr. A: 38 (fixation < 24 h and PV)* Gr. B: 8 (fixation < 24 h and no PV)* Gr. C: 12 (fixation > 24 h and PV)*	Polytrauma and long bone fractures	1. Primary fixation (<24 h) with PV 2. Primary fixation (<24 h) without PV 3. Delayed fixation (>24 h) with PV	1. ARDS 2. Mortality 3. Hospital stay 4. Functional outcome	48 m
2 Riska et al. ⁶³ , RCS	840 Gr. A: 384 (conservative) Gr. B: 245 (late fixation)* Gr. C: 211 (early fixation)*	Polytrauma and long bone, pelvic and spinal fractures	1. Fixation 2. Primary fixation	1. Fat embolism	48 m
3 Talucci et al. ⁷¹ , RCS	100 Gr. A: 57 (mean ISS: 23.2) (femoral fracture + early RFN)* Gr. B: 43 (mean ISS: 12.4) (femoral fracture + late RFN)*	Polytrauma and femoral fractures	1. RFN < 24 h 2. RFN > 24 h	1. Fat embolism 2. Pulmonary complications	n/a
4 Johnson et al. ³⁵ , RCS	132 Gr. A: 83 (early fixation) Gr. B: 49 (late fixation)	Polytrauma (ISS > 18) and long bone fractures (mean ISS: 38)	1. Early fixation (<24 h) 2. Late fixation (>24 h)	1. ARDS 2. Systemic infections 3. Orthopaedic infections 4. Mortality 5. Mean ICU stay 6. Mean intubation 7. Mean hospital stay	48 m
5 Seibel et al. ⁶⁸ , P non-RS	56 Gr. A: 20 (early fixation and VS)* Gr. B: 20 (10 d traction + late fixation and VS)* Gr. C: 9 (30 d traction + fixation and post-op extubation)* Gr. D: 7 (early or late fixation and increased duration of pulmonary failure septic state)*	Polytrauma (ISS > 22) and acetabular or femoral fractures	Internal fixation	1. Acute care days 2. Ventilator days 3. ICU days 4. Arterial gases 5. WCC 6. Febrile days 7. Bilirubins 8. Positive blood cultures 9. Antibiotics use	n/a
6 Bone et al. ⁵ , PRS	178 Gr. A: 42 (ISS < 18 + fixation < 24 h)* Gr. B: 46 (ISS > 18 + fixation < 24 h)* Gr. C: 53 (ISS < 18 + fixation > 48 h)* Gr. D: 37 (ISS > 18 + fixation > 48 h)*	Polytrauma and femoral fractures vs. Isolated femoral fractures	1. Early fixation (<24 h) 2. Late fixation (>48 h)	1. Pulmonary function 2. Days in the hospital 3. Days in the ICU 4. Hospital costs 5. Mortality	24 m
7 Behrman et al. ⁸ , RCS	339 Gr. A: 102 (ISS < 16 + early/late fixation)* Gr. B: 104 (ISS: 16-35 + early/late fixation)* Gr. C: 33 (ISS > 36 + early/late fixation)	Polytrauma with blunt CI and femoral fractures	1. Early fracture fixation (<48 h) 2. Late fracture fixation (>48 h)	1. Pulmonary shunt 2. Pneumonia 3. ARDS 4. Days in the hospital 5. Days in the ICU	51 m
8 Pelias et al. ⁵⁹ , RCS	130 Gr. A: 65 (CI + fixation < 48 h)* Gr. B: 17 (CI + fixation > 48 h)* Gr. C: 48 (CI + non-operative)	Polytrauma (ISS > 20) with CI and Long bone fractures	1. Early fixation (<48 h) 2. Late fixation (>48 h)	1. Pulmonary complications 2. Mortality 3. ICU stay 4. Ventilation duration	n/a
9 Pape et al. ⁵³ 1993, RCS	106 Gr. A: 24 (ISS > 16 and CI + IMN < 24 h)* Gr. B: 26 (ISS > 16 and CI + IMN > 24 h)* Gr. C: 33 (ISS > 16 no CI + IMN < 24 h)* Gr. D: 23 (ISS > 16 no CI + IMN > 24 h)*	Polytrauma (ISS > 16) with or without CI with femoral fractures	1. Femur IMN (<24 h) 2. Femur IMN (>24 h)	1. ARDS incidence 2. Sepsis incidence 3. Hypovolemic Shock 4. MOF incidence 5. Mortality incidence	n/a
10 Pape et al. ⁵⁴ 1993, P non-RS	31 Gr. A: 14 (ISS > 20 + UFN < 24 h)* Gr. B: 17 (ISS > 20 + RFN < 24 h)*	Polytrauma (ISS > 20) and no CI with femoral fractures	1. UFN (<24 h) 2. RFN (<24 h)	1. TRG 2. Elastase 3. PMNL chemiluminescence 4. PLTs count 5. PaO ₂ /FiO ₂ ratio 6. PAP 7. ARDS 8. Mortality	72 h
11 Charash et al. ¹⁵ , RCS	138 Gr. A: 49 (ISS > 18 no CI + RFN < 24 h)* Gr. B: 8 (ISS > 18 no CI + RFN > 24 h)* Gr. C: 56 (ISS > 18 and CI + RFN < 24 h)* Gr. D: 25 (ISS > 18 and CI + RFN > 24 h)*	Polytrauma (ISS > 18) with or without CI with femoral fractures	1. RFN (<24 h) 2. RFN (>24 h)	1. ICU stay 2. Ventilation duration 3. Mortality 4. Pneumonia 5. ARDS 6. F.E. and P.E. 7. Pulmonary complications	50 m
12 van Os et al. ⁷⁶ , RCS	57 Gr. A: 30 (Major fractures and CI) Gr. B: 27 (Major fractures and CI + ORIF < 24 h)*	Polytrauma with CI and fractures of the Tibia, Femur, Pelvis, Spine, Humerus	Early ORIF (<24 h)	1. ICU stay 2. Ventilation duration 3. ARDS 4. PaO ₂ /FiO ₂ ratio	120 m

Tabla 12. Continuación

Author and year, study	Patients/numbers	1st hit	2nd hit	Outcome variables	Study observation period
13 Fakhry et al. ²² , ROS	2,805 Gr. A1: 965 (ISS < 15 + fixation < 24 h)* Gr. A2: 212 (ISS ≥ 15 + fixation < 24 h)* Gr. B1: 387 (ISS < 15 + fixation 24-96 h)* Gr. B2: 55 (ISS ≥ 15 + fixation 24-96 h)* Gr. C1: 256 (ISS < 15 + fixation > 96 h)* Gr. C2: 65 (ISS ≥ 15 + fixation > 96 h)* Gr. D1: 665 (ISS < 15, conservative) Gr. D2: 200 (ISS ≥ 15, conservative)	Polytrauma (ISS ≥ 15) or patients with ISS < 15 with femoral fractures	Fracture fixation	1. ICU stay 2. Hospital stay 3. Mortality	36 m
14 Bone et al. ⁶ , RCS	97 Gr. A: 24 (ISS > 18 and CI + RFN < 24 h)* Gr. B: 18 (ISS > 18 and CI + plate < 24 h)* Gr. C: 55 (ISS > 18 and CI)	Polytrauma (ISS > 18) with CI and femoral fractures	1. Early RFN (<24 h) 2. Plate ORIF (<24 h)	1. ICU stay 2. ARDS 3. Mortality	48 m
15 Van der Made et al. ⁷⁵ , RS	60 Gr. A: 21 (ISS > 25 and CI + RFN < 24 h)* Gr. B: 17 (ISS > 25 no CI + RFN < 24 h)* Gr. C: 22 (ISS > 25 and CI)	Polytrauma (ISS > 25) with femoral fractures, with or without CI	Early RFN (<24 h)	1. ARDS 2. MOF 3. Mortality	48 m
16 Bosse et al. ⁸ , RCS	707 Gr. A1: 117 (ISS > 17 and CI + RFN)* Gr. A2: 104 (ISS > 17 and CI + Plate)* Gr. B1: 118 (ISS > 17 no CI + RFN)* Gr. B2: 114 (ISS > 17 no CI + Plate)* Gr. C1: 129 (CI) Gr. C2: 125 (CI)	Polytrauma (ISS > 17) with femoral fractures, with or without CI	1. RFN (<24 h) 2. Plate ORIF (<24 h)	1. First 24H Fluid Resuscitation 2. Intubation Duration 3. Hospitalization Duration 4. Mortality 5. MOF 6. ARDS 7. Pneumonia 8. Pulmonary embolism	132 m
17 Boulanger et al. ⁹ , RCS	217 Gr. A: 68 (CI + RFN < 24 h)* Gr. B: 57 (RFN < 24 h)* Gr. C: 15 (CI + RFN > 24 h)* Gr. D: 9 (RFN > 24 h)* Gr. E: 68 (CI/no Femoral #)	Polytrauma (ISS > 16) with femoral fractures, with or without CI	1. Early RFN (<24 h) 2. Late RFN (>24 h)	1. Hospital stay 2. Survival (%) 3. Ventilation duration 4. ICU duration 5. Pre-op and post-op intubation 6. ARDS 7. Pulmonary embolism 8. Fat embolism 9. Pneumonia 10. MOF	72 m
18 Giannoudis et al. ²⁶ , PS	32 Gr. A: 15 (Femoral # + RFN)* Gr. B: 17 (Femoral # + UFN)*	1. Polytrauma with femoral fractures with or without CI 2. Isolated femoral fractures	1. RFN (<24 h) 2. UFN (<24 h)	1. IL-6 2. Soluble E-selectin 3. Soluble ICAM-1 4. Endothelial adhesion molecules 5. Leucocyte activation	16 m
19 Pape et al. ⁵⁵ , PCS	105 Gr. A: 34 (ISS > 18 + UFN)* Gr. B: 28 (ISS < 18 + UFN)* Gr. C: 22 (uncemented THA) Gr. D: 21 (isolated ankle # + ORIF)	1. Polytrauma patients (ISS > 18) with Femoral # 2. Isolated Femoral # (ISS < 18) 3. Isolated ankle #	1. UFN (<24 h) 2. ORIF (for ankle # < 24 h)	1. IL-6 2. TNFα 3. Prothrombin fragments 1 + 2 4. D-Dimer	22 m
20 Robinson et al. ⁵⁵ , P non-RS	84 Gr. A: 34 (tibial # + reamed IMN)* Gr. B: 27 (femoral # + RFN)* Gr. C: 23 (Fem. pathological # + RFN)*	1. Isolated Tibial # 2. Isolated Femoral # 3. Isolated pathological femoral #	Reamed IMN	1. Haemodynamic parameters (HR, sAP, PAP, CVP, etc.) 2. Embolic episodes 3. Coagulation factors (PLTs, FIB, D-dimers, etc.)	36 m
21 Brundage et al. ¹⁰ , RCS	1,362 Gr. A: 867 (ISS > 15 + fixation < 24 h)* Gr. B: 155 (ISS > 15 + fixation 24-48 h)* Gr. C: 37 (ISS > 15 + fixation 48-120 h)* Gr. D: 22 (ISS > 15 + fixation > 120 h)* Gr. E: 281 (ISS > 15, non operative)	Polytrauma (ISS > 15) or patients with ISS < 15 with femoral fracture, ± head or chest injuries	1. RFN (95%) 2. UFN or Plating (5%)	1. Mortality 2. Pneumonia 3. ARDS 4. F.E. and P.E. 5. ICU stay 6. Hospital stay	144 m
22 Pape et al. ⁵⁶ , PRS	35 Gr. A: 17 (ISS > 16 + UFN < 24 h)* Gr. B: 18 (ISS > 16 + Ex-Fix and UFN)* 174 Gr. A: 77 (NISS > 20 + IMN < 24 h)* Gr. A: 97 (NISS > 20 + Ex-Fix < 24 h)*	Polytrauma (ISS > 16) with low extremities long bone fractures	1. UFN (<24 h) 2. Ex-Fix (<24 h) and secondary FN	1. IL-1 2. IL-6 3. IL-8	n/a
23 Harwood et al. ³² , RCS	174 Gr. A: 77 (NISS > 20 + IMN < 24 h)* Gr. A: 97 (NISS > 20 + Ex-Fix < 24 h)*	Polytrauma (NISS > 20) with femoral fractures	1. IMN (<24 h) 2. Ex-Fix (<24 h) and subsequent IMN	1. ICU stay 2. Pneumonia 3. ARDS 4. MOF 5. Mortality 6. SIRS score	84 m
24 Powel et al. ¹² , PRS	315 Gr. A: 46 (ISS > 18 + UFN < 24 h) Gr. B: 101 (ISS < 18 + UFN < 24 h) Gr. C: 63 (ISS > 18 + RFN < 24 h) Gr. D: 105 (ISS < 18 + RFN < 24 h)	1. Polytrauma (ISS > 18) with Femoral # 2. Patients with Femoral # (ISS < 18)	1. RFN < 24 h 2. UFN < 24 h	ARDS	46 m

Tabla 12. Continuación

Author and year, study	Patients/numbers	1st hit	2nd hit	Outcome variables	Study observation period
25 Tschoeke et al. ⁷³ , PS	46 Gr. A: 14 (trauma and ISS > 20) Gr. B: 18 (trauma and ISS > 20 + fixation < 24 h)* Gr. C: 14 (no injury – Control group)	Polytrauma (ISS > 20)	Fixation < 24 h	1. IL6 2. IL10 3. sTREM-1	30 m
26 Morley et al. ⁴⁸ , P non-RS	51 Gr. A: 12 (Fem. # + RFN < 24 h)* Gr. B: 16 (Fem. # + UFN < 24 h)* Gr. C: 3 (femoral blood control group) Gr. D: 20 (peripheral blood control group)	Polytrauma with Femoral # and Patients with Isolated Femoral #	1. RFN < 24 h 2. UFN < 24 h	1. Femoral blood IL-6 2. Peripheral blood IL-6	36 m

Tabla 13

Criterios para determinar la condición clínica de los pacientes con múltiples traumas, y determinar el manejo terapéutico a seguir

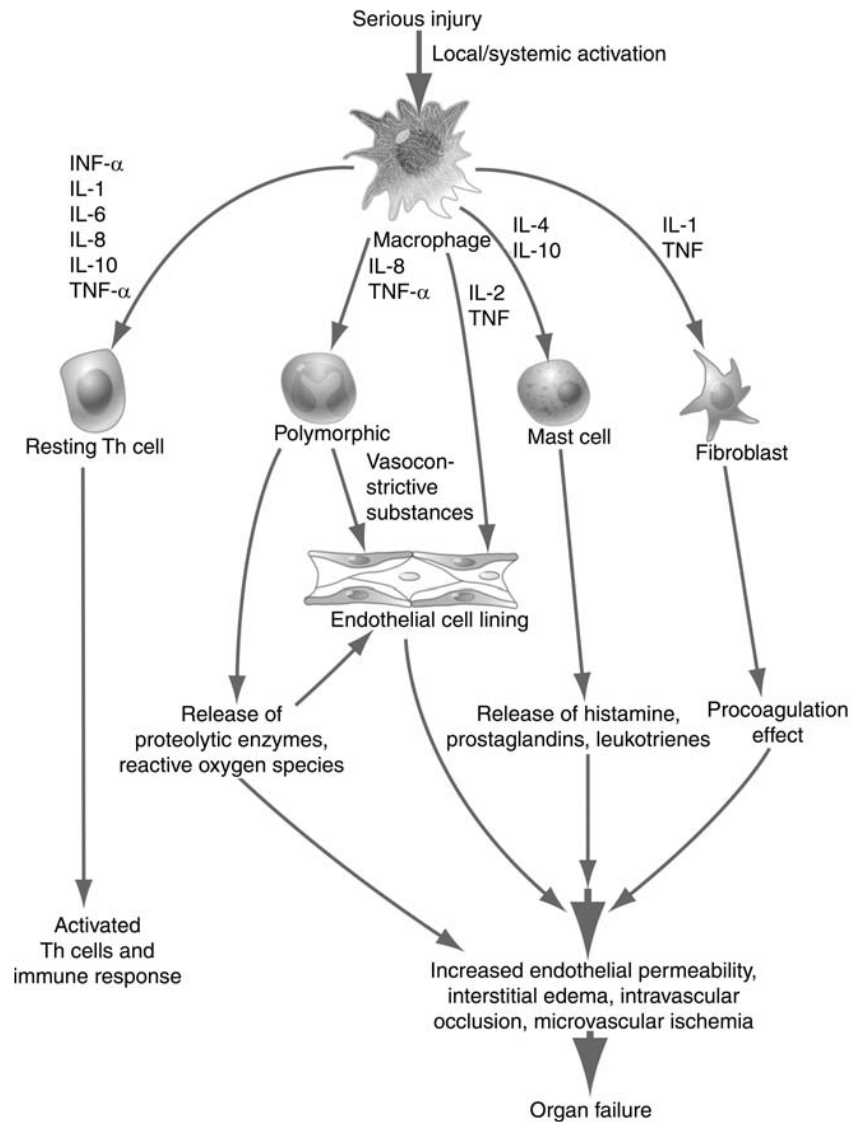
Criterio	Parámetro	Estable	Borderline (límitrofe)	Inestable	In extremis
Shock	Presión arterial (mm Hg)	≥ 100	80-100	<90	≤ 70
	Unidades de sangre administradas en un período de 2 horas.	0-2	2-8	5-15	>15
	Niveles de lactato (mg / dL)	Dentro de rango normal	=2,5	>2,5	Acidosis severa
	Nivel de déficit base (mmol / L)	Dentro de rango normal	Sin datos	Sin datos	>6-8
	Clasificación ATLS	I sin shock	II-III (shock leve)	III-IV (shock severo)	IV (shock severo)
Coagulación	Plaquetas	>110 000/mm ³	90 000 - 110 000/mm ³	<70000 – 90000/ mm ³	< 70 000/ mm ³
	Factor II y V (%)	90-100	70-89	50-70	<50
	Fibrinógeno (g/L)	>1	=1	<1	CID
	Dímero-D (ug/mL)	Dentro de rango normal	Anormal	Anormal	CID
Temperatura	°C	<33	33-35	30-32	≤30
Lesión de tejido blando	Función pulmonar (Pao ₂ / Fio ₂ [mm Hg])	350-400	300-350	200-300	<200
	Puntuación de trauma torácico (AIS)	1 o 2 (abrasión)	≥ 2 (2-3 costillas)	≥3 (>3 fracturas costales)	≥3 (es decir, tórax inestable)
	Puntuación de trauma torácico (puntaje de severidad de trauma torácico)	0 (contusión)	I-II Trauma torácico leve	II-III (moderado)	IV (severo)
	Traumatismo abdominal (clasificación de Moore)	≤II (ninguna)	≤III leve	III (moderado)	≥III (severo)
	Traumatismo pélvico (clasificación AO)	A	B o C (leve)	C (moderado)	C (aplastamiento abdominal)
Externo	AIS I_II	AIS II-III	AIS III- IV	Aplastamiento/ quemadura. >30%	

Tomado de: Timing of Fixation of Major Fractures in Blunt Polytrauma. Role of Conventional Indicators in Clinical Decision Making. Pape H.C, Giannoudis P.V, Krettek C., Trentz O. J Ortop Trauma 2005.

Tabla 14

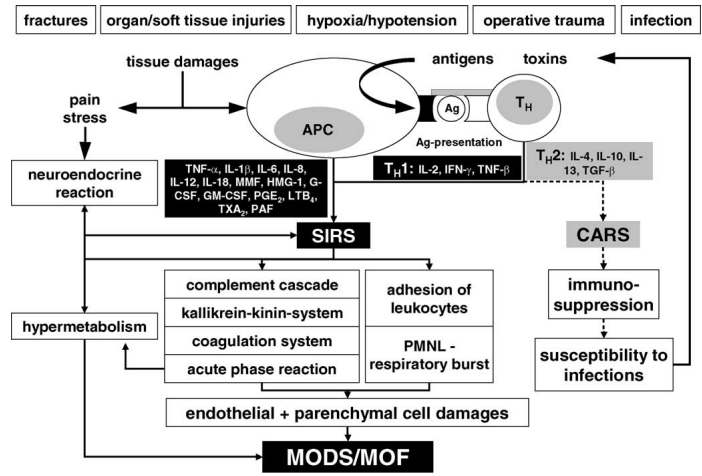
Utilidad clínica de los mediadores inmunes mas importantes
<p>Marcadores reactantes de fase aguda</p> <p>Proteína de unión a lipopolisacáridos: los niveles séricos no son específicos para definir sepsis. PCR: no es específica; no se correlaciona con la severidad de la lesión ni predice la supervivencia en pacientes con traumatismos múltiples. PCT: se correlaciona con la severidad de la sepsis, pero el valor pronóstico no establecido.</p>
<p>Marcadores de actividad mediadora</p> <p>Factor de necrosis tumoral-α: Sin utilidad como marcador clínico de la inflamación. IL-1 / IL-10: Sin función como marcadores de la inflamación. IL-6: Marcador confiable de la gravedad de la lesión, la magnitud de la inflamación sistémica y la tasa de mortalidad. IL-8: Determinante importante de la mortalidad posterior a la lesión.</p>
<p>Marcadores de la actividad celular</p> <p>Antígeno leucocitario humano: marcador confiable de infección clínica y predictor independiente de mortalidad en pacientes con shock séptico; es el marcador más confiable de morbilidad y mortalidad por reactividad inmune luego de un trauma.</p>

Figura 1



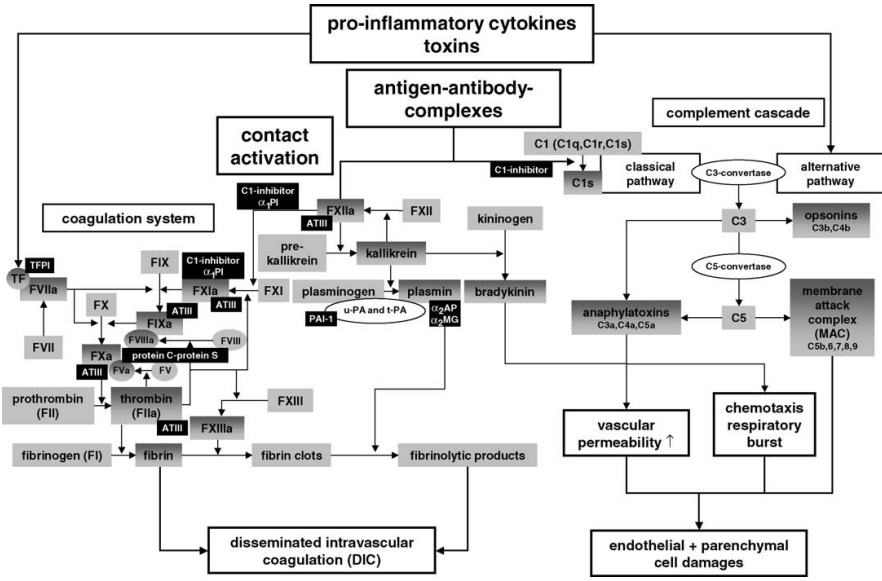
Respuesta inflamatoria sistémica. La respuesta inflamatoria local y normal a las lesiones funciona para limitar lesiones adicionales, actúa como una barrera para la infección e inicia la primera fase de curación. Sin embargo, una lesión grave puede llevar a un estado inflamatorio sistémico abrumador, lo que resulta en una cascada de eventos que conducen a un aumento de la permeabilidad endotelial, oclusión intravascular, isquemia microvascular y, en última instancia, disfunción orgánica. IL = interleucina, INF = interferón, Th = T helper, TNF = factor de necrosis tumoral

Figura 2



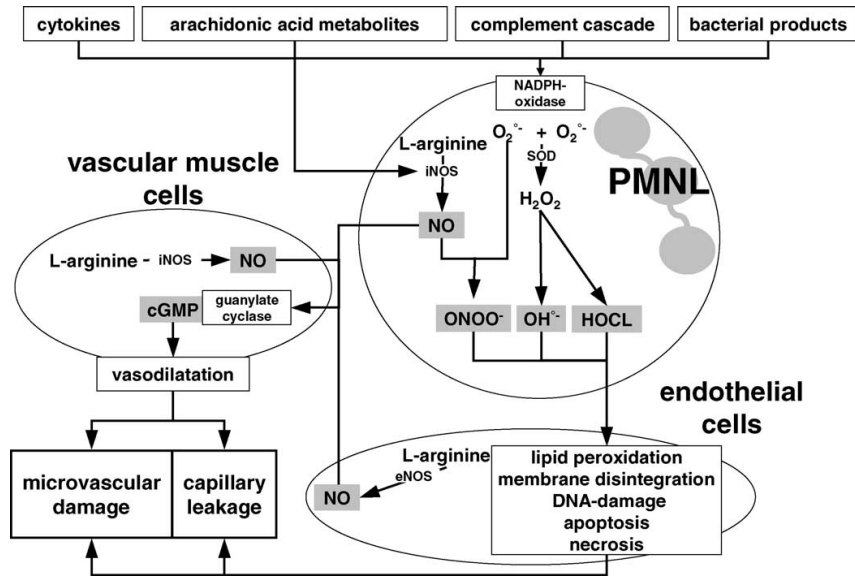
Respuesta de defensa del huésped después al trauma. APC: células presentadoras de antígeno. TH, células T auxiliares (linfocitos); SIRS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; CARS, síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria; PMNL, leucocitos polimorfonucleares; MODS, síndrome de disfunción orgánica múltiple; MOF, fallo multiorgánico. Tomado de: Pathophysiology of polytrauma, Injury, Int. J. Care Injured (2005) 36, 691—709

Figura 3



Sistema de cascada plasmática. Los mediadores proinflamatorios y las toxinas estimulan el sistema plasmático en cascada con la activación de los factores del complemento, el sistema kallikrein-kinin y la cascada de coagulación. Estos mecanismos desempeñan un papel crucial en la muerte de células endoteliales y parenquimatosas, así como en la coagulación intravascular diseminada (CID). Tomado de: Pathophysiology of polytrauma, Injury, Int. J. Care Injured (2005) 36, 691—709

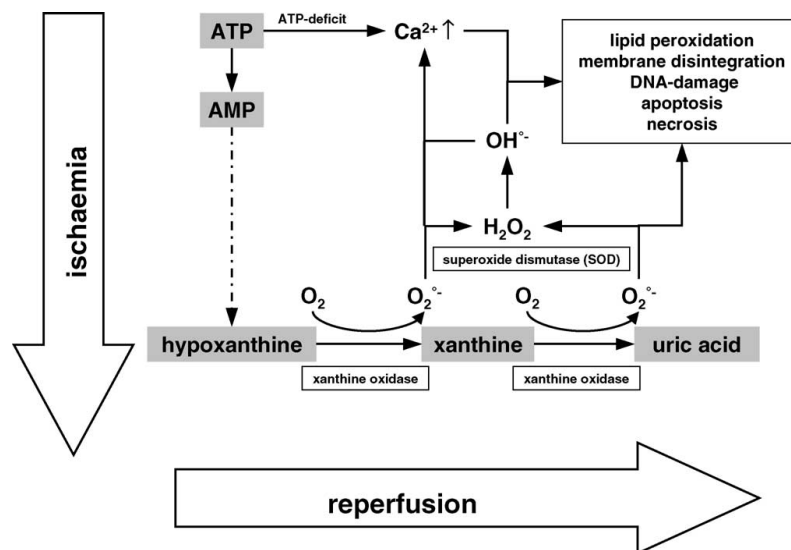
Figura 4



Estrés oxidativo y fuga capilar. Los leucocitos polimorfonucleares activados (PMNL) liberan oxígeno reactivo (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (RNS). Estos metabolitos en combinación con proteasas son responsables de los daños de las células endoteliales y del desarrollo de una fuga capilar.

Tomado de: Pathophysiology of polytrauma, Injury, Int. J. Care Injured (2005) 36, 691—709

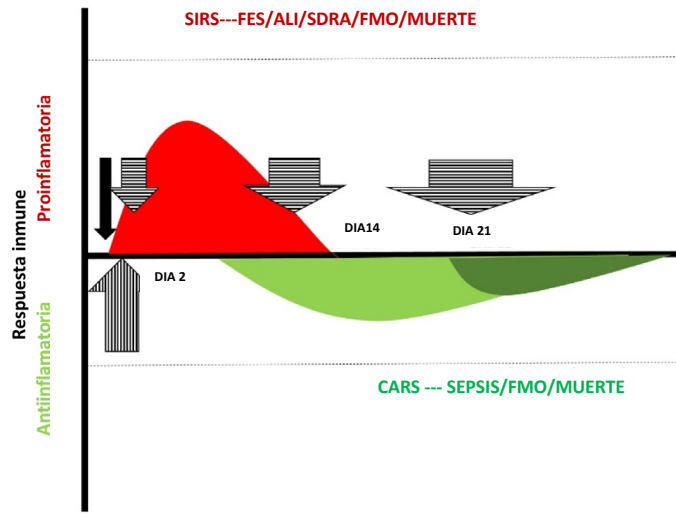
Figura 5



Lesión por isquemia / reperfusión

Tomado de: Pathophysiology of polytrauma, Injury, Int. J. Care Injured (2005) 36, 691—709

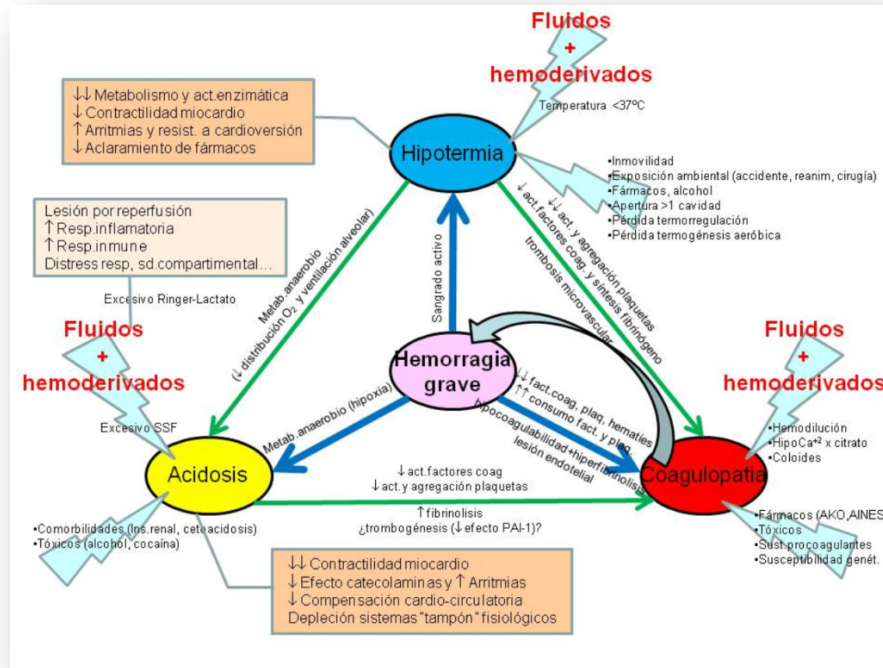
Figura 6



Representación esquemática de la línea de tiempo en días, de la respuesta inmune después de un evento traumático ("primer golpe" - flecha densa negra), el esfuerzo de reanimación inicial (flecha con líneas verticales), las intervenciones quirúrgicas ("segundos golpes" - flechas con horizontal). La fase hiperinflamatoria en rojo (respuesta inmune innata) es seguida por la fase antiinflamatoria adaptativa retrasada en verde claro y la fase adaptativa tardía en verde más oscuro. La exacerbación del estado hiperinflamatorio puede conducir a manifestaciones como SIRS, y subsecuente ALI, SDRA, FMO o incluso la muerte. Se puede alcanzar el mismo resultado adverso cuando el estado antiinflamatorio prevalece, lo que lleva a una parálisis inmune del paciente, CARS y sepsis.

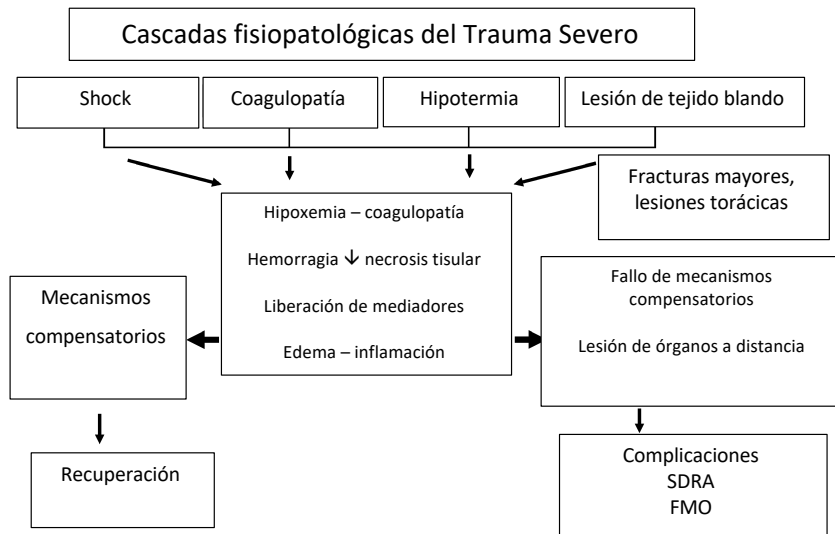
Tomado de Inflammatory response after nailing, Injury, Int. J. Care Injured 48S (2017) S10-S14

Figura 7



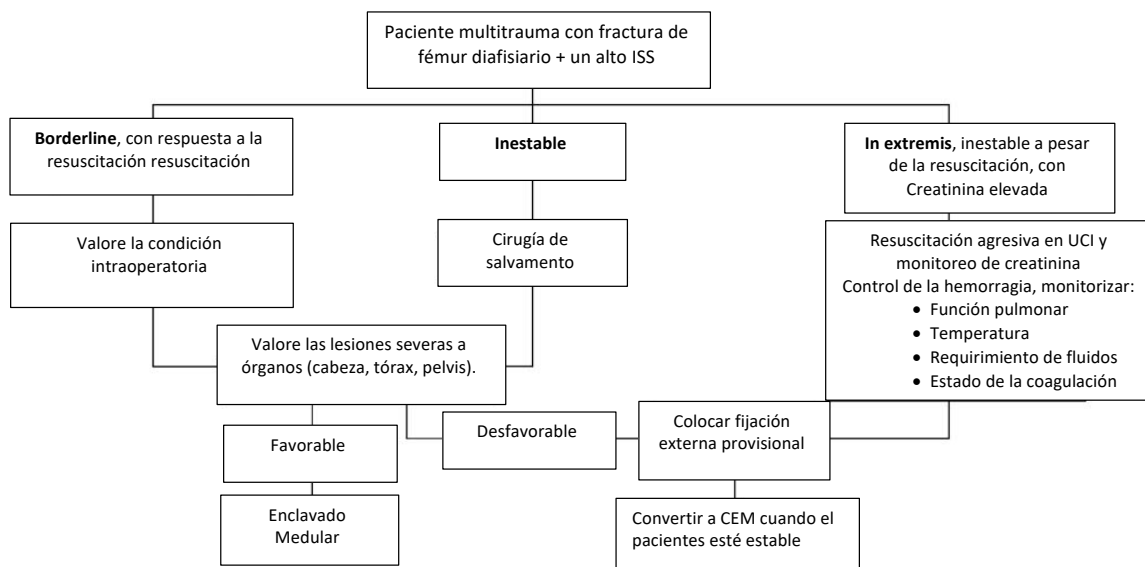
Distribución trimodal y sus efectos en la mortalidad en el trauma

Figura 8



Tomado de: Timing of Fixation of Major Fractures in Blunt Polytrauma. Role of Conventional Indicators in Clinical Decision Making. Pape H.C, Giannoudis P.V, Krettek C., Trentz O. J Ortop Trauma 2005.

Figura 9



Algoritmo de manejo de fracturas de huesos largos en pacientes borderline e inestables. ISS: escala de severidad de la lesión, UCI: unidad de cuidados intensivos, CEM: Clavo endomedular.

Tomado de: Timing of Fixation of Major Fractures in Blunt Polytrauma. Role of Conventional Indicators in Clinical Decision Making. Pape H.C, Giannoudis P.V, Krettek C., Trentz O. J Ortop Trauma 2005.

Bibliografia

- 1 Abraham E. Coagulation abnormalities in acute lung injury and sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;22:401-4
- 2 Acosta, J. A., Yang, J. C., Winchell, R. J., Simons, R. K., Fortlage, D. A., Hollingsworth-Fridlund, P., & Hoyt, D. B. (1998). Lethal injuries and time to death in a level I trauma center. *Journal of the American College of Surgeons*. [https://doi.org/10.1016/S1072-7515\(98\)00082-9](https://doi.org/10.1016/S1072-7515(98)00082-9)
- 3 Baiyee, E. E., Flohe, S., Lendemans, S., Bauer, S., Mueller, N., Kreuzfelder, E., & Grosse-Wilde, H. (2006). Expression and function of Toll-like receptor 9 in severely injured patients prone to sepsis. *Clinical and Experimental Immunology*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03160.x>
4. Baker CC, Oppenheimer L, Srtephens B, Lewis FR, Trunkey DD. Epidemiology of trauma deaths. *Am J Surg* 1980;140(July(1)):144-50.
5. Baker, S. P., & O'Neill, B. (1976). The injury severity score: An update. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/00005373-197611000-00006>.
6. Baker, S. P., O'Neill, B., Haddon, W., & Long, W. B. (1974). The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *Journal of Trauma*. <https://doi.org/10.1097/00005373-197403000-00001>
7. Balci, C., Sivaci, R., Akbulut, G., & Karabekir, H. S. (2009). Procalcitonin levels as an early marker in patients with multiple trauma under intensive care. *Journal of International Medical Research*. <https://doi.org/10.1177/147323000903700606>
8. Baldwin, S. R., Grum, C. M., Boxer, L. A., Simon, R. H., Ketai, L. H., & Devall, L. J. (1986). OXIDANT ACTIVITY IN EXPIRED BREATH OF PATIENTS WITH ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)91895-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)91895-7)
9. Beck JP, Collins JA: Theoretical and clinical aspects of posttraumatic fat embolism syndrome. *Instr Course Lect* 1973;22:38-87
10. Behrman, S. W., Fabian, T. C., Kudsk, K. A., & Taylor, J. C. (1990). Improved outcome with femur fractures: Early vs. delayed fixation. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. 1990;30:792-7. <https://doi.org/10.1097/00005373-199007000-00005>
11. Bernar GR, Vincente JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, *et al*. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in severe sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344(March(10)):669-709.
12. Billeter, A., Turina, M., Seifert, B., Mica, L., Stocker, R., & Keel, M. (2009). Early serum procalcitonin, interleukin-6, and 24-hour lactate clearance: Useful indicators of septic infections in severely traumatized patients. *World Journal of Surgery*. <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9896-y>
13. Blackwell TS, Christman JW. Sepsis and cytokines: current status. *Br J Anaesth* 1996;77(July(1)):110-7.

14. Bone LB, Babikian G, Stegemann PM. Femoral canal reaming in the polytrauma patient with chest injury. A clinical perspective. *Clin Orthop Relat Res* 1995; 318: 91-4.
15. Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 1996;125:680-7
16. Bone, L. B., Anders, M. J., & Rohrbacher, B. J. (1998). Treatment of Femoral Fractures in the Multiply Injured Patient With Thoracic Injury. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. <https://doi.org/10.1097/00003086-199802000-00008>
17. Bone, L. B., Johnson, K. D., Weigelt, J., & Scheinberg, R. (1989). Early versus delayed stabilization of femoral fractures. A prospective randomized study. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*. <https://doi.org/10.2106/00004623-198971030-00004>.
18. Bone, R. C. (1996). Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/00003246-199607000-00010>
19. Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., ... Sibbald, W. J. (2009). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992. *Chest*.
20. Border JR: Death from severe trauma: Open fractures to multiple organ dysfunction syndrome. *J Trauma* 1995;39:12-22.
21. Bosse MJ, Mackenzie EJ, Riemer BL, et al. Adult respiratory distress syndrome, pneumonia, and mortality following thoracic injury and a femoral fracture treated either with intramedullary nailing with reaming or with a plate. A comparative study. *J Bone Joint Surg Am*. 1997; 79: 799-809.
22. Boulanger, B. R., Stephen, D., & Brenneman, F. D. (1997). Thoracic trauma and early intramedullary nailing of femur fractures: Are we doing harm? *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/00005373-199707000-00008>
23. Boyd, C. R., Tolson, M. A., & Copes, W. S. (1987). Evaluating trauma care: the TRISS method. Trauma Score and the Injury Severity Score. *The Journal of Trauma*.
24. Brundage SI, McGhan R, Jukovich GJ, et al. Timing of femur fracture fixation: effect on outcome in patients with thoracic and head injuries. *J Trauma* 2002; 52:299-307.
25. Butcher N, Balogh Z: The definition of polytrauma: The need for international consensus. *Injury*. 2009;10:032
26. Butcher, N. E., & Balogh, Z. J. (2013). The practicality of including the systemic inflammatory response syndrome in the definition of polytrauma: Experience of a level one trauma centre. *Injury*. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2012.04.019>
27. Butcher, N., & Balogh, Z. J. (2012). AIS > 2 in at least two body regions: A potential new anatomical definition of polytrauma. *Injury*. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.06.029>

28. Buzdon, M. M., Napolitano, L. M., Shi, H. J., Ceresoli, D. M., Rauniya, R., & Bass, B. L. (1999). Femur fracture induces site-specific changes in T-cell immunity. *Journal of Surgical Research*. <https://doi.org/10.1006/jsre.1998.5520>
29. Canadian Orthopaedic Trauma and Society. Reamed versus unreamed intramedullary nailing of the femur: comparison of the rate of ARDS in multiple injured patients. *J Orthop Traumas* 2006; 20: 384-7.
30. Cassatella MA, Meda L, Bonora S, *et al.* Interleukin-10 (IL-10) inhibits the release of pro-inflammatory cytokines from human polymorphonuclear leukocytes. Evidence for an autocrine role of tumor necrosis factor and IL-1 β in mediating the production of IL-8 triggered by lipopolysaccharide. *J Exp Med* 1993; 178:2207-11.
31. Castelli G.P, Pognani C, Cita M, Stuani A, Sgarbi L, Paladini R: Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in UCI: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anesthesiol* 2006;72(January-February(1-2)):69-80.
32. Castelli, G. P., Pognani, C., Cita, M., & Paladini, R. (2009). Procalcitonin as a prognostic and diagnostic tool for septic complications after major trauma. *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819ffd5b>
33. Cavaillon JM, Adrie C, Fitting C, Adib-Conquy M. Endotoxin tolerance: is there a clinical relevance? *J Endotoxin Res* 2003;9:101-7
34. Champion, H. R., Copes, W. S., Sacco, W. J., Lawnick, M. M., Keast, S. L., Bain, L. W., ... Frey, C. F. (1990). The major trauma outcome study: Establishing national norms for trauma care. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/00005373-199011000-00008>
35. Champion, H. R., Sacco, W. J., Copes, W. S., Gann, D. S., Gennarelli, T. A., & Flanagan, M. E. (1989). A revision of the trauma score. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/00005373-198905000-00017>
36. Charash WE, Fabian TC, Croce MA. Delayed surgical fixation of femur fractures is a risk factor for pulmonary failure independent of thoracic trauma. *J Trauma* 1994; 37:667-72.
37. Ciesla, D. J., Moore, E. E., Johnson, J. L., Sauaia, A., Cothren, C. C., Moore, J. B., ... Wisner, D. H. (2004). Multiple organ dysfunction during resuscitation is not postinjury multiple organ failure. *Archives of Surgery*. <https://doi.org/10.1001/archsurg.139.6.590>
38. Claridge, J. A., Crabtree, T. D., Pelletier, S. J., Butler, K., Sawyer, R. G., & Young, J. S. (2000). Persistent Occult Hypoperfusion Is Associated with a Significant Increase in Infection Rate and Mortality in Major Trauma Patients. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/00005373-200001000-00003>
39. Collighan, N., Giannoudis, P. V., Kourgeraki, O., Perry, S. L., Guillou, P. J., & Bellamy, M. C. (2004). Interleukin 13 and inflammatory markers in human sepsis. *British Journal of Surgery*. <https://doi.org/10.1002/bjs.4521>
40. Copes, W. S., Champion, H. R., Sacco, W. J., Lawnick, M. M., Keast, S. L., & Bain, L. W. (1988). The Injury Severity Score revisited. *The Journal of Trauma*.

41. Cox, G. (2017). IL-10 enhances resolution of pulmonary inflammation in vivo by promoting apoptosis of neutrophils. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. <https://doi.org/10.1152/ajplung.1996.271.4.1566>
42. Cristofori, L., Tavazzi, B., Gambin, R., Vagnozzi, R., Vivenza, C., Amorini, A. M., ... Lazzarino, G. (2001). Early onset of lipid peroxidation after human traumatic brain injury: a fatal limitation for the free radical scavenger pharmacological therapy? *Journal of Investigative Medicine : The Official Publication of the American Federation for Clinical Research*.
43. Curry, N., & Davis, P. W. (2012). What's new in resuscitation strategies for the patient with multiple trauma? *Injury*. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2012.03.014>
44. Dahl, B., Schiødt, F. V, Ott, P., Wians, F., Lee, W. M., Balko, J., & O'Keefe, G. E. (2003). Plasma concentration of Gc-globulin is associated with organ dysfunction and sepsis after injury. *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000045653.65233.44>
45. De Freitas I, Fernandez-Somoza M, Essendorf-Sekler E, Car-dier JE. Serum levels of the apoptosis-associated molecules, tumor necrosis factor alpha/tumor necrosis factor type I receptor and Fas/fasL, in sepsis. *Chest* 2004;125:2238-46.
46. Dhein, J., Walczak, H., Bäumlert, C., Debatint, K. M., & Krammer, P. H. (1995). Autocrine T-cell suicide mediated by APO-1/(Fas/CD95). *Nature*. <https://doi.org/10.1038/373438a0>
47. Dinarello, C. A. (2000). Proinflammatory cytokines. *Chest*. <https://doi.org/10.1378/chest.118.2.503>
48. Donnelly, T. J., Meade, P., Jagels, M., Cryer, H. G., Law, M. M., Hugli, T. E., ... Abraham, E. (1994). Cytokine, complement, and endotoxin profiles associated with the development of the adult respiratory distress syndrome after severe injury. *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/00003246-199405000-00010>
49. Du Clos, T. W. (2000). Function of C-reactive protein. *Annals of Medicine*. <https://doi.org/10.3109/07853890009011772>
50. Dubose, J. J., Putty, B., Teixeira, P. G. R., Recinos, G., Shiflett, A., Inaba, K., ... Belzberg, H. (2011). The relationship between post-traumatic ventilator-associated pneumonia outcomes and American College of Surgeons trauma centre designation. *Injury*. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2009.08.026>
51. Egger, G., Aigner, R., Glasner, A., Hofer, H. P., Mitterhammer, H., & Zelzer, S. (2004). Blood polymorphonuclear leukocyte migration as a predictive marker for infections in severe trauma: Comparison with various inflammation parameters. *Intensive Care Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-2111-6>
52. Epstein, F. H., Gabay, C., & Kushner, I. (1999). Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *The New England Journal of Medicine*.
53. Ertel W, Keel M, Steckholzer U, et al. Interleukin-10 attenuates the release of pro-inflammatory cytokines but depresses splenocyte functions in murine endotoxemia. *Arc Surg* 1996; 131:51-6.

54. Ertel, W., Keel, M., Bonaccio, M., Steckholzer, U., Gallati, H., Kenney, J. S., ... Minei. (1995). Release of anti-inflammatory mediators after mechanical trauma correlates with severity of injury and clinical outcome. In *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/00005373-199511000-00011>
55. Ertel, W., Keel, M., Marty, D., Hoop, R., Safret, A., Stocker, R., & Trentz, O. (1998). [Significance of systemic inflammation in 1,278 trauma patients]. *Unfallchirurg*
56. Ertel, W., Keel, M., Neidhardt, R., Steckholzer, U., Kremer, J. P., Ungethuem, U., & Trentz, O. (1997). Inhibition of the defense system stimulating interleukin-12 interferon-gamma pathway during critical illness. *Blood*.
57. Ertel, W., Keel, M., Stocker, R., Imhof, H. G., Leist, M., Steckholzer, U., ... Nagata, S. (1997). Detectable concentrations of Fas ligand in cerebrospinal fluid after severe head injury. *Journal of Neuroimmunology*. [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(97\)00139-2](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(97)00139-2)
58. Fakhry, S. M., Rutledge, R., Dahners, L. E., & Kessler, D. (1994). Incidence, management, and outcome of femoral shaft fracture: A statewide population-based analysis of 2805 adult patients in a rural state. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/00005373-199408000-00018>
59. Fakhry SM, Rutledge R, Dahners LE, Kessler D. Incidence, management, and outcome of femoral shaft fracture: a statewide population-based analysis of 2805 adult patients in a rural state. *J Trauma* 1994; 37: 255 -60.
60. Fan, J., Kapus, A., Li, Y. H., Rizoli, S., Marshall, J. C., & Rotstein, O. D. (2000). Priming for enhanced alveolar fibrin deposition after hemorrhagic shock: Role of tumor necrosis factor. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.22.4.3857>
61. Flores, J. M., Jiménez, P. I., Rincón, M. D., Márquez, J. A., Navarro, H., Arteta, D., & Murillo, F. (2001). Early risk factors for sepsis in patients with severe blunt trauma. *Injury*. [https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(00\)00103-0](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(00)00103-0)
62. Foex BA Systemic responses to trauma. *Br Med Bull* 1999; 55: 726-43
63. Fosse, E., Pillgram-Larsen, J., Svennevig, J. L., Nordby, C., Skulberg, A., Mollnes, T. E., & Abdelnoor, M. (1998). Complement activation in injured patients occurs immediately and is dependent on the severity of the trauma. *Injury*. [https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(98\)00113-2](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(98)00113-2)
64. Fujishima, S., & Aikawa, N. (1995). Neutrophil-mediated tissue injury and its modulation. *Intensive Care Medicine*.
65. Fulton RL, Peter ET: The progressive nature of pulmonary contusion. *Surgery* 1970;67:499-506
66. Gando, S., Kameue, T., Matsuda, N., Hayakawa, M., Ishitani, T., Morimoto, Y., & Kemmotsu, O. (2002). Combined activation of coagulation and inflammation has an important role in multiple organ dysfunction and poor outcome after severe trauma. *Thrombosis and Haemostasis*.

67. Gebhard, F., Pfetsch, H., Steinbach, G., Strecker, W., Kinzl, L., & Brückner, U. B. (2000). Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? *Archives of Surgery*. <https://doi.org/10.1001/archsurg.135.3.291>
68. Geng, Y., Gulbins, E., Altman, A., Lotz, M. Monocyte deactivation by interleukin-10 via inhibition of tyrosine kinase activity and the Ras signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91:8602-6
69. Gennarelli, T. A., Champion, H. R., Copes, W. S., & Sacco, W. J. (1994). Comparison of mortality, morbidity, and severity of 59,713 head injured patients with 114,447 patients with extracranial injuries. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/00005373-199412000-00016>
70. Giamarellos-Bourboulis, E. J., Mouktaroudi, M., Tsaganos, T., Koutoukas, P., Spyridaki, E., Pelekanou, A., & Kotzampassi, K. (2008). Evidence for the participation of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in the systemic inflammatory response syndrome after multiple trauma. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31814699cc>
71. Giannoudis PV, Hildebrand F, Pape HC. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma: can they predict outcome? *J Bone Joint Surg Br* 2004;86:313-323
72. Giannoudis PV, Smith Mr, Evans RT, Bellamy MC, Guillou PJ. Serum CRP and IL-6 levels after trauma: Not predictive of septic complications in 31 patients. *Acta Orthop Scand* 1998;69:184-188
73. Giannoudis PV, Smith Rm, Bellamy MC, *et al*. Stimulation of the inflammatory system by reamed and unreamed nailing of femoral fractures. An analysis of the second hit. *J Bone Joint Surg Br* 1999; 81:356-61
74. Giannoudis, P. V. (2003). Current concepts of the inflammatory response after major trauma: An update. *Injury*. [https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(02\)00416-3](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(02)00416-3)
75. Giannoudis, P. V., Hildebrand, F., & Pape, H. C. (2004). Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.86b3.15035>
76. Giannoudis, P. V., Smith, R. M., Bellamy, M. C., Morrison, J. F., Dickson, R. A., & Guillou, P. J. (1999). Stimulation of the inflammatory system by reamed and unreamed nailing of femoral fractures. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.81b2.8988>
77. Giannoudis, P. V., Smith, R. M., Perry, S. L., Windsor, A. J., Dickson, R. A., & Bellamy, M. C. (2000). Immediate IL-10 expression following major orthopaedic trauma: Relationship to anti-inflammatory response and subsequent development of sepsis. *Intensive Care Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s001340051320>
78. Giannoudis, P. V., Tosounidis, T. I., Kanakaris, N. K., & Kontakis, G. (2007). Quantification and characterisation of endothelial injury after trauma. *Injury*. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2007.09.014>

79. Gierer, P., Mittlmeier, T., Bordel, R., Schaser, K. D., Gradl, G., & Vollmar, B. (2005). Selective cyclooxygenase-2 inhibition reverses microcirculatory and inflammatory sequelae of closed soft-tissue trauma in an animal model. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*. <https://doi.org/10.2106/JBJS.C.01510>
80. Goris RJ, Gimbere JS, van Niekerk JL, *et al*. Early osteosynthesis and prophylactic mechanical ventilation in the multitrauma patient. *J Trauma* 1998;22:895-903.
81. Gosling, P., & Dickson, G. R. (1992). Serum c-reactive protein in patients with serious trauma. *Injury*. [https://doi.org/10.1016/0020-1383\(92\)90070-9](https://doi.org/10.1016/0020-1383(92)90070-9)
82. Greenspan, L., McLellan, B. A., & Greig, H. (1985). Abbreviated injury scale and injury severity score: A scoring chart. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/00005373-198501000-00010>
83. Greiffstein P, Mathis KW, Stouwe CV, Molina PE: Alcohol binge before trauma/hemorrhage impairs integrity of host defense mechanisms during recovery. *Alcohol Clin Exp. Res* 2007;31:704-715
84. Grote, S., Böcker, W., Mutschler, W., Bouillon, B., & Lefering, R. (2011). Diagnostic Value of the Glasgow Coma Scale for Traumatic Brain Injury in 18,002 Patients with Severe Multiple Injuries. *Journal of Neurotrauma*. <https://doi.org/10.1089/neu.2010.1433>
85. Guirao, X., & Lowry, S. F. (1996). Biologic control of injury and inflammation: Much more than too little or too late. *World Journal of Surgery*. <https://doi.org/10.1007/s002689900069>
86. Hack, C. E., De Groot, E. R., Felt-Bersma, R. J., Nuijens, J. H., Strack Van Schijndel, R. J., Eerenberg-Belmer, A. J., ... Aarden, L. A. (1989). Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood*.
87. Haider, A. H., Villegas, C. V., Saleem, T., Efron, D. T., Stevens, K. A., Oyetunji, T. A., ... Schneider, E. B. (2012). Should the IDC-9 Trauma Mortality Prediction Model become the new paradigm for benchmarking trauma outcomes? *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318256a010>
88. Härter L, Mica L, Stocker R, *et al*. Increased expression of toll-like receptor-2 and -4 on leukocytes from patients with sepsis. *Shock* 2004;22:403-9
89. Härter, L., Keel, M., Hentze, H., Leist, M., & Ertel, W. (2001). Caspase-3 activity is present in cerebrospinal fluid from patients with traumatic brain injury. *Journal of Neuroimmunology*. [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(01\)00409-X](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(01)00409-X)
90. Harwood, P. J., Giannoudis, P. V., Van Griensven, M., Krettek, C., Pape, H. C., Thal, E. R., ... Schwab, C. W. (2005). Alterations in the systemic inflammatory response after early total care and damage control procedures for femoral shaft fracture in severely injured patients. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/01.TA.0000153942.28015.77>
91. Hauser CJ, Desai N, Fekete Z, Livingston DH, Deitch EA: Priming of neutrophil [Ca²⁺] signaling and oxidative burst by human fracture fluids. *J Trauma* 1999;47:854-858

92. Hauser, C. J. (2005). Preclinical models of traumatic, hemorrhagic shock. *Shock*. <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000191387.18818.43>
93. Heagy W, Nieman K, Hansen C, *et al*. Lower levels of whole blood LPS -stimulated cytokine release are associated with poorer clinical outcomes in surgical UCI patients. *Surg Infect* 2003;4:171-80.
94. Heagy, W., Hansen, C., Nieman, K., & West, M. A. (2003). Evidence for a CD14- and serum-independent pathway in the induction of endotoxin-tolerance in human monocytes and THP-1 monocytic cells. *Shock (Augusta, Ga.)*. <https://doi.org/10.1097/00024382-200304000-00005>
95. Heagy, W., Hansen, C., Nieman, K., Rodriguez, J. L., & West, M. A. (2000). Impaired mitogen-activated protein kinase activation and altered cytokine secretion in endotoxin-tolerant human monocytes. In *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/00005373-200011000-00003>
96. Hecke, F., Schmidt, U., Kola, A., Bautsch, W., Klos, A., & Köhl, J. (1997). Circulating complement proteins in multiple trauma patients - Correlation with injury severity, development of sepsis, and outcome. *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/00003246-199712000-00019>
97. Hensler, T., Sauerland, S., Bouillon, B., Raum, M., Rixen, D., Helling, H. J., ... Neugebauer, E. A. M. (2002). Association between injury pattern of patients with multiple injuries and circulating levels of soluble tumor necrosis factor receptors, interleukin-6 and interleukin-10, and polymorphonuclear neutrophil elastase. *Journal of Trauma*. <https://doi.org/10.1097/00005373-200205000-00023>
98. Hensler, T., Sauerland, S., Lefering, R., Nagelschmidt, M., Bouillon, B., Andermahr, J., & Neugebauer, E. A. M. (2003). The clinical value of procalcitonin and neopterin in predicting sepsis and organ failure after major trauma. *Shock (Augusta, Ga.)*. <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000093541.78705.38>
99. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138-50.
100. Hotchkiss, R. S., Swanson, P. E., Freeman, B. D., Tinsley, K. W., Cobb, J. P., Matuschak, G. M., ... Karl, I. E. (1999). Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/00003246-199907000-00002>
101. Idell, S. (2003). Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000057846.21303.ab>
102. J.V., S., C.P., M., M.J., S., R., R., T., W., T., A., ... Fakhry, S. M. (2012). The utility of procalcitonin in critically ill trauma patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31825ff5b7>
103. Jaicks, R. R., Cohn, S. M., & Moller, B. A. (1997). Early fracture fixation may be deleterious after head injury. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/00005373-199701000-00001>

104. Jarrar D, Chaudry IH, Wang P. Organ dysfunction following haemorrhage and sepsis: mechanisms and therapeutic approaches. *Int J Mol Med* 1999; 4: 575-83.
105. Johnson, K. D., Cadambi, A., & Seibert, G. B. (1985). Incidence of adult respiratory distress syndrome in patients with multiple musculoskeletal injuries: Effect of early operative stabilization of fractures. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/00005373-198505000-00001>
106. Kaczorowski, D. J., Mollen, K. P., Edmonds, R., & Billiar, T. R. (2008). Early events in the recognition of danger signals after tissue injury. *Journal of Leukocyte Biology*. <https://doi.org/10.1189/jlb.0607374>
107. Kashiwamura S,Ueda H, Okamura H. Roles of interleukin-18 in tissue destruction and compensatory reactions. *J Immunother* 2002; March-April (Suppl.1)(25):S4-11.
108. Keel, M., Bonaccio, M., Steckholzer, U., Ungethum, U., Gallati, H., Trentz, O., & Ertel, W. (1995). [Increased plasma level of Type I (p55) and Type II (p75) TNF-receptors following trauma]. *Swiss Surg*.
109. Keel, M., Härter, L., Reding, T., Sun, L. K., Hersberger, M., Seifert, B., ... Graf, R. (2009). Pancreatic stone protein is highly increased during posttraumatic sepsis and activates neutrophil granulocytes. *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819da7d6>
110. Keel, M., Schregerberger, N., Steckholzer, U., Ungethüm, U., Kenney, J., Trentz, O., & Ertel, W. (1996). Endotoxin tolerance after severe injury and its regulatory mechanisms. In *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/00005373-199609000-00008>
111. Kerem, Y., Watts, H., & Kulstad, E. (2012). Evaluation of the revised trauma and injury severity scores in elderly trauma patients. *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock*. <https://doi.org/10.4103/0974-2700.96481>
112. Kong, S. E., Blennerhassett, L. R., Heel, K. A., McCauley, R. D., & Hall, J. C. (1998). Ischaemia-reperfusion injury to the intestine. *The Australian and New Zealand Journal of Surgery*.
113. Laroux, F. S., Pavlick, K. P., Hines, I. N., Kawachi, S., Harada, H., Bharwani, S., ... Grisham, M. B. (2001). Role of nitric oxide in inflammation. *Acta Physiologica Scandinavica*. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201X.2001.00891.x>
114. Lasanianos, N. G., Kanakaris, N. K., & Giannoudis, P. V. (2010). Intramedullary nailing as a “second hit” phenomenon in experimental research: Lessons learned and future directions. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. <https://doi.org/10.1007/s11999-009-1191-1>
115. Lasanianos, N. G., Kanakaris, N. K., Dimitriou, R., Pape, H. C., & Giannoudis, P. V. (2011). Second hit phenomenon: Existing evidence of clinical implications. *Injury*. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.02.011>
116. Lavoie, A., Moore, L., LeSage, N., Liberman, M., & Sampalis, J. S. (2004). The new injury severity score: A more accurate predictor of in-hospital mortality than the injury severity score. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/01.TA.0000075342.36072.EF>

117. Lee CC, Marill KA, Carter WA, Crupi RS. A current concept of trauma -induced multiorgan failure. *Ann Emerg Med* 2001; 38:170-6. <https://doi.org/10.1067/mem.2001.114313>
118. Lee, Y. J., Park, C. H., Yun, J. W., & Lee, Y. S. (2004). Predictive comparisons of procalcitonin (PCT) level, arterial ketone body ratio (AKBR), APACHE III score and multiple organ dysfunction score (MODS) in systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Yonsei Medical Journal*. <https://doi.org/10.3349/ymj.2004.45.1.29>
119. Lefering, R. (2002). Trauma score systems for quality assessment. *European Journal of Trauma*. <https://doi.org/10.1007/s00068-002-0170-y>
120. Lefering, R. (2009). Development and validation of the Revised injury severity classification score for severely injured patients. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. <https://doi.org/10.1007/s00068-009-9122-0>
121. Leonardo MJ. Fas and the art of lymphocyte maintenance. *J Exp Med* 1996;183:721-4.
122. Levi, M., De Jonge, E., & Van Der Poll, T. (2004). New treatment strategies for disseminated intravascular coagulation based on current understanding of the pathophysiology. *Annals of Medicine*. <https://doi.org/10.1080/07853890310017251>
123. Lippross, S., Klueter, T., Steubesand, N., Oestern, S., Mentlein, R., Hildebrandt, F., ... Varoga, D. (2012). Multiple trauma induces serum production of host defence peptides. *Injury*. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.03.044>
124. Lo, E. H., Wang, X., & Louise Cuzner, M. (2002). Extracellular proteolysis in brain injury and inflammation: Role for plasminogen activators and matrix metalloproteinases. *Journal of Neuroscience Research*. <https://doi.org/10.1002/jnr.10270>
125. Lyons, A., Kelly, J. L., Rodrick, M. L., Mannick, J. A., & Lederer, J. A. (1997). Major injury induces increased production of interleukin-10 by cells of the immune system with a negative impact on resistance to infection. *Annals of Surgery*. <https://doi.org/10.1097/0000658-199710000-00006>
126. Mahidhara R, 'Billiar TR. Apoptosis in sepsis. *Crit Care Med* 2000; 28: N 105-13.
127. Malone, D. L., Kuhls, D., Napolitano, L. M., McCarter, R., & Scalea, T. (2001). Back to basics: validation of the admission systemic inflammatory response syndrome score in predicting outcome in trauma. *Journal of Trauma*. <https://doi.org/10.1097/00005373-200109000-00006>
128. Marius K, Otmar T. Pathophysiology of polytrauma. *Injury, Int J Care Injured* (2005) 36, 691-709.
129. Martens, F., & Ectors, P. (1988). Priorities in the management of polytraumatised patients with head injury: Partially resolved problems. *Acta Neurochirurgica*. <https://doi.org/10.1007/BF01406619>
130. Martin TR, Cytokines.the acute respiratory distress syndrome (ARDS): a question of balance *Nat Med* 1997; 3: 272-3.

131. Matsuda N, Hattori Y. Systemic inflammatory response syndrome (sirs): molecular pathophysiology and gene therapy. *J Pharmacol Sci* 2006; 101:189-98
132. McGhan LJ, Jaroszewski DE. The role of toll-like receptor-4 in the development of multi-organ failure following traumatic haemorrhagic shock and resuscitation. *Injury* 2012;43 (February(2)):129-36
133. McKee, M. D., Schemitsch, E. H., Vincent, L. O. S., Sullivan, I., & Yoo, D. (1997). The effect of a femoral fracture on concomitant closed head injury in patients with multiple injuries. In *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/00005373-199706000-00009>
134. Meisner, M., Adina, H., & Schmidt, J. (2005). Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. *Critical Care*. <https://doi.org/10.1186/cc3910>
135. Menges, T., Engel, J., Welters, I., Wagner, R. M., Little, S., Ruwoldt, R., ... Hempelmann, G. (1999). Changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma: Association with posttraumatic complications. *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/00003246-199904000-00026>
136. Mimasaka, S., Funayama, M., Hashiyada, M., Nata, M., & Tsunenari, S. (2007). Significance of levels of IL-6 and IL-8 after trauma: A study of 11 cytokines post-mortem using multiplex immunoassay. *Injury*. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2007.02.045>
137. Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, *et al*. Procalcitonin and C-reactive protein during the early post-traumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Medicine* 1996;24:185-8
138. Mock, C. N., Jurkovich, G. J., Nii-Amon-Kotei, D., Arreola-Risa, C., & Maier, R. V. (1998). Trauma mortality patterns in three nations at different economic levels: Implications for global trauma system development. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/00005373-199805000-00011>
139. Mollnes, T. E., & Fosse, E. (1994). The complement system in trauma-related and ischemic tissue damage: A brief review. *Shock*. <https://doi.org/10.1097/00024382-199410000-00012>
140. Mommsen, P., Frink, M., Pape, H. C., van Griensven, M., Probst, C., Gaulke, R., ... Hildebrand, F. (2009). Elevated systemic IL-18 and neopterin levels are associated with posttraumatic complications among patients with multiple injuries: A prospective cohort study. *Injury*. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2008.08.007>
141. Moore, F. A. (1999). The role of the gastrointestinal tract in postinjury multiple organ failure. *American Journal of Surgery*. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(99\)00231-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(99)00231-7)
142. Moore, F. A., & Moore, E. E. (1995). Evolving concepts in the pathogenesis of postinjury multiple organ failure. *Surgical Clinics of North America*. [https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(16\)46587-4](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(16)46587-4)
143. Morley, J. R., Smith, R. M., Pape, H. C., MacDonald, D. a, Trejdosiewicz, L. K., & Giannoudis, P. V. (2008). Stimulation of the local femoral inflammatory response to fracture and intramedullary

reaming: a preliminary study of the source of the second hit phenomenon. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.90B3.19688>

144. Morshed, S., Miclau, T., Bembom, O., Cohen, M., Knudson, M., & Colford, J. M. (2009). Delayed internal fixation of femoral shaft fracture reduces mortality among patients with multisystem trauma. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*. <https://doi.org/10.2106/JBJS.H.00338>

145. Nagata, S. (1997). Apoptosis by death factor. *Cell*. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81874-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81874-7)

146. Napolitano, L. M., Ferrer, T., McCarter, J., Scalea, T. M., Barie, P. S., Rhodes, M., ... Ferrer, T. (2000). Systemic inflammatory response syndrome score at admission independently predicts mortality and length of stay in trauma patients. In *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/00005373-200010000-00011>

147. Neff JM. The epidemiology and definition of the acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin N Am* 2003;9:273-82

148. Neid ZZ R., Keel, M., Steckholzer, U., Safret, A., Ungethuem, U., Trentz, O., & Ertel, W. (1997). Relationship of interleukin-10 plasma levels to severity of injury and clinical outcome in injured patients. In *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/00005373-199705000-00017>

149. Norwood MG, Brown MJ, Lloyd G, *et al*. The clinical value of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:292-8

150. Oberholzer A, Keel M, Zellweger R, *et al*. Incidence of septic complications in multiple injured patients is gender specific. *J Trauma* 2000;48:932-7

151. Oberholzer, A., Keel, M., Zellweger, R., Steckholzer, U., Trentz, O., & Ertel, W. (2000). Incidence of septic complications and multiple organ failure in severely injured patients is sex specific. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/00005373-200005000-00019>

152. Oka, M., Hirazawa, K., Yamamoto, K., Lizuka, N., Hazama, S., Suzuki, T., & Kobayashi, N. (1996). Induction of Fas-mediated apoptosis on circulating lymphocytes by surgical stress. *Annals of Surgery*. <https://doi.org/10.1097/00000658-199604000-00013>

153. Okorie ON, Dellinger P: Lactate: biomarker and potential therapeutic target. *Crit Care Clin* 2000;1:469-74

154. OMS: <https://www.who.int/library/services/obtain/es>

155. Osler, T., Baker, S. P., & Long, W. (1997). A modification of the injury severity score that both improves accuracy and simplifies scoring. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/00005373-199712000-00009>

156. Ozturk, H., Yagmur, Y., & Ozturk, H. (2008). The prognostic importance of serum IL-1 β , IL-6, IL-8 and TNF- α levels compared to trauma scoring systems for early mortality in children with blunt trauma. *Pediatric Surgery International*. <https://doi.org/10.1007/s00383-007-2083-7>
157. Paffrath, T., Lefering, R., & Flohé, S. (2014). How to define severely injured patients? - An Injury Severity Score (ISS) based approach alone is not sufficient. *Injury*. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.08.020>
158. Pape, H. C. (2012). Classification of patients with multiple injuries—Is the polytrauma patient defined adequately in 2012? *Injury*. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.12.014>
159. Pape, H. C., & Lefering, R. (2013). Grading of injury severity - What should be the prerequisites to separate multiply injured patients from those in critical condition and polytrauma? (*Injury* (2013) 44:3 (157-158)). *Injury*. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2013.02.001>
160. Pape, H. C., Auf'M'kolk, M., Paffrath, T., Regel, G., Sturm, J. A., & Tscherne, H. (1993). Primary intramedullary femur fixation in multiple trauma patients with associated lung contusion—A cause of posttraumatic ards? *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/00005373-199304000-00010>
161. Pape, H. C., Grimme, K., Van Griensven, M., Sott, A. H., Giannoudis, P., Morley, J., ... Cryer, G. H. (2003). Impact of intramedullary instrumentation versus damage control for femoral fractures on immunoinflammatory parameters: Prospective randomized analysis by the EPOFF study group. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/01.TA.0000075787.69695.4E>
162. Pape, H. C., Regel, G., Dwenger, A., Krumm, K., Schweitzer, G., Krettek, C., ... Tscherne, H. (1993). Influences of different methods of intramedullary femoral nailing on lung function in patients with multiple trauma. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/00005373-199311000-00010>
163. Pape, H. C., Rixen, D., Morley, J., Husebye, E. E., Mueller, M., Dumont, C., ... Bayeff-Filoff, R. (2007). Impact of the method of initial stabilization for femoral shaft fractures in patients with multiple injuries at risk for complications (borderline patients). *Annals of Surgery*. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181485750>
164. Pape, H. C., Schmidt, R. E., Rice, J., Van Griensven, M., Das Gupta, R., Krettek, C., & Tscherne, H. (2000). Biochemical changes after trauma and skeletal surgery of the lower extremity: Quantification of the operative burden. *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/00003246-200010000-00012>
165. Pape, H.-C., Giannoudis, P. V., Krettek, C., & Trentz, O. (2005). Timing of fixation of major fractures in blunt polytrauma: role of conventional indicators in clinical decision making. *Journal of Orthopaedic Trauma*.
166. Pape, H.-C., Tornetta, P. 3rd, Tarkin, I., Tzioupis, C., Sabeson, V., Olson, S. A., ... Olson, S. A. (2009). Timing of Fracture Fixation in Multitrauma Patients : The Role of. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*.

167. Pelias ME, Townsed MC, Flancbaum L. Long bone fractures predispose to pulmonary dysfunction in blunt chest trauma despite early operative fixation. *Surgery* 1992; 111:576-9.
168. Peng, R., Chang, C., Gilmore, D., & Bongard, F. (1998). Epidemiology of immediate and early trauma deaths at an urban level I trauma center. *American Surgeon*.
169. Pepys, M. B., & Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: a critical update. *The Journal of Clinical Investigation*. <https://doi.org/10.1172/JCI18921>
170. Pittet, D., Rangel-Frausto, S., Li, N., Tarara, D., Costigan, M., Rempe, L., ... Wenzel, R. P. (1995). Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: Incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive Care Medicine*. <https://doi.org/10.1007/BF01705408>
171. Power C, Fanning N, Redmond HP. Cellular apoptosis and organ injury in sepsis: a review. *Shock* 2002;18:197-211.
172. Prasad, K. (1996). The Glasgow Coma Scale: A critical appraisal of its clinimetric properties. *Journal of Clinical Epidemiology*. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(96\)00013-3](https://doi.org/10.1016/0895-4356(96)00013-3)
173. Rangel Frausto, M. S., Pittet, D., Costigan, M., Hwang, T., Davis, C. S., & Wenzel, R. P. (1995). The Natural History of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS): A Prospective Study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520260039030>
174. Rankin, J. A. (2004). Biological mediators of acute inflammation. *AACN Clinical Issues*. <https://doi.org/10.1097/00044067-200401000-00002>
175. Rapsang, A. G., & Shyam, D. C. (2015). Compendio de las escalas de evaluación de riesgo en el paciente politraumatizado. *Cirugia Espanola*. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2013.12.021>
176. Raymondos, K., Martin, M. U., Schmudlach, T., Baus, S., Weilbach, C., Welte, T., ... Hildebrand, F. (2012). Early alveolar and systemic mediator release in patients at different risks for ARDS after multiple trauma. *Injury*. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.05.034>
177. Regel G, Dwenger A, Seidewl J, Nerlich ML, Sturm JA, Tscherne H: Significance of neutrophilic granulocytes in the development of post-traumatic lung failure [German] *Unfallchirurg* 1987;90:99-016.
178. Regel G, Lobenhoffer P, Grotz M, et al. Treatment results of patients with multiple trauma: an analysis of 3, 406 cases treated between 1972 and 1991 at a German level I trauma center. *J Trauma* 1995; 38:70-8.
179. Rensing H, Bauer M. Multiple organ failure. Mechanisms. clinical manifestation and therapeutical strategies. *Anaesthesist* 2001; 50:819-41.
180. Rigby, A. C., & Grant, M. A. (2004). Protein S: A conduit between anticoagulation and inflammation. *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000126360.00450.F8>

181. Ringdal, K. G., Coats, T. J., Lefering, R., Di Bartolomeo, S., Steen, P. A., Røise, O., ... Lossius, H. M. (2008). The Utstein template for uniform reporting of data following major trauma: A joint revision by SCANTEM, TARN, DGU-TR and RITG. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. <https://doi.org/10.1186/1757-7241-16-7>
182. Riska, E. B., & Myllynen, P. (1982). Fat embolism in patients with multiple injuries. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/00005373-198211000-00001>
183. Rixen, D., & Siegel, J. H. (2000). Metabolic correlates of oxygen debt predict posttrauma early acute respiratory distress syndrome and the related cytokine response. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/00005373-200009000-00003>
184. Robinson, C. M. (2001). Current Concepts of Respiratory Insufficiency Syndromes After Fracture. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.83b6.12440>
185. Robinson, C. M., Ludlam, C. A., Ray, D. C., Swann, D. G., & Christie, J. (2001). The coagulative and cardiorespiratory responses to reamed intramedullary nailing of isolated fractures. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*.
186. Rose, S., & Marzi, I. (1996). [Pathophysiology of polytrauma]. *Zentralblatt Fur Chirurgie*.
187. Rotondo, M. F., Schwab, C. W., McGonigal, M. D., Phillips, G. R., Fruchterman, T. M., Kauder, D. R., ... Angood, P. A. (1993). 'Damage control': An approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/00005373-199309000-00008>
188. Rotstein, O. D. (2003). Modeling the two-hit hypothesis for evaluating strategies to prevent organ injury after shock/resuscitation. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*.
189. Roumen, R. M. H., Redl, H., Schlag, G., Zilow, G., Sandtner, W., Koller, W., ... Goris, R. J. A. (1995). Inflammatory mediators in relation to the development of multiple organ failure in patients after severe blunt trauma. *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/00003246-199503000-00010>
190. Sakamoto y, Mashiko K, MatsumotoH, Hara Y, Kutsukata N, Yokota H. Systemic inflammatory response syndrome score at admission predicts injury severity, organ damage and serum neutrophil elastase production in trauma patients. *J Nippon Med Sch* 2010; 77(3): n138-44.
191. Salim, A., Sangthong, B., Martin, M., Brown, C., Plurad, D., Demetriades, D., ... Grube, B. J. (2006). Whole body imaging in blunt multisystem trauma patients without obvious signs of injury: Results of a prospective study. *Archives of Surgery*. <https://doi.org/10.1001/archsurg.141.5.468>
192. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995; 38:185-93.
193. Scalea, T. M., Boswell, S. A., Scott, J. D., Mitchell, K. A., Kramer, M. E., & Pollak, A. N. (2000). External fixation as a bridge to intramedullary nailing for patients with multiple injuries and with femur fractures: Damage control orthopedics. In *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/00005373-200004000-00006>

194. Schmidt OI, Infanger M, Heyde CE, *et al.* The role of neuroinflammation in traumatic brain injury. *Eur J Trauma* 2004;30:135-49.
195. Schröder, O., Laun, R. A., Held, B., Ekkernkamp, A., & Schulte, K. M. (2004). Association of interleukin-10 promoter polymorphism with the incidence of multiple organ dysfunction following major trauma: results of a prospective pilot study. *Shock (Augusta, Ga.)*. <https://doi.org/10.1097/00024382-200404000-00003>
196. Sears, B. W., Stover, M. D., & Callaci, J. (2009). Pathoanatomy and clinical correlates of the immunoinflammatory response following orthopaedic trauma. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. <https://doi.org/10.5435/00124635-200904000-00006>
197. Seibel, R., LaDuca, J., Hassett, J. M., Babikian, G., Mills, B., Border, D. O., & Border, J. R. (1985). Blunt multiple trauma (ISS 36), femur traction, and the pulmonary failure-septic state. *Annals of Surgery*.
198. Shackford, S. R., Mackersie, R. C., Davis, J. W., Wolf, P. L., & Hoyt, D. B. (1989). Epidemiology and pathology of traumatic deaths occurring at a level I trauma center in a regionalized system: The importance of secondary brain injury. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/00005373-198910000-00018>
199. Sherry, R. M., Cue, J. I., Goddard, J. K., Parramore, J. B., & DiPiro, J. T. (1996). Interleukin-10 Is Associated with the Development of Sepsis in Trauma Patients. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/00005373-199604000-00016>
200. Siegel, J. H., Gens, D. R., Mamantov, T., Geisler, F. H., Goodarzi, s., & Mackenzie, E. J. (1991). Effect of associated injuries and blood volume replacement on death, rehabilitation needs, and disability in blunt traumatic brain injury. *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/00003246-199110000-00007>
201. Sosin, D. M., Sacks, J. J., & Smith, S. M. (1989). Head Injury-Associated Deaths in the United States From 1979 to 1986. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. <https://doi.org/10.1001/jama.1989.03430160073033>
202. Sotosek Tokmadzic V, Laskarin G, Mahmutefendic H, Lucin P, Mrakovic-Sutic I, Zupan Z *et al.* Expression of cytologic protein-perforin in peripheral blood lymphocytes in severe traumatic brain injured patients. *Injury* 2012;43(May(5)):624-31.
203. Spencer Netto, F., Tien, H., Ng, J., Ortega, S., Scarpelini, S., Rizoli, S. B., & Geerts, W. (2012). Pulmonary emboli after blunt trauma: Timing, clinical characteristics and natural history. *Injury*. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2010.12.028>
204. Stahel, P. F., Morganti-Kossmann, M. C., & Kossmann, T. (1998). The role of the complement system in traumatic brain injury. *Brain Research Reviews*. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00015-0](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00015-0)
205. Steinwall D, Befrits F, Naidoo SR, Hardcastle T, Eriksson A, Muckart DJ. Deaths at a level 1 Trauma Unit: a clinical finding and post-mortem correlation study. *Injury* 2012;43(January(1)):91-5
206. Stellin, G. (1991). Survival in trauma victims with pulmonary contusion. *The American Surgeon*.

207. Sugimoto, K., Hirata, M., Majima, M., Katori, M., & Ohwada, T. (2017). Evidence for a role of kallikrein-kinin system in patients with shock after blunt trauma. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1998.274.6.r1556>
208. Taeger, G., Ruchholtz, S., Waydhas, C., Lewan, U., Schmidt, B., & Nast-Kolb, D. (2005). Damage control orthopedics in patients with multiple injuries is effective, time saving, and safe. *Journal of Trauma*. <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000175088.29170.3e>
209. Talucci, R. C., Manning, J., Lampard, S., Bach, A., & Carricom, C. J. (1983). Early intramedullary nailing of femoral shaft fractures: A cause of fat embolism syndrome. *The American Journal of Surgery*. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(83\)90269-6](https://doi.org/10.1016/0002-9610(83)90269-6)
210. Tate RM, Repine JE: Neutrophils and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:552-559
211. Tay, S. Y., Sloan, E. P., Zun, L., & Zaret, P. (2004). Comparison of the New Injury Severity Score and the Injury Severity Score. In *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/01.TA.0000058311.67607.07>
212. Texereau, J., Pene, F., Chiche, J.-D., Rousseau, C., & Mira, J.-P. (2004). Importance of hemostatic gene polymorphisms for susceptibility to and outcome of severe sepsis. *Critical Care Medicine*.
213. Timlin, M., Condrón, C., Toomey, D., Power, C., Thornes, B., Kearns, S., ... Bouchier-Hayes, D. (2004). N-acetylcysteine attenuates lung injury in a rodent model of fracture. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. <https://doi.org/10.1080/00016470410001708120>
214. Tohira, H., Jacobs, I., Mountain, D., Gibson, N., & Yeo, A. (2012). Systematic review of predictive performance of injury severity scoring tools. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. <https://doi.org/10.1186/1757-7241-20-63>
215. Townsed RN, Lheureau T, Protech J, Riemer B, Simon D: Timing fracture repair in patients with severe brain injury (glasgow como scale score <9). *J Trauma* 1998;44:977-982.
216. Trents O. Polytrauma: pathophysiology, priorities, and management. In: Rüedi TP, Murphy Wm, editors AO principles of fracture management. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag; 2000. P. 661-73
217. Tscherne H, Regel G, Sturm JA, Fried HP. Degree of severity and priorities in multiple injuries. *Chirurg* 1987; 58 (10): 631-40.
218. Tscherne, H., Oestern, H. J., & Sturm, J. A. (1984). [Stress tolerance of patients with multiple injuries and its significance for operative care]. *Langenbecks Archiv Fur Chirurgie*.
219. Tscherne, H., Regel, G., Pape, H.-C., Pohlemann, T., & Krettek, C. (1998). Internal Fixation of Multiple Fractures in Patients With Polytrauma. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. <https://doi.org/10.1097/00003086-199802000-00009>

- 220 Tschoeke, S. K., Hellmuth, M., Hostmann, A., Ertel, W., & Oberholzer, A. (2007). The early second hit in trauma management augments the proinflammatory immune response to multiple injuries. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318047b7f0>
221. Van der Made WJ, Smit EJ, van Luyt PA, van Vugt AB. Intramedullary femoral osteosynthesis: an additional cause of ARDS in multiply injured patients?. *Injury* 1996;27:391-3
222. Van der Sluis CK, ten Duis HJ, Geertzen JH. Multiple injuries: an overview of the outcome. *J Trauma* 1995; 38: 681-6.
223. Van Griensven, M., Krettek, C., & Pape, H. C. (2003). Immune reactions after trauma. *European Journal of Trauma*. <https://doi.org/10.1007/s00068-001-1324-z>
224. Van Os JP, Roumen RM, Schoots FJ, *et al.* Is early osteosynthesis safe in multiple trauma patients with severe thoracic trauma and pulmonary contusion? *J Trauma* 1994;36:495-8
225. Ventetuolo CE, Levy MM. Biomarkers: diagnosis and risk assesment in sepsis. *Clin Chest Med* 2008;591-603
226. Wahlstrom K, Bellingham J, Rodriguez JL, West MA, Inhibitory kappaBalpha control of nuclear factor-kappaB is dysregulated in endotoxin tolerant macrophages. *Shock* 1999;11:242-7.
227. Walusimbi, M. S., Dominguez, K. M., Sands, J. M., Markert, R. J., & McCarthy, M. C. (2012). Circulating cellular and humoral elements of immune function following splenic arterial embolisation or splenectomy in trauma patients. *Injury*. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.05.028>
228. Wang JH, Redmond HP, Watson RW, Bouchier-Hayes D. Role of lipopolysaccharide and tumor necrosis factor-alpha in induction of hepatocyte necrosis. *Am J Physiol* 1995;269;G297-304
229. Wanner, G. A., Keel, M., Steckholzer, U., Beier, W., Stocker, R., & Ertel, W. (2000). Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/00003246-200004000-00007>
230. Waydhas C, Nast-Kolb D, Jochum M, Trupka A, Lenk S, Fritz H, *et al.* Inflammatory mediators, infection, sepsis, and multiple organ failure after severe trauma. *Arch Surg* 1992;127(April(4)):460-7
231. Weiland JE, Davis WB, Holter JF, Mohammed JR, Dorinsky PM, Gadek JE: Lung neutrophils in the adult respiratory distress syndrome: clinical and pathophysiologic significance. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:218-225
232. West MA, Heagy W. Endotoxin tolerance: a review. *Crit Care Med* 2002;30(Suppl.1):S64-73
233. Whincher JT, Evans SW. Acute phase proteins. *Hosp Update* 1990;889-905

234. Wutzler, S., Wafaisade, A., Maegele, M., Laurer, H., Geiger, E. V., Walcher, F., ... Marzi, I. (2012). Lung Organ Failure Score (LOFS): Probability of severe pulmonary organ failure after multiple injuries including chest trauma. *Injury*. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2010.12.029>

235. Zilow, G., Joka, T., Obertacke, U., Rother, U., & Kirschfink, M. (1992). Generation of anaphylatoxin C3a in plasma and bronchoalveolar lavage fluid in trauma patients at risk for the adult respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/00003246-199204000-00006>

236. Zweigner, J., Gramm, H. J., Singer, O. C., Wegscheider, K., & Schumann, R. R. (2001). High concentrations of lipopolysaccharide-binding protein in serum of patients with severe sepsis or septic shock inhibit the lipopolysaccharide response in human monocytes. *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood.V98.13.3800>