
■ ARTÍCULO ORIGINAL

Anemia crónica como factor de riesgo de muerte por choque hipovolémico en población peruana. 2021-2022

Chronic anemia as a risk factor for death due to hypovolemic shock in the Peruvian population. 2021-2022

Alberto Guevara Tirado¹ 

¹Universidad Privada San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana. Lima, Perú

Editor responsable: Raúl Real Delor. Universidad Nacional de Asunción, Paraguay. 

Revisores:

Ismael Antonio Morales Ojeda. Universidad Adventista de Chile. Chillán, Ñuble, Chile. 

Albert Rafael Barrail Hellman. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Paraguay. 

RESUMEN

Objetivo: determinar si la anemia crónica es un factor de riesgo asociado a la muerte por choque hipovolémico en adultos peruanos.

Métodos: estudio observacional, de casos y controles, basado en datos del Sistema Nacional de Defunciones del Ministerio de Salud peruano entre enero de 2021 a septiembre de 2022. La población estudiada fue de 281.456 adultos cuando se analizó según sexo, y 281.416 adultos cuando se dividió según grupo etario con una diferencia de 40 datos perdidos durante el procesamiento de la información. Se incluyó a pacientes con y sin anemia (variable independiente), cuyas causas de muerte inmediata fueron divididas en muertes por choque hipovolémico (variable dependiente) y muertes por otras causas inmediatas. Se realizó la prueba de Chi-cuadrado y el coeficiente V de Cramer, así como el análisis multivariado considerando variables como la edad y el sexo. Se consideró un valor de p significativo menor a 0,05 con un intervalo de confianza al 95%.

Resultados: 1627 hombres fallecieron por choque hipovolémico de los cuales 18,20% tuvo anemia crónica ($p < 0,001$). De 1540 mujeres fallecidas, 21,30% tuvo anemia crónica ($p < 0,001$) y en ambos grupos (3167) el 19,70% tuvo anemia crónica ($p < 0,001$). Con la prueba V de Cramer se halló una asociación positiva y baja entre las variables estudiadas ($p < 0,001$). Los pacientes con anemia crónica tuvieron mayor probabilidad de morir por choque hipovolémico que los fallecidos sin anemia crónica, siendo mayor en adultos a partir de los 40 años, datos reafirmados en el modelo de regresión logística binaria.

Conclusiones: la anemia crónica es una comorbilidad que supone un aumento del riesgo de muerte en pacientes con choque hipovolémico. Independientemente de la etiología del choque, el control y corrección de la anemia crónica podría tener un impacto en la reducción de la mortalidad de la hipovolemia aguda en adultos peruanos.

Artículo recibido: 16 septiembre 2023 **Artículo aceptado:** 6 octubre 2023

Autor correspondiente:

Dr. Alberto Guevara Tirado

Correo electrónico: albertoguevara1986@gmail.com

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

Palabras claves: anemia, choque, registros de mortalidad, análisis multivariante, oportunidad relativa

ABSTRACT

Objective: To determine if chronic anemia is a risk factor associated with death due to hypovolemic shock in Peruvian adults.

Methods: Observational, case-control study, based on data from the National Death System of the Peruvian Ministry of Health between January 2021 and September 2022. Patients with and without anemia (independent variable) were included, whose causes of immediate death were divided into deaths due to hypovolemic shock (dependent variable) and deaths due to other immediate causes. The Chi-square test and Cramer's V coefficient were performed, as well as multivariate analysis considering variables such as age and sex. A significant p value of less than 0.05 with a 95% confidence interval was considered.

Results: One thousand six hundred and twenty-seven men died from hypovolemic shock, of which 18.20% had chronic anemia ($p < 0.001$). Of 1540 deceased women, 21.30% had chronic anemia ($p < 0.001$) and in both groups (3167) 19.70% had chronic anemia ($p < 0.001$). With Cramer's V test, a positive and low association was found between the variables studied ($p < 0.001$). Patients with chronic anemia were more likely to die from hypovolemic shock than those who died without chronic anemia, and this was higher in adults over 40 years of age, data reaffirmed in the binary logistic regression model.

Conclusions: Chronic anemia is a comorbidity that represents an increased risk of death in patients with hypovolemic shock. Regardless of the etiology of the shock, the control and correction of chronic anemia could have an impact on reducing mortality from acute hypovolemia in Peruvian adults.

Keywords: anemia, shock, mortality records, multivariate analysis, relative opportunity

INTRODUCCIÓN

La anemia es un trastorno hematológico donde la capacidad de transportar oxígeno a través de la sangre se ve reducida ⁽¹⁾. La sintomatología varía en función de si la presentación es aguda o crónica ⁽²⁾. La forma aguda puede cursar con sensación de desmayo, confusión, desvanecimiento, entre otros ⁽³⁾, mientras que en la forma crónica existen síntomas inespecíficos como cansancio, dificultad respiratoria, dolor de cabeza y mareos, así como valores de laboratorio de hemoglobina que descienden a alrededor de 8 g/dl por un tiempo prolongado igual o mayor a 3 meses ⁽⁴⁾. Las causas más frecuentes de anemia asociadas al sangrado son las atribuidas a lesiones crónicas de la mucosa estomacal o intestinal, cirugías, donación de sangre, etc., mientras que la disminución en la producción se asocia principalmente al déficit de hierro, vitamina B12 y enfermedades de la médula ósea ^(5,6). El aumento en la descomposición de hematíes sucede en anemia de células falciformes, infección por malaria y en enfermedades autoinmunes ⁽⁷⁾. Se estima que alrededor de 2.000 millones de personas, 30% de la población a nivel mundial, padecen anemia ⁽⁸⁾. En el Perú alrededor de 15% de la población padece anemia, porcentaje que se eleva a casi 50% en niños y en zonas rurales ⁽⁹⁾.

El choque hipovolémico es el estado de flujo sanguíneo reducido a través del sistema circulatorio debido a un bajo volumen sanguíneo o de líquido extracelular ⁽¹⁰⁾. Puede ser causado por hemorragias agudas siendo el traumatismo cerrado y el penetrante las formas más frecuentes de presentación ⁽¹¹⁾, seguidos de las hemorragias gastrointestinales, obstétricas, esplénicas, quirúrgicas, entre otros ⁽¹²⁾. Entre las causas no hemorrágicas tenemos las gastrointestinales, debido a la incapacidad del tracto gastrointestinal para reabsorber líquidos como en el caso de vómitos y diarreas severas ⁽¹³⁾. Otras causas son las pérdidas renales severas de sodio y agua por enfermedades tubulointersticiales ⁽¹⁴⁾, quemaduras cutáneas graves ⁽¹⁵⁾ y el secuestro por tercer espacio son otras causas de choque hipovolémico ⁽¹⁶⁾. La prevalencia de choque por hemorragia a nivel mundial es alta

(afecta a alrededor de 1 de cada 1000 personas)⁽¹⁷⁾. En jóvenes es debida principalmente a traumatismos ⁽¹⁸⁾ mientras que, en la población adulta mayor, en ausencia de antecedentes de traumatismo contuso, son más susceptibles debido a una desregulación de los mecanismos fisiológicos adaptativos para las pérdidas de volemia ⁽¹⁹⁾.

Respecto a este último punto, los mecanismos fisiopatológicos del choque son complejos, involucrando cambios en el metabolismo aeróbico y anaeróbico ⁽²⁰⁾, alteraciones en la coagulación ⁽²¹⁾, adaptaciones del tono simpático ⁽²²⁾, redistribución del flujo sanguíneo a órganos indispensables ⁽²³⁾, y estos dependen de factores como la edad, el uso previo de medicamentos, así como el estado de salud previo del paciente ⁽²⁴⁾. Por ello, el objetivo de esta investigación fue determinar si la anemia crónica es un factor de riesgo asociado a la muerte por choque hipovolémico en adultos peruanos. Los resultados obtenidos abrirán a consideración si condiciones hematológicas adversas previas como la anemia crónica influyen negativamente en el empeoramiento pronóstico del choque, con la posibilidad de añadir un factor de riesgo concreto en esta población.

METODOLOGÍA

Diseño y población de estudio

Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo, que incluyó a fallecidos registrados como causa inmediata de muerte por choque hipovolémico con y sin anemia crónica según la base de datos de defunciones del Sistema Nacional de Defunciones (SINADEF) del Ministerio de Salud del Perú entre enero de 2021 a setiembre de 2022. No hubo cálculo de la muestra ya que se estudió toda la población disponible, la cual fue, con una diferencia de 40 datos perdidos durante el procesamiento de datos debido al alto volumen de información, de 281.456 adultos cuando se analizó según sexo, y 281.416 adultos cuando se dividió según grupo etario. Fueron incluidas las personas registradas en el SINADEF con y sin anemia, así como los que hayan fallecido, como causa inmediata por choque hipovolémico y otro grupo con otras causas inmediatas. Fueron excluidos quienes no tuvieron las variables de estudio o con datos incompletos, así como aquellos cuya causa de muerte inmediata o comorbilidad sea sospechosa, confirmada o relacionada a COVID-19.

Variables y mediciones

Las variables fueron: anemia crónica (variable independiente), definido como un trastorno del tamaño o número de hematíes, así como de la hemoglobina y de la absorción y disponibilidad del hierro, no se realizó distinción según el tipo u origen. La otra variable fue choque hipovolémico (variable dependiente), definido como la disminución crítica del volumen intravascular), ambas variables dicotomizadas (si/no). Para el modelo de regresión logística binaria se utilizaron como variables explicativas disponibles en el registro del SINADEF al sexo, estado civil, edad y ámbito geográfico. Se realizó un análisis documental ya que se revisó los registros de la base de datos del SINADEF para filtrar los casos pertinentes para la investigación.

Análisis estadístico

Se utilizó el *software Statistical Package for Social Sciences 25* para Windows. Para la estadística analítica se utilizó la prueba de chi-cuadrado de Pearson para evaluar la asociación estadística, los coeficientes de correlación de Phi y V de Cramer para determinar el grado de asociación, el *Odds Ratio* crudo, para evaluar la probabilidad de muerte por choque hipovolémico en el grupo de anémicos (casos) y no anémicos con otras comorbilidades (controles) así como el *Odds Ratio* ajustado mediante regresión logística binaria utilizando como variables explicativas el sexo, edad, ámbito geográfico y estado civil por estar disponibles en el registro del sistema nacional de defunciones. Los hallazgos se midieron con un valor de p significativo menor del 0,05 con un intervalo de confianza al 95%.

Consideraciones éticas

La base de datos de libre acceso no incluyó datos personales, siendo de libre acceso a través de su página web(<https://www.datosabiertos.gob.pe/>) siendo la información codificada de forma anónima.

RESULTADOS

Durante el procesamiento de datos hubo una diferencia de 40 individuos, por lo que la población según sexo fue de 281.456 mientras que la población según grupo etario fue de 281.416 adultos. Se encontró que alrededor de 20% de fallecidos tuvieron anemia crónica como comorbilidad en ambos sexos, siendo la mayor parte adultos de 40 años a más, observándose además que el menor porcentaje de fallecidos con anemia se dio en adultos de 39 años o menos (tabla 1).

Tabla 1. Frecuencia de muertes por choque hipovolémico en anémicos y no anémicos de la población peruana según el sistema nacional de defunciones 2021-2022

Mujeres			
Con anemia	Muerte por choque hipovolémico	Muerte por otras causas	Total
Sin anemia	(n 1.540)	(n 123.875)	(n 125.415)
	328 (21,30%)	1.681 (1,40%)	2.009 (1,60%)
	1.212 (78,70%)	122.194 (98,60%)	123.406 (98,40%)
Hombres			
Con anemia	Muerte por choque hipovolémico	Muerte por otras causas	Total
Sin anemia	(n 1.627)	(n 154.414)	(n 156.041)
	296 (18,20%)	1.487 (1%)	1.783 (1,10%)
	1.331(81,80%)	152.927 (99%)	154.258(98,90%)
≤39 años			
Con anemia	Muerte por choque hipovolémico	Muerte por otras causas	Total
Sin anemia	(n 370)	(n 17.929)	(n 18.299)
	62 (16,80%)	250 (81,40%)	312 (1,70%)
	308 (83,20%)	17.679 (98,60%)	17.987 (98,30%)
≥40 años			
Con anemia	Muerte por choque hipovolémico	Muerte por otras causas	Total
Sin anemia	(n 2.796)	(n 260.321)	(n 263.117)
	561 (20,10%)	2.916 (1,10%)	3.477 (1,30%)
	2.235 (79,90%)	257.405 (98,90%)	259.640 (98,70%)

Se encontró que la anemia crónica y la muerte por choque hipovolémico estuvo asociada significativamente en todos los grupos estudiados, hallándose una asociación positiva y baja. En la prueba de *Odds Ratio* "crudo" se encontró que los hombres con anemia tuvieron una probabilidad 22,87 veces mayor de muerte por choque hipovolémico que los hombres sin anemia, así como las mujeres con anemia tuvieron una probabilidad 19,67 veces mayor de muerte por choque hipovolémico que las mujeres sin anemia. Por otro lado, los adultos de ≤39 años con anemia tuvieron una probabilidad 14,23 veces mayor de muerte por choque hipovolémico que los adultos de ≤39 años sin anemia, mientras que los adultos de ≥40 años con anemia tuvieron una probabilidad 22,15 veces mayor de muerte por choque hipovolémico que los adultos de ≥40 años sin anemia.

Tabla 2. Asociación y estimación del riesgo de muerte por choque hipovolémico en anémicos crónicos según sexo en la población peruana según el sistema nacional de defunciones 2021-2022 (n 281.456)

	Asociación		Estimación de riesgo	
	p	V de Cramer	OR	IC 95%
Hombres con/sin anemia	0,005	0,175	22,87	19,96-26,20
Mujeres con/sin anemia	0,007	0,170	19,67	17,11-21,62
≤39 años con/sin anemia	0,009	0,167	14,23	10,54-19,21
≥40 años con/sin anemia	0,001	0,171	22,15	20,05-24,47
Total de la población con/sin anemia	0,001	0,165	21,31	19,39-23,41

OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confianza; Valor de p inferior a 0,05

En el modelo de regresión logística binaria se halló que la edad, estado civil, sexo y ámbito geográfico como variables explicativas, y el choque hipovolémico como variable de respuesta, estuvieron asociadas a la anemia, sin embargo, para fines del estudio, solo se colocaron los valores concernientes al choque hipovolémico, el cual fue estudiado en cada grupo particular, encontrándose que los valores ajustados fueron similares a los hallados en la prueba de *Odds Ratio* crudo (tabla 3).

Tabla 3. Resumen de la asociación y riesgo de muerte por choque hipovolémico en anémicos según el modelo de regresión logística binaria según sexo y grupo etario***

	B	Wald	p	Exp (B)****	IC 95%
Hombres con/sin anemia*	2,934	1303,771	0,001	18,834	16,032-22,046
Mujeres con/sin anemia*	3,047	1075,592	0,007	21,056	17,550-25,262
≤39 años con/sin anemia**	2,378	136,121	0,005	10,788	7,234-16,086
≥40 años con/sin anemia**	3,046	2272,572	0,004	21,03	18,555-23,836
Total de la población con/sin anemia***	2,983	387,159	0,001	19,751	17,524-22,262

*Las variables explicativas fueron: edad, estado civil y ámbito geográfico
 **Las variables explicativas fueron: sexo, estado civil y ámbito geográfico
 ***Variable de respuesta: muerte por choque hipovolémico
 ****Exp(B)= Odds Ratio ajustado

DISCUSIÓN

Se encontró que la anemia crónica fue una condición frecuentemente hallada en pacientes fallecidos por choque hipovolémico como causa inmediata, lo que su vez, estuvo asociada con una intensidad baja según los estadísticos Chi-cuadrado y V de Cramer, lo que indica que la anemia crónica tuvo algún grado de influencia sobre el desenlace mortal del choque hipovolémico. Debido a la ausencia de estudios similares, es necesario realizar conjeturas en base a los conocimientos de la fisiología y la fisiopatología sanguínea: la hemoglobina es un transportador de oxígeno bidireccional ya que lleva éste a los tejidos y regresa dióxido de carbono ⁽²⁵⁾, así como también óxido nítrico ⁽²⁶⁾, el cual es un vasodilatador que relaja los vasos sanguíneos y previene la formación de trombos, así como la adhesión endotelial de leucocitos ⁽²⁷⁾. En ese sentido, los adultos con anemia crónica tendrían una alteración en el balance de óxido nítrico, con las consiguientes consecuencias en la hemodinámica sanguínea, la cual se exacerbaría durante los estados de hipovolemia.

Además, la hemoglobina tiene la capacidad de aceptar y liberar protones según las concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono (efecto Bohr) ⁽²⁸⁾, por lo que la anemia crónica disminuye dicha capacidad, generando un incremento leve de la concentración de protones con la consiguiente disminución del pH y condicionando una vasoconstricción arterial y venosa sistémica ⁽²⁹⁾. Esta situación es más acentuada en presencia del choque debido a que la acidosis láctica genera una mayor formación de protones los cuales generan una vasoconstricción arterial sistémica y pulmonar que si bien en un inicio es beneficiosa, posteriormente afectará la poscarga, reduciendo la capacidad de la válvula aortica para redistribuir eficientemente la sangre y, por tanto, el oxígeno en el organismo ⁽³⁰⁾. Por ello, es plausible considerar que la anemia crónica podría agregar y empeorar el curso del choque hipovolémico probablemente debido a una aceleración y acentuación de los mecanismos fisiopatológicos previamente descritos.

En el ajuste multivariante se encontró que en adultos desde los 40 años hay un riesgo más acentuado que en jóvenes. Esto podría deberse a que los mecanismos compensatorios en adultos intermedios y adultos mayores se verían afectados por la edad, el uso de medicamentos que afectan la agregación plaquetaria, comorbilidades como la hipertensión, diabetes, arritmias, etc. ⁽³¹⁾. Asimismo, en el ajuste por regresión logística, considerando variables explicativas que permitieron un análisis con menor sesgo que el *Odds Ratio* "crudo", se encontró que las mujeres tuvieron un riesgo más alto lo cual podría darse por la predisposición fisiológica que poseen hacia la anemia debido a la menstruación y, en el caso de mujeres adultas mayores, por la pérdida de los efectos protectores de los estrógenos sobre el endotelio vascular ⁽³²⁾.

Las limitaciones de este estudio fueron relacionadas al diseño metodológico: no hubo un cálculo muestral ya que se consideró toda la población disponible acorde a los criterios de inclusión. Asimismo, debido a la naturaleza de la fuente de información, es posible que hubiera otras comorbilidades además de la anemia y el choque hipovolémico que podrían haber complicado y precipitado la muerte, los cuales no estarían consignadas en los registros del SINADEF como por ejemplo la obesidad, hipercolesterolemia, infecciones crónicas, etc.

En conclusión, la anemia es una comorbilidad que supone un aumento del riesgo de muerte en pacientes con choque hipovolémico. Siendo este un proceso patológico con múltiples etiologías, el control y corrección de la anemia crónica podría tener un impacto en el curso del choque hipovolémico por lo que se requiere de mayores investigaciones que profundicen acerca de los efectos de ésta sobre la fisiopatología del choque en la población peruana.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de interés.

Contribución de autor

El autor asume la responsabilidad por el contenido de este manuscrito

Fuentes de financiamiento

Este artículo ha sido financiado por el autor

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stucchi M, Cantoni S, Piccinelli E, Savonitto S, Morici N. Anemia and acute coronary syndrome: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag* [Internet]. 2018 [cited 2023 Feb 10]; 14:109–18. Available from: <https://www.dovepress.com/anemia-and-acute-coronary-syndrome-current-perspectives-peer-reviewed-fulltext-article-VHRM>. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/vhrm.s140951>
2. Brian Lanier J, Park JJ, Callahan RC. Anemia in Older Adults. *Am Fam Physician* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 26];98(7):437–42. Available from : <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2018/1001/p437.html>
3. Abdelhaleim AF, Amer AY, Abdo Soliman JS. Corrected: Association of Zinc Deficiency with Iron Deficiency Anemia and its Symptoms: Results from a Case-control Study. *Cureus* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jun 26];11(1):e3811. Available from: https://assets.cureus.com/uploads/original_article/pdf/16553/20211206-18451-we1xftp.pdf. doi: 10.7759/cureus.3811
4. Begum S, Latunde-Dada GO. Anemia of inflammation with an emphasis on chronic kidney disease. *Nutrients* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jun 26];11(10):2424. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/10/2424>. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11102424>
5. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann NY Acad Sci* [Internet]. 2019[cited 2023 Jun 26]; 1450(1):15-31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31008520>. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/nyas.14092>
6. Rustgi SD, Bijlani P, Shah SC. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: epidemiology, risk factors, and clinical management. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 26]; 14:17562848211038771. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34484423>. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/17562848211038771>
7. Piccin A, O'Connor-Byrne N, Daves M, Lynch K, Farshbaf AD, Martin-Loeches I. Autoimmune disease and sickle cell anaemia: "Intersecting pathways and differential diagnosis". *Br J Haematol* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 26];197(5):518–28. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.18109>. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.18109>
8. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Bhandari S. The safety of available treatment options for iron-deficiency anemia. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(2):149–59. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2018.1400009>
9. Castro Bedriñana JI, Chirinos Peinado DM. Prevalencia de anemia infantil y su asociación con factores socioeconómicos y productivos en una comunidad altoandina del Perú. *Rev Esp Nutr Comunitaria* [Internet]. 2019 [citado 26 Jun 2023];25(3):1. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7137728>
10. Suresh MR, Chung KK, Schiller AM, Holley AB, Howard JT, Convertino VA. Unmasking the hypovolemic shock continuum: The compensatory reserve. *J Intensive Care Med*. 2019;34(9):696–706. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/0885066618790537>
11. Ozakin E, Yazlamaz NO, Kaya FB, Karakilic EM, Bilgin M. Perfusion index measurement in predicting hypovolemic shock in trauma patients. *J Emerg Med* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 26];59(2):238–45. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0736467920303413>

12. Standl T, Annecke T, Cascorbi I, Heller AR, Sabashnikov A, Teske W. The nomenclature, definition and distinction of types of shock. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 26];115(45):757-68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30573009>. doi: <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2018.0757>
13. Malin SW, Lutfi R, Friedman ML, Teagarden AM. Food protein-induced enterocolitis syndrome causing hypovolemic shock and methemoglobinemia. *Case Rep Crit Care* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 26]; 2018: 1903787. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29854475>. doi: 10.1155/2018/1903787
14. Pavani P, Naveena E, Subhashini P, Srikanth S, Thirumala Naik K, Kishore Babu M. A review on non-steroidal anti-inflammatory drugs induced kidney diseases. *Res J Pharmacol Pharmacodyn* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 26];14(4):268-72. Available from: <https://rjppd.org/HTMLPaper.aspx?Journal=Research%20Journal%20of%20Pharmacology%20and%20Pharmacodynamics;PID=2022-14-4-12>. doi: 10.52711/2321-5836.2022.00046
15. Shen ZA. Preliminary discussion on the prevention and treatment of shock after severe burns. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 26];38(1):9-12. Available from: <https://europepmc.org/article/med/35012266>. Doi: 10.3760/cma.j.cn501120-20211130-00402
16. Jones TJ, Bhattacharya B, Davis KA. Hypovolemic shock. En: *Textbook of emergency general surgery* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 137-46. [cited 2023 Jun 26]. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-031-22599-4_11
17. Khalil OA, Sakr MM, Selim FO, Mohammed Salem IM. Prevalence, pattern and clinical outcome of circulatory shock in critically ill patients in medical ICU. *Zagazig univ med j* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 26];24(4):329-37. Available from: https://zumj.journals.ekb.eg/article_13226.html. doi: 10.21608/ZUMJ.2018.13226
18. Elbaih AH, Housseini AM, Khalifa MEM. Accuracy and outcome of rapid ultrasound in shock and hypotension (RUSH) in Egyptian polytrauma patients. *Chin J Traumatol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 26];21(3):156-62. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1008127517301037>. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2017.06.009>
19. Taghavi S, Nassar Ak, Askari R. Hypovolemic shock. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [cited 2023 Jun 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513297/>
20. Rudkin SE, Grogan TR, Treger RM. Relationship between the anion gap and serum lactate in hypovolemic shock. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 26];37(12):1563-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35668631>. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/08850666221106413>
21. Bonanno FG. Management of hemorrhagic shock: Physiology approach, timing and strategies. *J Clin Med* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 26];12(1):260. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36615060>. doi: 10.3390/jcm12010260
22. Ranjan AK, Gulati A. Controls of central and peripheral blood pressure and hemorrhagic/hypovolemic shock. *J Clin Med* [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 26];12(3):1108. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/3/1108>. doi: 10.3390/jcm12031108
23. Lier H, Bernhard M, Hossfeld B. Hypovolemic and hemorrhagic shock. *Anaesthesist*. 2018;67(3):225-44. doi: 10.1007/s00101-018-0411-z
24. Gulati A. Vascular endothelium and hypovolemic shock. *Curr Vasc Pharmacol*. 2016;14(2):187-95. doi: 10.2174/1570161114666151202210221
25. Doyle J, Cooper JS. Physiology, carbon dioxide transport. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [cited 2023 Ago 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532988/>
26. Premont RT, Reynolds JD, Zhang R, Stamler JS. Role of nitric oxide carried by hemoglobin in cardiovascular physiology: Developments on a three-gas respiratory cycle. *Circ Res* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 26];126(1):129-58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31590598/>. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315626

27. Su H, Liu X, Du J, Deng X, Fan Y. The role of hemoglobin in nitric oxide transport in vascular system. *Med Nov Technol Devices* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 26];5(100034):1-6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590093520300084>. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2020.100034>
28. Benner A, Patel AK, Singh K, Dua A. Physiology, Bohr Effect In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [cited 2023 Ago 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526028>
29. Malte H, Lykkeboe G, Wang T. The magnitude of the bohr effect profoundly influences the shape and position of the blood oxygen equilibrium curve. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2021; 254:110880. doi: 10.1016/j.cbpa.2020.110880
30. Capone J, Gluncic V, Lukic A, Candido KD. Physiologically difficult airway in the patient with severe hypotension and metabolic acidosis. *Case Rep Anesthesiol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 26]; 2020:8821827. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32953182>. doi: 10.1155/2020/8821827
31. Guo SB, Chen YX, Yu XZ. Clinical characteristics and current interventions in shock patients in Chinese emergency departments: A multicenter prospective cohort study. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jun 26];130(10):1146–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28485313>. doi: 10.4103/0366-6999.205862
32. Delgado BJ, Lopez-Ojeda W. Estrogen In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [cited 2023 Ago 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538260/>