(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 931 228**

(51) Int. CI.:

A61K 35/14 (2015.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)
A61P 9/02 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2018 PCT/US2018/033404**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2018 WO18213714**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2018 E 18729288 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2022 EP 3624812**

(54) Título: **Procedimientos y tratamiento de traumatismos**

(30) Prioridad:

19.05.2017 US 201762508783 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.12.2022

(73) Titular/es:

HEMANEXT INC. (100.0%)
99 Hayden Avenue, Building B, Suite 620
Lexington, MA 02421, US

(72) Inventor/es:

DUNHAM, ANDREW y
YOSHIDA, TATSURO

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimientos y tratamiento de traumatismos

Referencia cruzada a solicitud relacionada

La presente solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional estadounidense n.º 62/508.783, presentada el 19 de mayo de 2017.

Derechos gubernamentales

La presente invención fue realizada con el apoyo del gobierno de los Estados Unidos bajo el R44HL132172 otorgado por el National Heart, Lung, and Blood Institute. El gobierno tiene ciertos derechos sobre la invención.

Campo de la invención

La presente divulgación se refiere a sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso en el tratamiento de la presión arterial media baja.

Antecedentes de la invención

En 2010 se produjeron 5,1 millones de muertes por lesiones, superando el número de muertes por VIH, tuberculosis y malaria combinadas (3,8 millones). *Véase* Norton, et al., "Global Health Injuries" en The NEJM, 368:1723-30 (2013) ("Norton 2013. Las lesiones incluyen las no intencionadas (por ejemplo, incidentes de tráfico, caídas y quemaduras) y las intencionadas (por ejemplo, autolesiones, violencia interpersonal, guerras y conflictos). *Véase* Norton 2013. El número de muertes por lesiones aumentó un 24% entre 1990 y 2010, en todo el mundo, y aumentó un 23% entre 2000 y 2010, en Estados Unidos. *Véase* Norton 2013. Además, al menos el 20% de todas las muertes por traumatismos son el resultado de lesiones a las que se puede sobrevivir y, por lo tanto, son evitables con una atención óptima. Fox et al., "Earlier Endpoints are Required for Hemorrhagic Shock Trials Among Severely Injured Patients". Shock, 47:567-73 (2017). El porcentaje de muertes evitables hace que sea imperativo desarrollar una terapia para las complicaciones evitables que conducen a la mortalidad.

Las heridas penetrantes (por ejemplo, un disparo o un apuñalamiento) y los traumatismos contundentes (por ejemplo, una caída o un accidente de automóvil) son las principales causas de los traumatismos hemorrágicos. El shock resultante es una condición de suministro inadecuado de oxígeno a los tejidos debido a la hemorragia masiva que provoca una deuda de oxígeno, un metabolismo anaeróbico y un aumento del nivel de lactato en plasma. Si no se consigue revertir el shock mediante el restablecimiento de la circulación y el suministro de oxígeno, puede producirse un daño tisular permanente, un fallo orgánico múltiple y la muerte.

Las secuelas clínicas del traumatismo hemorrágico y el shock incluyen la mortalidad por exanguinación en las primeras horas del traumatismo, así como después de 24 horas de morbilidad por traumatismo y transfusión masiva. Dicha morbilidad incluye fallo multiorgánico, incluidos pulmón, riñón e hígado, por coagulopatía o inflamación traumática aguda, e infección/sepsis por modulación inmunitaria relacionada con la transfusión; ambas morbilidades se ven agravadas por la menor calidad de los productos sanguíneos transfundidos, así como por el mayor volumen de pRBC (Glóbulos rojos empacados) transfundidos.

Un enfoque para tratar shock hemorrágico es el uso de cristaloides para la reanimación. Sin embargo, el uso de cristaloides da lugar a un aumento de la morbilidad y la mortalidad al provocar una coagulopatía inducida por el trauma. Al menos por esta razón, se recomienda la administración temprana de componentes sanguíneos para revertir el shock causado por un traumatismo hemorrágico. Los glóbulos rojos empacados (pRBC) se transfunden en un paciente con traumatismo hemorrágico para restaurar el volumen sanguíneo perdido, restablecer la capacidad de transporte de oxígeno en los pacientes y restaurar el metabolismo oxidativo en los tejidos a partir del metabolismo anaeróbico. Sin embargo, el uso de pRBC no está exento de complicaciones, como el desajuste de antígenos, la transmisión de patógenos, la sobrecarga circulatoria y la degradación de los pRBC durante el almacenamiento *ex vivo*.

Cuando se almacena de forma convencional, la sangre almacenada sufre un deterioro constante que se asocia con varias lesiones de almacenamiento que incluyen, entre otras, hemólisis, degradación de la hemoglobina y reducción de las concentraciones de ATP y 2,3-DPG. Cuando se transfunde a un paciente, los efectos del deterioro constante durante el almacenamiento se manifiestan, por ejemplo, como una reducción de la recuperación *in vivo* de 24 horas. La rápida disminución del hematocrito que resulta de la reducción de la recuperación de 24 horas, cuando es grave, puede dar lugar a una reacción hemolítica tardía transfusional (DHTR). Otras complicaciones, por ejemplo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI) e inmunomodulación relacionada con la transfusión (TRIM) están asociadas a la transfusión de sangre almacenada, aunque la identificación de las causas subyacentes sigue sin estar clara.

Incluso cuando se transfunden dentro del límite actual de 6 semanas, los glóbulos rojos almacenados tienden a mostrar una menor calidad (por ejemplo, una mayor fracción de glóbulos rojos eliminados; una capacidad de

intercambio de oxígeno comprometida; una deformabilidad reducida) y una mayor toxicidad, que a menudo se manifiesta como secuelas clínicas de la terapia transfusional. Un gran y creciente número de artículos en la literatura apoya esta opinión. *Véase* Zimring, "Established and theoretical factors to consider in assessing the red cell storage lesion", Blood, 125:2185-90 (2015); Zhu et al., "Impaired adenosine-5'-triphosphate release from red blood cells promotes their adhesion to endothelial cells: a mechanism of hypoxemia after transfusion", Critical care medicine, 39:2478-86 (2011); Weinberg et al, "Red blood cell age and potentiation of transfusion-related pathology in trauma patients", Transfusion, 51:867-73 (2011); Spinella et al., "Does the storage duration of blood products affect outcomes in critically ill patients?" Transfusion 51:1644-50 (2011); Roback et al., " Insufficient nitric oxide bioavailability: a hypothesis to explain adverse effects of red blood cell transfusion", Transfusion, 51:859-66 (2011); Reynolds et al, " The transfusion problem: role of aberrant S-nitrosylation", Transfusion, 51:852-8 (2011); Kim-Shapiro et al., "Storage lesion: role of red blood cell breakdown", Transfusion, 51:844-51 (2011); Jy et al, "Microparticles in stored red blood cells as potential mediators of transfusion complications", Transfusion, 51:886-93 (2011); Hod et al., "Transfusion of human volunteers with older, stored red blood cells produces extravascular hemolysis and circulating non-transferrin-bound iron", Blood, 118:6675-82 (2011); Flegel et al., "Does prolonged storage of red blood cells cause harm?" British journal of haematology 165:3-16 (2014); Redlin et al., "Red blood cell storage duration is associated with various clinical outcomes in pediatric cardiac surgery", Transfusion medicine and hemotherapy: offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft fur Transfusionsmedizin und Immunhamatologie 41:146-51 (2014); Rogers et al, "Storage duration of red blood cell transfusion and Clostridium difficile infection: a within person comparison", PLoS One 9:e89332 (2014); Spinella et al., "Properties of stored red blood cells: understanding immune and vascular reactivity", Transfusion 51:894-900 (2011); Brown et al, "Length of red cell unit storage and risk for delirium after cardiac surgery", Anesth Analg, 119:242-50 (2014); Wang et al., "Transfusion of older stored blood worsens outcomes in canines depending on the presence and severity of pneumonia", Transfusion, 54:1712-24 (2014); Liu et al, "Mechanism of faster NO scavenging by older stored red blood cells", Redox biology, 2:211-9 (2014); Prestia et al., "Transfusion of stored blood impairs host defenses against Gram-negative pathogens in mice", Transfusion 54:2842-51 (2014); D'Alessandro et al, "An update on red blood cell storage lesions, as gleaned through biochemistry and omics technologies", Transfusion, 55:205-19 (2015). Un extenso conjunto de estudios *in vitro* muestra inequívocamente la degradación de los glóbulos rojos (lesiones de almacenamiento) durante el almacenamiento convencional. Un conjunto de estudios metabolómicos emergentes muestran el desarrollo de lesiones de almacenamiento a nivel molecular. *Véase* Roback et al., "Metabolomics of AS-1 RBCs Storage", Transfusion medicine reviews (2014); D'Alessandro et al., "Metabolomics of AS-5 RBCs supernatants following routine storage", Vox sanguinis (2014); D'Alessandro et al, "Routine storage of red blood cell (RBC) units in additive solution-3: a comprehensive investigation of the RBC metabolome", Transfusion 55:1155-68 (2015); D'Alessandro et al, "Red blood cell storage in additive solution-7 preserves energy and redox metabolism: a metabolomics approach", Transfusion (2015); Wither et al., "Hemoglobin oxidation at functional amino acid residues during routine storage of red blood cells", Transfusion (2015); D'Alessandro et al, "Citrate metabolism in red blood cells stored in additive solution-3," Transfusion (2016); D'Alessandro et al., "Omics markers of the red cell storage lesion and metabolic linkage," Blood Transfus, 15:137-44 (2017). Es necesario reducir o prevenir esta degradación para aumentar la eficacia de las transfusiones (mayor suministro de O_2 a los tejidos periféricos inmediatamente después de la transfusión) y para reducir la mortalidad debida al trauma hemorrágico.

El daño oxidativo inicia muchas lesiones de almacenamiento de los glóbulos rojos en la sangre almacenada de forma convencional y sus consecuencias posteriores; por lo tanto, se requieren procedimientos para reducir la extensión del estrés oxidativo para reducir las lesiones de almacenamiento de los glóbulos rojos. Se han desarrollado varios enfoques para minimizar las lesiones por almacenamiento y mejorar los resultados de las transfusiones. Los enfoques incluyen soluciones aditivas (por ejemplo, Patente de EE.UU. nº 4.769.318 de Hamasaki et al. y Patente de EE.UU. nº 4.880.786 de Sasakawa et al. Patente de EE.UU. nº 6.447.987 de Hess et al .), almacenamiento congelado (*véase* Patente de EE.UU. nº 6.413.713 de Serebrennikov Chaplin et al , " Blood Cells for Transfusion", Blood, 59: 1118-20 (1982), y Valeri et al, "The survival, function, and hemolysis of human RBCs stored at 4 degrees C in additive solution (AS-1, AS-3, or AS-5) for 42 days and then biochemically modified, frozen, thawed, washed, and stored at 4 degrees C in sodium chloride and glucose solution for 24 hours," Transfusion, 40:1341-5 (2000).

Un enfoque que ha demostrado ser exitoso para mejorar la calidad de la sangre y extender su utilidad es a través del agotamiento del oxígeno y el almacenamiento en condiciones anaeróbicas. Entre los beneficios de almacenar la sangre bajo condiciones de agotamiento de oxígeno están la mejora de los niveles de ATP y 2,3-DPG, y la reducción de la hemólisis. La patente estadounidense nº 5.624.794 de Bitensky et al., la patente estadounidense nº 6.162.396 de Bitensky y otros y la patente estadounidense nº 5.476.764 de Bitensky se refieren al almacenamiento de glóbulos rojos en condiciones de agotamiento de oxígeno. La patente estadounidense nº 5.789.151, concedida a Bitensky et al., se refiere a soluciones aditivas para el almacenamiento de sangre. La patente estadounidense nº 6.162.396 de Bitensky et al. (la patente '396) divulga bolsas de almacenamiento anaeróbico para el almacenamiento de sangre que comprenden una capa exterior impermeable al oxígeno, una capa interior compatible con los glóbulos rojos (RBC) que es permeable al oxígeno, y que tiene un depurador de oxígeno colocado entre las capas interior y exterior.

El almacenamiento de la sangre en condiciones de agotamiento de oxígeno también puede dar lugar a una reducción de los niveles de micropartículas, a una reducción de la pérdida de deformabilidad, a una menor oxidación

de lípidos y proteínas y a una mayor supervivencia tras la transfusión en comparación con la sangre almacenada en condiciones convencionales. *Véase* Yoshida et al., "The effects of additive solution pH and metabolic rejuvenation on anaerobic storage of red cells", Transfusion 48:2096-2105 (2008) y Yoshida, T., et al. "Reduction of microparticle generation during anaerobic storage of red blood cells. Transfusion", 52, 83A (2012). Los glóbulos rojos almacenados anaeróbicamente proporcionan además una mayor recuperación *in vivo* en 24 horas después de la transfusión autóloga, mayores niveles de 2,3-DPG y ATP, menor hemólisis y una remodelación beneficiosa de la vía metabólica. *Véase* Reisz et al. "Oxidative modifications of glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase regulate metabolic reprogramming of stored red blood cells", Blood, 128:e32-42 (2016); y Yoshida et al., "Extended storage of red blood cells under anaerobic conditions", Vox sanguinis 92:22-31 (2007).

En la presente divulgación, se demuestra que la sangre reducida en oxígeno (OR) o reducida en oxígeno y dióxido de carbono (OCR) de ratas proporciona un mejor ATP y 2,3-DPG durante el almacenamiento en comparación con la sangre almacenada de forma convencional, como se ha demostrado previamente utilizando sangre humana. Por lo tanto, se espera que los glóbulos rojos OR u OCR de rata tengan una reducción similar de micropartículas, una mejor deformabilidad, una menor oxidación de lípidos y proteínas y una mayor supervivencia tras la transfusión.

En la presente divulgación, se demuestra por primera vez que la sangre OR y OCR en ratas proporciona mejoras sorprendentes en los resultados clínicos cuando se transfunde para tratar el trauma hemorrágico. Utilizando un modelo de reanimación de shock hemorrágico en ratas, se demuestra que los glóbulos rojos OR u OCR reducen el daño a los órganos en comparación con la sangre almacenada de forma convencional. Además, los glóbulos rojos OR u OCR permiten revertir el estado de shock utilizando volúmenes de glóbulos rojos más pequeños. Por último, los glóbulos rojos OR u OCR, cuando se transfunden para tratar el shock hemorrágico, estabilizan más rápidamente la hemodinámica en comparación con los glóbulos rojos almacenados de forma convencional con la misma duración de almacenamiento.

Los glóbulos rojos OR y OCR permiten mejorar los procedimientos de tratamiento de los traumatismos que provocan exanguinación para reducir la mortalidad y la morbilidad con respecto a la sangre almacenada de forma convencional. Los glóbulos rojos OR y OCR permiten reducir la insuficiencia de órganos, incluida la reducción de los niveles de los marcadores de daño pulmonar y hepático. Los glóbulos rojos OR y OCR también reducen la cantidad de sangre necesaria para restaurar y estabilizar la función hemodinámica. Por lo tanto, los glóbulos rojos OR y OCR pueden proporcionar una reducción del volumen de glóbulos rojos necesarios para la terapia de transfusión cuando se trata de un traumatismo hemorrágico. La calidad mejorada de los glóbulos rojos OR y OCR, además de las mejoras previamente demostradas en la capacidad de los glóbulos rojos almacenados para suministrar oxígeno, también proporciona reducciones inesperadas en el daño de órganos, la morbilidad y la mortalidad asociadas con el trauma. El documento WO2016/187353 describe procedimientos y composiciones para mejorar los resultados clínicos de los pacientes con trauma que reciben transfusiones de sangre completa.

Sumario de la invención

La invención se define en el conjunto de reivindicaciones adjunto. La descripción contiene información técnica adicional, que aunque no forma parte de la invención reivindicada, se proporciona para situar la invención en un contexto técnico más amplio y para ilustrar posibles desarrollos técnicos relacionados.

La invención proporciona sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso en el tratamiento de la presión arterial media baja en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que comprende la administración de sangre almacenada reducida en oxígeno a dicho sujeto, teniendo dicha sangre reducida en oxígeno una saturación inicial de oxígeno del 20% o menos y mantenida a una saturación de oxígeno del 20% o menos durante un periodo de almacenamiento. Dicha presión arterial media en dicho sujeto que necesita dicho tratamiento, puede aumentar en relación con un paciente que recibe sangre almacenada convencionalmente después de dicha administración. Dicha presión arterial media baja puede ser el resultado de un traumatismo hemorrágico seleccionado opcionalmente del grupo que consiste en una cirugía, una herida penetrante, un traumatismo por objeto contundente, una lesión debida a una caída y una lesión debida a un accidente de tráfico. Dicho aumento de la presión arterial media en dicho sujeto que necesita dicho tratamiento puede ser a un ritmo más rápido que el ritmo de aumento de la presión arterial media en un sujeto que no recibe dicha sangre reducida en oxígeno almacenada. Dicha presión arterial media en dicho sujeto necesitado de dicho tratamiento puede aumentar al menos un 20% después de dicha administración, en relación con la presión arterial media de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. Dicha presión arterial media en dicho sujeto puede permanecer en dicho aumento de al menos un 20% durante al menos 1 hora después de dicha administración. Dicho tratamiento puede reducir el riesgo de lesión hepática en dicho sujeto que necesita el tratamiento. Dicho tratamiento puede reducir el riesgo de insuficiencia renal en dicho sujeto que lo necesita. Dicho sujeto que necesita el tratamiento puede tener niveles mejorados seleccionados de la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL), creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre (BUN), o una combinación de los mismos después de dicha administración. Dicha administración puede reducir el riesgo de lesión pulmonar en dicho sujeto que necesita dicho tratamiento. Dicho sujeto que necesita dicho tratamiento puede tener niveles aumentados de una o más enzimas hepáticas seleccionadas del grupo que consiste en aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT), o una combinación de las mismas. Dicho sujeto que necesita dicho tratamiento puede tener niveles aumentados de uno o más factores inflamatorios seleccionados del grupo que consiste en CXCL1, lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos en orina (u-NGAL), interleucina-6 (IL-

6) y neutrófilos. Dicha sangre almacenada reducida en oxígeno puede ser también reducida en dióxido de carbono. El aumento del nivel de AST o ALT puede reducirse en al menos un 5% en relación con un paciente que recibe sangre almacenada de forma convencional. Dicha presión arterial media puede aumentar hasta un rango normal después de dicha administración.

Breve descripción de los dibujos

La presente divulgación se proporciona con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La figura 1 es un gráfico que presenta los resultados de una realización ejemplar de acuerdo con la presente divulgación, comparando los niveles de ATP en glóbulos rojos almacenados de forma convencional (sin procesar; control), control simulado (SC), glóbulos rojos reducidos en oxígeno (N_2; OR), y glóbulos rojos reducidos en oxígeno y dióxido de carbono (CO_2; OCR).

La figura 2 es un gráfico que presenta los resultados de una realización ejemplar según la presente divulgación, comparando los niveles de 2,3-DPG de los RBC almacenados de forma convencional (sin procesar; control), control simulado (SC), RBC reducidos en oxígeno (N_2; OR), y RBC reducidos en oxígeno y dióxido de carbono (CO_2; OCR).

La figura 3 es un gráfico que presenta los resultados de una realización ejemplar según la presente divulgación, que presenta una comparación del porcentaje de recuperación de de control, simulados, glóbulos rojos OR y glóbulos rojos OCR transfundidos a un animal.

Las Figuras 4A y 4B son gráficos que presentan los resultados de una realización ejemplar según la presente divulgación, presentando una comparación del porcentaje de hematocrito en animales reanimados con control, glóbulos rojos OR y glóbulos rojos OCR almacenados durante 1 semana (Fig. 4A) o 3 semanas (Fig. 4B). BL (línea de base) identifica a los animales que no están bajo condiciones de shock. Shock identifica a los animales bajo shock hemorrágico. La R temprana identifica un periodo de reanimación de 10 minutos. La R tardía identifica un periodo de reanimación de 60 minutos.

Las figuras 5A y 5B son gráficos que presentan los resultados de una realización ejemplar según la presente divulgación, proporcionando una comparación de la presión arterial media (PAM) en animales reanimados con control, glóbulos rojos OR y glóbulos rojos OCR almacenados durante 1 semana (Fig. 5A) o 3 semanas (Fig. 5B). BL (línea de base) identifica a los animales que no están bajo condiciones de shock. Shock identifica a los animales bajo shock hemorrágico. La R temprana identifica un periodo de reanimación de 10 minutos. La R tardía identifica un periodo de reanimación de 60 minutos.

Las figuras 6A y 6B son gráficos que presentan los resultados de una realización ejemplar según la presente divulgación, proporcionando una comparación del porcentaje de volumen de sangre proporcionado a los animales durante la reanimación después de 10, 20, 30, 45 y 60 minutos. Se comparan el control, los glóbulos rojos OR y los glóbulos rojos OCR almacenados durante 1 semana (Fig. 6A) o 3 semanas (Fig. 6B).

Las figuras 7A y 7B son gráficos que presentan los resultados de una realización ejemplar según la presente divulgación, proporcionando una comparación de la cantidad de lactato en animales reanimados con control, glóbulos rojos OR y glóbulos rojos OCR almacenados durante 1 semana (Fig. 7A) o 3 semanas (Fig. 7B). BL (línea de base) identifica a los animales que no están bajo condiciones de shock. Shock identifica a los animales bajo shock hemorrágico. La R temprana identifica un periodo de reanimación de 10 minutos. La R tardía identifica un periodo de reanimación de 60 minutos.

Las figuras 8A y 8B son gráficos que presentan los resultados de una realización ejemplar según la presente divulgación, proporcionando una comparación de la cantidad de glucosa en animales reanimados con control, glóbulos rojos OR y glóbulos rojos OCR almacenados durante 1 semana (Fig. 8A) o 3 semanas (Fig. 8B). BL (línea de base) identifica a los animales que no están bajo condiciones de shock. Shock identifica a los animales bajo shock hemorrágico. La R temprana identifica un periodo de reanimación de 10 minutos. La R tardía identifica un periodo de reanimación de 60 minutos.

Las figuras 9A y 9B son gráficos que presentan los resultados de una realización ejemplar según la presente divulgación, proporcionando una comparación de la cantidad de AST en animales reanimados con control, glóbulos rojos OR y glóbulos rojos OCR almacenados durante 1 semana (Fig. 9A) o 3 semanas (Fig. 9B).

Las figuras 10A y 10B son gráficos que presentan los resultados de una realización ejemplar según la presente divulgación, proporcionando una comparación de la cantidad de ALT en animales reanimados con control, glóbulos rojos OR y glóbulos rojos OCR almacenados durante 1 semana (Fig. 10A) o 3 semanas (Fig. 10B).

Las figuras 11A y 11B son gráficos que presentan los resultados de una realización ejemplar según la presente divulgación, proporcionando una comparación de la cantidad de creatinina sérica en animales reanimados con control, glóbulos rojos OR y glóbulos rojos OCR almacenados durante 1 semana (Fig. 11A) o 3 semanas (Fig. 11B).

Las figuras 12A y 12B son gráficos que presentan los resultados de una realización ejemplar según la presente divulgación, proporcionando una comparación de la cantidad de nitrógeno ureico en sangre (BUN) en animales reanimados con control, glóbulos rojos OR y glóbulos rojos OCR almacenados durante 1 semana (Fig. 12A) o 3 semanas (Fig. 12B).

Las Figuras 13A y 13B son gráficos que presentan los resultados de una realización ejemplar según la presente divulgación, proporcionando una comparación de la cantidad de CXCL1 en el hígado de animales reanimados con control, glóbulos rojos OR, y glóbulos rojos OCR almacenados durante 1 semana (Fig. 13A) o 3 semanas (Fig. 13B).

Las Figuras 14A y 14B son gráficos que presentan los resultados de una realización ejemplar según la presente divulgación, proporcionando una comparación de la cantidad de CXCL1 en el bazo de animales reanimados con control, glóbulos rojos OR, y glóbulos rojos OCR almacenados durante 1 semana (Fig. 14A) o 3 semanas (Fig. 14B).

Las Figuras 15A y 15B son gráficos que presentan los resultados de una realización ejemplar según la presente divulgación, proporcionando una comparación de la cantidad de CXCL1 en los pulmones de animales reanimados con control, glóbulos rojos OR, y glóbulos rojos OCR almacenados durante 1 semana (Fig. 15A) o 3 semanas (Fig. 15B).

Las Figuras 16A y 16B son gráficos que presentan los resultados de una realización ejemplar según la presente divulgación, proporcionando una comparación de la cantidad de lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos en la orina (u-NGAL) en animales reanimados con control, glóbulos rojos OR y glóbulos rojos OCR almacenados durante 1 semana (Fig. 16A) o 3 semanas (Fig. 16B).

Las Figuras 17A y 17B son gráficos que presentan los resultados de una realización ejemplar según la presente divulgación, proporcionando una comparación del porcentaje de neutrófilos CD45+ en animales reanimados con control, glóbulos rojos OR y glóbulos rojos OCR almacenados durante 1 semana (Fig. 17A) o 3 semanas (Fig. 17B).

Las figuras 18A y 18B son gráficos que presentan los resultados de una realización ejemplar según la presente divulgación, proporcionando una comparación de la cantidad de IL-6 en animales reanimados con control, glóbulos rojos OR y glóbulos rojos OCR almacenados durante 1 semana (Fig. 18A) o 3 semanas (Fig. 18B).

Descripción detallada

La sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la divulgación tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. La sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la divulgación puede tener una saturación de oxígeno de entre el 15 y el 20% antes y durante el almacenamiento. La sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la divulgación puede tener una saturación de oxígeno de entre el 10 y el 15% antes y durante el almacenamiento. La sangre almacenada con reducción de oxígeno para su uso según la divulgación puede tener una saturación de oxígeno de entre el 5 y el 10% antes y durante el almacenamiento. La sangre almacenada con reducción de oxígeno para su uso según la divulgación puede tener una saturación de oxígeno de entre el 3 y el 5% antes y durante el almacenamiento.

La sangre almacenada con reducción de oxígeno para su uso según la divulgación puede tener una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante su almacenamiento para la transfusión a una persona con shock hemorrágico. La sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la divulgación puede tener una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento para la transfusión a una persona que tenga un traumatismo hemorrágico. La sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la divulgación puede tener una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento a un paciente que tenga un riesgo aumentado de traumatismo debido a una cirugía. La sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la divulgación que tiene una saturación de oxígeno inicial del 20% o menos puede incluir sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno inicial del 10% o menos. La sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la divulgación que tiene una saturación inicial de oxígeno del 20% o menos puede incluir además sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación inicial de oxígeno del 5% o menos. La sangre almacenada con reducción de oxígeno para su uso según la divulgación, que tiene una saturación inicial de oxígeno del 20% o menos, puede incluir además sangre almacenada con reducción de oxígeno que tiene una saturación inicial de oxígeno del 3% o menos.

La sangre almacenada reducida en oxígeno para el tratamiento de traumatismos puede tener una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento durante un periodo de almacenamiento de al menos una semana, al menos dos semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 5 semanas o al menos 6 semanas. La sangre almacenada reducida en oxígeno para el tratamiento de traumatismos puede tener una saturación de oxígeno del 15% o menos tras un periodo de almacenamiento de al menos una semana, al menos dos semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 5 semanas o al menos 6 semanas. La sangre almacenada reducida en oxígeno para el tratamiento de traumatismos puede tener una saturación de oxígeno del

10% o menos tras un período de almacenamiento de al menos una semana, al menos dos semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 5 semanas o al menos 6 semanas. La sangre almacenada reducida en oxígeno para el tratamiento de traumatismos puede tener una saturación de oxígeno del 5% o menos tras un período de almacenamiento de al menos una semana, al menos dos semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 5 semanas o al menos 6 semanas. La sangre almacenada reducida en oxígeno para el tratamiento de traumatismos puede tener una saturación de oxígeno del 3% o menos tras un período de almacenamiento de al menos una semana, al menos dos semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 5 semanas o al menos 6 semanas. La sangre almacenada reducida en oxígeno para el tratamiento de traumatismos puede tener una saturación de oxígeno de entre el 3 y el 5% tras un período de almacenamiento de al menos una semana, al menos dos semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 5 semanas o al menos 6 semanas. La sangre almacenada reducida en oxígeno para el tratamiento de traumatismos puede tener una saturación de oxígeno de entre el 5 y el 10% tras un período de almacenamiento de al menos una semana, al menos dos semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 5 semanas o al menos 6 semanas. La sangre almacenada reducida en oxígeno para el tratamiento de traumatismos puede tener una saturación de oxígeno de entre el 10 y el 15% tras un período de almacenamiento de al menos una semana, al menos dos semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 5 semanas o al menos 6 semanas. La sangre almacenada reducida en oxígeno para el tratamiento de traumatismos puede tener una saturación de oxígeno de entre el 15 y el 20% tras un período de almacenamiento de al menos una semana, al menos dos semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 5 semanas o al menos 6 semanas.

También se divulga en el presente documento la sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la invención reivindicada en el tratamiento de la presión arterial media baja en un paciente traumatizado con sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, un paciente traumatizado sufre un traumatismo craneal, una herida penetrante, un traumatismo por objeto contundente, una lesión debida a una caída o una lesión debida a un accidente de tráfico. En otro aspecto, un paciente con traumatismo es un paciente con traumatismo hemorrágico. En otro aspecto, un paciente traumatizado es hemorrágico debido a una cirugía, una herida penetrante, un traumatismo por objeto contundente, una lesión debida a una caída o una lesión debida a un accidente de tráfico.

En un aspecto de la presente divulgación, un paciente traumatizado o un paciente con trauma hemorrágico es un sujeto que necesita sangre almacenada OR y OCR. En aspectos de la presente divulgación, un paciente traumatizado es un paciente con trauma hemorrágico que necesita una o más unidades de sangre como terapia de transfusión. En aspectos de la presente divulgación, un paciente traumatizado es un paciente con trauma hemorrágico que necesita dos o más unidades de sangre como terapia de transfusión. En aspectos de la presente divulgación, un paciente traumatizado es un paciente con trauma hemorrágico que necesita tres o más unidades de sangre como terapia de transfusión.

En un aspecto de la presente divulgación, un paciente traumatizado es un paciente en shock hemorrágico. En un aspecto, un paciente traumatizado se encuentra en shock hemorrágico debido a un traumatismo craneal, una herida penetrante, un traumatismo por objeto contundente, una lesión por caída o una lesión por accidente de tráfico. En aspectos de la presente divulgación, un paciente con traumatismo hemorrágico es un paciente con una hemorragia de clase I. En otro aspecto, un paciente con traumatismo hemorrágico es un paciente con una hemorragia de clase II. En otro aspecto, un paciente con traumatismo hemorrágico es un paciente con una hemorragia de clase III. En otro aspecto, un paciente con traumatismo hemorrágico es un paciente con una hemorragia de clase IV. En un aspecto de la presente divulgación, un paciente con traumatismo hemorrágico pierde hasta el 15% del volumen de sangre. En otro aspecto, un paciente con traumatismo hemorrágico pierde entre el 15 y el 30% del volumen sanguíneo. En otro aspecto, un paciente con traumatismo hemorrágico pierde entre el 30 y el 40% del volumen sanguíneo. En otro aspecto, un paciente con traumatismo hemorrágico pierde más del 40% del volumen sanguíneo.

También se divulga en el presente documento la sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la invención reivindicada en el tratamiento de la presión arterial media baja en un paciente que necesita una terapia de transfusión con glóbulos rojos OR u OCR que también puede mostrar uno o más signos seleccionados del grupo que consiste en una disminución del hematocrito, aumento del lactato, aumento de la glucosa, aumento de la aspartato aminotransferasa (AST), aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), aumento de la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos en orina (u-NGAL), aumento de la creatinina sérica y aumento del nitrógeno ureico en sangre. En un aspecto de la presente divulgación, un paciente que necesita terapia de transfusión con glóbulos rojos OCR u OR es un paciente con traumatismo hemorrágico que tiene una presión arterial media disminuida. Un paciente que necesita una terapia de transfusión con glóbulos rojos OR u OCR puede presentar un aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) y un aumento de la alanina aminotransferasa (ALT). Un paciente que necesita una terapia de transfusión con glóbulos rojos OCR u OR puede presentar una disminución de la presión arterial media y un aumento del lactato. Un paciente que necesita una terapia de transfusión con glóbulos rojos OCR u OR puede presentar un aumento de la aspartato aminotransferasa (AST), un aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) y un aumento del nitrógeno ureico en sangre. Un paciente que necesita una terapia de transfusión con glóbulos rojos OCR u OR puede presentar un aumento de la aspartato aminotransferasa (AST), un aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), un aumento de la creatinina sérica y un aumento del nitrógeno ureico en sangre. Un paciente que necesita una terapia de transfusión con glóbulos rojos OCR u OR puede presentar un aumento del

lactato y de la glucosa. Un paciente que necesita una terapia de transfusión con glóbulos rojos OR u OCR puede presentar un aumento de la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos en orina (u-NGAL), un aumento de la creatinina sérica y un aumento del nitrógeno ureico en sangre.

En otro aspecto, un paciente que necesita una terapia de transfusión con glóbulos rojos OCR u OR es un paciente con traumatismo hemorrágico que tiene un hematocrito disminuido. En otro aspecto, un paciente que necesita una terapia de transfusión con glóbulos rojos OCR u OR es un paciente con traumatismo hemorrágico que tiene un aumento de lactato. En otro aspecto, un paciente que necesita una terapia de transfusión con glóbulos rojos OCR u OR es un paciente con traumatismo hemorrágico que tiene un aumento de la glucosa. En otro aspecto, un paciente con traumatismo hemorrágico que tiene un aumento de la aspartato aminotransferasa (AST). En otro aspecto, un paciente que necesita una terapia de transfusión con glóbulos rojos OR u OCR es un paciente con traumatismo hemorrágico que tiene un aumento de la alanina aminotransferasa (ALT). En otro aspecto, un paciente que necesita una terapia de transfusión con glóbulos rojos OR u OCR es un paciente con traumatismo hemorrágico que tiene un aumento de la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos en orina (u-NGAL). En otro aspecto, un paciente que necesita una terapia de transfusión con glóbulos rojos OCR u OR es un paciente con traumatismo hemorrágico que tiene un aumento de la creatinina sérica. En otro aspecto, un paciente que necesita una terapia de transfusión con glóbulos rojos OR u OCR es un paciente con traumatismo hemorrágico que tiene un aumento del nitrógeno ureico en sangre.

En un aspecto de la presente divulgación, la sangre almacenada OR y OCR para su uso en la terapia de transfusión de un paciente traumatizado que la necesita tiene una saturación inicial de oxígeno del 20% o menos. En otro aspecto, la sangre almacenada OR y OCR tiene una saturación de oxígeno inicial del 10% o menos. En otro aspecto, la sangre almacenada OR y OCR tiene una saturación inicial de oxígeno del 5% o menos. En otro aspecto, la sangre almacenada OR y OCR tiene una saturación inicial de oxígeno del 3% o menos.

En un aspecto de la presente divulgación, la sangre almacenada OCR para su uso en la terapia de transfusión de un paciente traumatizado que la necesita tiene una pCO_2 inicial (a 37°C) de entre 10 y 40 mmHg. En otro aspecto, la sangre almacenada OCR tiene una pCO_2 inicial de entre 10 y 30 mmHg. En otro aspecto, la sangre almacenada OCR tiene una pCO_2 inicial de entre 10 y 20 mmHg. En otro aspecto, la sangre almacenada OCR tiene una pCO_2 inicial de entre 10 y 15 mmHg. En otro aspecto, la sangre almacenada OCR tiene una pCO_2 inicial de menos de 10 mmHg.

En un aspecto de la presente divulgación, la sangre almacenada OR y OCR para su uso en la terapia de transfusión de un paciente que ha sufrido un trauma que la necesite tiene una saturación inicial de oxígeno del 20% o menos y se almacena durante menos de 2 días. En un aspecto, la sangre almacenada OR y OCR tiene una saturación inicial de oxígeno del 20% o menos y se almacena durante menos de 7 días. En otro aspecto, la sangre almacenada OR y OCR tiene una saturación inicial de oxígeno del 20% o menos y se almacena durante menos de 14 días. En otro aspecto, la sangre almacenada con reducción de oxígeno tiene una saturación inicial de oxígeno del 20% o menos y se almacena durante menos de 21 días. En otro aspecto, la sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso en la terapia de transfusión de un paciente que ha sufrido un trauma que la necesita tiene una saturación inicial de oxígeno del 20% o menos y se almacena durante menos de 28 días. En otro aspecto, la sangre almacenada con reducción de oxígeno tiene una saturación inicial de oxígeno del 20% o menos y se almacena durante menos de 35 días. En otro aspecto, la sangre almacenada con reducción de oxígeno tiene una saturación inicial de oxígeno del 20% o menos y se almacena durante menos de 42 días. En otro aspecto, la sangre almacenada con reducción de oxígeno tiene una saturación inicial de oxígeno del 20% o menos y se almacena durante menos de 45 días. En un aspecto de la presente divulgación, la sangre almacenada OR y OCR tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos durante el almacenamiento.

La sangre adecuada para los procedimientos de uso según la presente divulgación para su uso en la terapia de transfusión de un paciente traumatizado que lo necesite comprende sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene un anticoagulante. En un aspecto de la presente divulgación, los glóbulos rojos reducidos en oxígeno se almacenan hasta 3 semanas para producir sangre almacenada reducida en oxígeno. En otro aspecto, la sangre almacenada reducida en oxígeno suele comprender además una solución aditiva. Las soluciones aditivas adecuadas según la presente divulgación incluyen AS-1, AS-3 (Nutricel®), AS-5, SAGM, PAGG-SM, PAGG-GM, MAP, AS-7, ESOL-5, EAS61, OFAS1, OFAS3, y combinaciones de las mismas. En un aspecto, la solución aditiva se añade en el momento de la separación de los componentes. En un aspecto, la solución aditiva es AS-1. En otro aspecto, la solución aditiva es AS-3. En otro aspecto, la solución aditiva es SAGM.

También se divulga en el presente documento la sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la invención reivindicada en un procedimiento de tratamiento de la presión arterial media baja, en el que el procedimiento proporciona, e incluye, el aumento de la presión arterial media (PAM) en un paciente con trauma hemorrágico que necesita terapia de transfusión, comprendiendo el procedimiento proporcionar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, la presión arterial media se incrementa entre un 20 y un 60%. En otro aspecto, la presión arterial media se incrementa entre un 30 y un 60%. En otro aspecto, la presión arterial media de un paciente traumatizado que recibe una terapia de transfusión de sangre OR u OCR aumenta entre un 30 y un 50%. En otro aspecto, la presión arterial media aumenta entre un 30 y un 60%. En otro aspecto, la presión arterial

media de un paciente traumatizado que recibe una terapia de transfusión de sangre OR u OCR aumenta entre un 30 y un 40%. En un aspecto, la presión arterial media aumenta al menos un 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90% más que la presión arterial media de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente.

En un aspecto de la presente divulgación, la presión arterial media aumenta al menos 1,5 veces. En otro aspecto, la presión arterial media de un paciente traumatizado que recibe una terapia de transfusión de sangre OR u OCR aumenta al menos 2 veces. En otro aspecto, la presión arterial media aumenta entre 1 y 2 veces. En un aspecto de la presente divulgación, la presión arterial media de un paciente traumatizado que recibe una terapia de transfusión de sangre OR u OCR se incrementa en al menos 10 mmHg, al menos 20 mmHg, al menos 30 mmHg, al menos 40 mmHg, al menos 50 mmHg, o al menos 60 mmHg. En otro aspecto, la presión arterial media de un paciente traumatizado que recibe una terapia de transfusión de sangre OR u OCR aumenta entre 20 y 50 mmHg. En otro aspecto, la presión arterial media aumenta entre 30 y 50 mmHg.

También se divulga en el presente documento la sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la invención reivindicada en un procedimiento de tratamiento de la presión arterial media baja, en el que el procedimiento proporciona, e incluye, el aumento de la presión arterial media en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión de entre 70 y 110 mmHg, comprendiendo el procedimiento suministrar a un paciente traumatizado, sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En otro aspecto, la presión arterial media de un paciente traumatizado que recibe la terapia de transfusión de sangre OR u OCR se incrementa hasta al menos 70 mmHg. En otro aspecto, la presión arterial media de un paciente traumatizado que recibe una terapia de transfusión de sangre OR u OCR se incrementa hasta al menos 80 mmHg. En otro aspecto, la presión arterial media se incrementa hasta al menos 90 mmHg. En otro aspecto, la presión arterial media se incrementa hasta al menos 100 mmHg. En un aspecto de la presente divulgación, la presión arterial media en un sujeto que necesita dicho tratamiento permanece entre 70 y 110 mmHg durante al menos 1 hora después de la transfusión. En otro aspecto, la presión arterial media se mantiene entre 70 y 110 mmHg durante al menos 2 horas después de la transfusión. En otro aspecto, la presión arterial media se mantiene entre 70 y 105 mmHg durante al menos 3 horas después de la transfusión. En otro aspecto, la presión arterial media se mantiene entre 70 y 110 mmHg durante al menos 4 horas después de la transfusión. En otro aspecto, la presión arterial media se mantiene entre 70 y 110 mmHg durante al menos 5 horas después de la transfusión.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la invención reivindicada en un procedimiento de tratamiento de la presión arterial media baja, en el que el procedimiento proporciona, e incluye, el aumento de la presión arterial media en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión a un ritmo más rápido que la presión arterial media de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente, comprendiendo el procedimiento suministrar a un paciente traumatizado, sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, la presión arterial media de un paciente transfundido con sangre OR u OCR se restablece dentro de los parámetros fisiológicos normales en la mitad de tiempo en comparación con la sangre almacenada convencionalmente.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso en un procedimiento que no forma parte de la invención reivindicada, en el que el procedimiento proporciona, e incluye, la reducción de la cantidad de sangre almacenada necesaria para la transfusión en un paciente con traumatismo hemorrágico que necesita terapia de transfusión, comprendiendo el procedimiento proporcionar a un paciente con traumatismo sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, la cantidad de sangre OR almacenada necesaria para la transfusión es entre un 10 y un 90% menor que la cantidad de sangre almacenada de forma convencional necesaria. En otro aspecto, la cantidad de sangre OR almacenada necesaria para la transfusión es entre un 10 y un 30% menor que la cantidad necesaria de sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, la cantidad de sangre almacenada en el quirófano necesaria para la transfusión es entre un 20 y un 50% menor que la cantidad de sangre almacenada convencionalmente necesaria. En otro aspecto, la cantidad de sangre OR almacenada necesaria para la transfusión es entre un 20 y un 80% menor que la cantidad necesaria de sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, la cantidad de sangre OR almacenada necesaria para la transfusión es entre un 30 y un 80% menor que la cantidad necesaria de sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, la cantidad de sangre OR almacenada necesaria para la transfusión es entre un 40 y un 85% menor que la cantidad necesaria de sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, la cantidad de sangre OR almacenada necesaria para la transfusión es entre el 50 y el 90% menos que la cantidad necesaria de sangre almacenada convencionalmente.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso en un procedimiento que no forma parte de la invención reivindicada, en el que el procedimiento proporciona, e incluye, la reducción de la cantidad de sangre almacenada necesaria para la transfusión en un paciente con traumatismo hemorrágico que necesita terapia de transfusión en al menos un 10% menos, comprendiendo el procedimiento proporcionar a un paciente con traumatismo sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, la cantidad de sangre OR almacenada necesaria para la transfusión es al menos un 20% menor que la cantidad de sangre almacenada

convencionalmente necesaria. En otro aspecto, la cantidad de sangre OR almacenada necesaria para la transfusión es al menos un 30% menor que la cantidad de sangre almacenada convencionalmente necesaria. En otro aspecto, la cantidad de sangre OR almacenada necesaria para la transfusión es al menos un 40% menor que la cantidad de sangre almacenada convencionalmente necesaria. En otro aspecto, la cantidad de sangre OR almacenada necesaria para la transfusión es al menos un 50% menor que la cantidad de sangre almacenada convencionalmente necesaria. En otro aspecto, la cantidad de sangre OR almacenada necesaria para la transfusión es al menos un 60% menor que la cantidad de sangre almacenada convencionalmente necesaria. En otro aspecto, la cantidad de sangre OR almacenada necesaria para la transfusión es al menos un 70% menor que la cantidad de sangre almacenada convencionalmente necesaria. En otro aspecto, la cantidad de sangre OR almacenada necesaria para la transfusión está entre el 10 y el 20%, el 20 y el 30%, el 30 y el 40%, el 40 y el 50%, el 50 y el 60%, el 60 y el 70%, el 70 y el 80%, el 80 y el 90%, o el 90 y el 95% menos que la cantidad de sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, la cantidad de sangre OR almacenada necesaria para la transfusión en un paciente traumatizado que necesita una terapia de transfusión es entre el 10 y el 20%, el 20 y el 30%, el 30 y el 40%, el 40 y el 50%, el 50 y el 60%, el 60 y el 70%, el 70 y el 80%, el 80 y el 90%, o el 90 y el 95% menor que la cantidad de sangre almacenada convencionalmente necesaria.

El aclaramiento de lactato es un biomarcador para la reanimación del shock hemorrágico. *Véase* Hashmi et al., "Predictors of mortality in geriatric trauma patients: a systematic review and meta-analysis", The journal of trauma and acute care surgery, 76:894-901 (2014); Regnier et al., "Prognostic significance of blood lactate and lactate clearance in trauma patients", Anesthesiology, 117:1276-88 (2012); y Zhang et al., " Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis", Critical care medicine, 42:2118-25 (2014) ("Zhang 2014"). El valor clínico del aclaramiento de lactato es útil para predecir el resultado de los pacientes con shock séptico y de los pacientes críticos sin shock circulatorio evidente. El lactato elevado es un indicador de un resultado clínico adverso, y su rápido aclaramiento se asocia universalmente con un mejor resultado en una población heterogénea de pacientes de la UCI o de urgencias. *Véase* Zhang 2014. La disminución de los niveles de lactato en los animales reanimados con glóbulos rojos OR en comparación con los glóbulos rojos convencionales apoya la idea de que la reanimación con glóbulos rojos OR puede mejorar significativamente el resultado clínico de los pacientes. *Véanse* las figuras 7A y 7B.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso en un procedimiento que no forma parte de la invención reivindicada, en el que el procedimiento proporciona, e incluye, la reducción del nivel de lactato en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión, comprendiendo el procedimiento suministrar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno (OR) que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el nivel de lactato se reduce entre el 10 y el 90%. En un aspecto, la transfusión con sangre OR almacenada reduce el nivel de lactato en un paciente traumatizado que necesita una terapia de transfusión entre un 10 y un 50%. En otro aspecto, la transfusión con sangre OR almacenada reduce el nivel de lactato en un paciente traumatizado que necesita terapia transfusional entre un 20 y un 40%. En otro aspecto, la transfusión con sangre OR almacenada reduce el nivel de lactato en un paciente traumatizado que necesita terapia transfusional entre un 50 y un 90%. En otro aspecto, la transfusión con sangre OR almacenada reduce el nivel de lactato en un paciente traumatizado que necesita terapia transfusional entre un 60 y un 90%. En otro aspecto, la transfusión con sangre OR almacenada reduce el nivel de lactato en un paciente traumatizado que necesita terapia transfusional entre el 10 y el 20%, el 20 y el 30%, el 30 y el 40%, el 40 y el 50%, el 50 y el 60%, el 60 y el 70%, el 70 y el 80%, o el 80 y el 90%. En otro aspecto, la transfusión con sangre OR almacenada reduce el nivel de lactato en un paciente traumatizado que necesita terapia transfusional en al menos un 10%. En otro aspecto, la transfusión con sangre OR almacenada reduce el nivel de lactato en un paciente traumatizado que necesita terapia transfusional en al menos un 20%. En otro aspecto, la transfusión con sangre OR almacenada reduce el nivel de lactato en un paciente traumatizado que necesita terapia transfusional en al menos un 30, al menos un 40, al menos un 50, al menos un 60, al menos un 70, al menos un 80 o al menos un 90%.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso en un procedimiento que no forma parte de la invención reivindicada, en el que el procedimiento proporciona, e incluye, la reducción de los niveles elevados de lactato en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión a entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2,5 mmol/L que comprende suministrar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el nivel de lactato en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión se reduce a entre aproximadamente 0,9 y aproximadamente 2 mmol/L. En un aspecto, el nivel de lactato en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión se reduce a entre 0,9 y 1,7 mmol/L aproximadamente. En otro aspecto, el nivel de lactato en un paciente que necesita terapia de transfusión se reduce a entre 1,4 y 2,4 mmol/L aproximadamente. En otro aspecto, el nivel de lactato en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión se reduce a entre 1,7 y 2,5 mmol/L aproximadamente. En otro aspecto, el nivel de lactato en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión se reduce a menos de aproximadamente 2,5 mmol/L. En otro aspecto, el nivel de lactato en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión se reduce a menos de aproximadamente 2,0 mmol/L. En otro aspecto, el nivel de lactato en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión se reduce a menos de aproximadamente 1,5 mmol/L. En otro aspecto, el nivel de lactato en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión se reduce a menos de aproximadamente 1,0 mmol/L. En

otro aspecto, el nivel de lactato en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión se reduce a entre 0,5 y 1,0 mmol/L aproximadamente.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso en un procedimiento que no forma parte de la invención reivindicada, en el que el procedimiento proporciona, e incluye, la reducción de los niveles elevados de lactato en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión a entre 0,5 y 2,5 mmol/L que comprende suministrar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el nivel de lactato en un paciente que necesita terapia de transfusión se reduce a entre 0,9 y 2 mmol/L. En un aspecto, el nivel de lactato en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión se reduce a entre 0,9 y 1,7 mmol/L. En otro aspecto, el nivel de lactato en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión se reduce a entre 1,4 y 2,4 mmol/L. En otro aspecto, el nivel de lactato en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión se reduce a entre 1,7 y 2,5 mmol/L. En otro aspecto, el nivel de lactato en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión se reduce a entre 0,5 y 1 mmol/L.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso en un procedimiento que no forma parte de la invención reivindicada, en el que el procedimiento proporciona, e incluye, la reducción de los niveles elevados de lactato en un paciente traumatizado hemorrágico que necesita terapia de transfusión a menos de 4 mmol/L que comprende suministrar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el nivel de lactato en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión se reduce a menos de 3 mmol/L. En otro aspecto, el nivel de lactato en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión se reduce a menos de 2,5 mmol/L. En otro aspecto, el nivel de lactato en un paciente se reduce a menos de 2,3 mmol/L. En otro aspecto, el nivel de lactato en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión se reduce a menos de 2 mmol/L. En otro aspecto, el nivel de lactato en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión se reduce a menos de 2 mmol/L. En otro aspecto, el nivel de lactato en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión se reduce a menos de 1,5 mmol/L. En otro aspecto, el nivel de lactato en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión se reduce a menos de 1 mmol/L.

También se sabe que el nivel de glucosa en sangre es un factor de predicción del resultado en varios patrones de enfermedad y, en particular, en los pacientes traumatizados. Los pacientes traumatizados son más propensos a un mal resultado debido a la hiperglucemia, que otros pacientes críticos. *Véase* Kreutziger y otros, "Admission blood glucose predicted hemorrhagic shock in multiple trauma patients", Injury, 46:15-20 (2015). Los estudios que evalúan la relación de la hiperglucemia temprana y los pacientes con traumatismos examinaron la hiperglucemia temprana en tres posibles puntos de corte: glucosa ≥ 110 mg/dL, glucosa ≥ 150 mg/dL y glucosa ≥ 200 mg/dL. *Véase* Laird et al., "Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients", J Trauma, 56:1058-62 (2004). Un nivel de glucosa ≥ 200 mg/dL, se asocia con tasas de infección y mortalidad significativamente mayores en pacientes traumatizados, independientemente de las características de la lesión. Esto no fue cierto en los puntos de corte de > 110 mg/dL o ≥150 mg/dL. La disminución de los niveles de glucosa en los animales reanimados con glóbulos rojos OCR y OR en comparación con los glóbulos rojos convencionales apoya la idea de que la reanimación con glóbulos rojos OR puede mejorar significativamente el resultado clínico de los pacientes. *Véanse* las figuras 8A y 8B.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso en un procedimiento de la divulgación, en el que el procedimiento proporciona, e incluye, la reducción de la glucosa en un paciente traumatizado que necesita una terapia de transfusión que comprende suministrar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno (OR) que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, la glucosa se reduce entre un 10 y un 90% en comparación con la transfusión de sangre almacenada en condiciones convencionales. En un aspecto, la transfusión con sangre OR almacenada reduce la glucosa entre un 10 y un 50% en comparación con la transfusión de sangre almacenada en condiciones convencionales. En otro aspecto, la transfusión con sangre OR almacenada reduce la glucosa entre un 20 y un 40% en comparación con la transfusión de sangre almacenada en condiciones convencionales. En otro aspecto, la transfusión con sangre OR almacenada reduce la glucosa entre un 50 y un 90% en comparación con la transfusión de sangre almacenada en condiciones convencionales. En otro aspecto, la transfusión con sangre OR almacenada reduce la glucosa entre un 60 y un 90%. En otro aspecto, la transfusión con sangre OR almacenada reduce la glucosa entre el 10 y el 20%, el 20 y el 30%, el 30 y el 40%, el 40 y el 50%, el 50 y el 60%, el 60 y el 70%, el 70 y el 80%, o el 80 y el 90% en comparación con la transfusión de sangre almacenada en condiciones convencionales. En otro aspecto, la transfusión con sangre OR almacenada reduce la glucosa en al menos un 10% en comparación con la transfusión de sangre almacenada en condiciones convencionales. En otro aspecto, la transfusión con sangre OR almacenada reduce la glucosa en al menos un 20%. En otro aspecto, la transfusión con sangre OR almacenada reduce la glucosa en al menos un 30, al menos un 40, al menos un 50, al menos un 60, al menos un 70, al menos un 80 o al menos un 90%.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso en un procedimiento de la divulgación, en el que el procedimiento proporciona, e incluye, la reducción de los niveles de glucosa en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión a entre unos 70 y unos 120 mg/dL que comprende suministrar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una

saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, la glucosa en un paciente después de la terapia de transfusión con sangre OR u OCR está entre unos 70 y unos 110 mg/dL. En otro aspecto, la glucosa en un paciente después de la terapia de transfusión con sangre OR u OCR está entre 70 y 100 mg/dL aproximadamente. En otro aspecto, la glucosa en un paciente traumatizado después de la terapia de transfusión con sangre OR u OCR está entre unos 90 y unos 120 mg/dL. En otro aspecto, la glucosa en un paciente traumatizado después de la terapia de transfusión con sangre OR u OCR está entre unos 90 y unos 100 mg/dL.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso en un procedimiento de la divulgación, en el que el procedimiento proporciona, e incluye, la reducción de los niveles de glucosa en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión a entre 70 y 120 mg/dL que comprende suministrar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, la glucosa en un paciente después de la terapia de transfusión con sangre OR u OCR está entre 70 y 110 mg/dL. En otro aspecto, la glucosa en un paciente está entre 70 y 100 mg/dL. En otro aspecto, la glucosa en un paciente está entre 90 y 120 mg/dL. En otro aspecto, la glucosa en un paciente después de la terapia de transfusión con sangre OR u OCR está entre 90 y 100 mg/dL.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso en un procedimiento de la divulgación, en el que el procedimiento proporciona, e incluye, la reducción de los niveles de glucosa en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión a menos de 120 mg/dL que comprende suministrar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En otro aspecto, la glucosa en un paciente después de la terapia de transfusión con sangre OR u OCR es inferior a 110 mmol/L. En otro aspecto, la glucosa en un paciente después de la terapia de transfusión con sangre OR u OCR es inferior a 100 mg/dL. En otro aspecto, la glucosa en un paciente después de la terapia de transfusión con sangre OR u OCR es inferior a 200 mg/dL. En otro aspecto, la glucosa en un paciente después de la terapia de transfusión con sangre OR u OCR es inferior a 90 mg/dL. En otro aspecto, la glucosa en un paciente después de la terapia de transfusión con sangre OR u OCR es inferior a 80 mg/dL.

En un aspecto de la presente divulgación, un paciente traumatizado tiene un mayor riesgo de complicaciones de las terapias de transfusión basadas en una afección preexistente o subyacente. En un aspecto, un paciente traumatizado tiene una afección preexistente o subyacente seleccionada del grupo que consiste en diabetes, cardiopatía isquémica, síndrome inflamatorio sistémico provocado por traumatismo o infección, insuficiencia orgánica múltiple provocada por traumatismo o infección, inhalación de humo, enfermedad obstructiva pulmonar crónica como inflamación sistémica debida a una infección, trastorno de coagulopatía y enfermedades autoinmunes. En otro aspecto, un paciente traumatizado tiene una o más afecciones preexistentes o subyacentes seleccionadas del grupo que consiste en diabetes, cardiopatía isquémica, síndrome inflamatorio sistémico provocado por traumatismo o infección, insuficiencia orgánica múltiple provocada por traumatismo o infección, inhalación de humo y enfermedad obstructiva pulmonar crónica como inflamación sistémica debida a una infección, trastorno de coagulopatía y enfermedades autoinmunes. En otro aspecto, un paciente traumatizado tiene dos o más afecciones preexistentes o subyacentes seleccionadas del grupo que consiste en diabetes, cardiopatía isquémica, síndrome inflamatorio sistémico provocado por traumatismo o infección, insuficiencia orgánica múltiple provocada por traumatismo o infección, inhalación de humo, enfermedad obstructiva pulmonar crónica como inflamación sistémica debida a una infección, trastorno de coagulopatía y enfermedades autoinmunes. En otro aspecto, un paciente traumatizado tiene tres o más enfermedades preexistentes o subyacentes seleccionadas del grupo que consiste en diabetes, cardiopatía isquémica, síndrome inflamatorio sistémico provocado por traumatismo o infección, insuficiencia orgánica múltiple provocada por traumatismo o infección, inhalación de humo, enfermedad obstructiva pulmonar crónica como inflamación sistémica debida a una infección, trastorno de coagulopatía y enfermedades autoinmunes.

Durante el shock hemorrágico, los pacientes experimentan un evento adverso que incluye daño o insuficiencia hepática, daño o insuficiencia renal, daño o insuficiencia pulmonar, o una combinación de los mismos. Un paciente que necesita una terapia de transfusión con glóbulos rojos OR u OCR puede presentar uno o más eventos adversos seleccionados del grupo que consiste en daño o insuficiencia hepática, daño o insuficiencia renal, o daño o insuficiencia pulmonar. Un paciente que necesita una terapia de transfusión con glóbulos rojos OCR u OR puede presentar dos o más eventos adversos seleccionados del grupo que consiste en daño o insuficiencia hepática, daño o insuficiencia renal, o daño o insuficiencia pulmonar.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso en un procedimiento de la divulgación que comprende además, reducir un evento adverso en un paciente traumatizado que comprende proporcionar a un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión con sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el evento adverso después de la terapia de transfusión con sangre OR u OCR se reduce en al menos un 5%. En otro aspecto, el evento adverso después de la terapia de transfusión con sangre OR u OCR se reduce al menos en un 10%. En otro aspecto, el evento adverso después de la terapia de transfusión con sangre OR u OCR se reduce en al menos un 20%. En otro aspecto, el evento adverso después de la terapia de

transfusión con sangre OR u OCR se reduce al menos en un 30%. En otro aspecto, el evento adverso después de la terapia de transfusión con sangre OR u OCR se reduce al menos en un 40%. En otro aspecto, el evento adverso después de la terapia de transfusión con sangre OR u OCR se reduce al menos en un 50%. En otro aspecto, el evento adverso después de la terapia de transfusión con sangre OR u OCR se reduce al menos en un 60%. En otro aspecto, el evento adverso se reduce al menos en un 70%. En otro aspecto, el evento adverso después de la terapia de transfusión con sangre OR u OCR se reduce al menos en un 80%. En otro aspecto, el acontecimiento adverso se reduce al menos en un 90%. En otro aspecto, el evento adverso después de la terapia de transfusión con sangre OR u OCR se reduce entre el 1 y el 10%, el 10 y el 20%, el 20 y el 30%, el 30 y el 40%, el 40 y el 50%, el 50 y el 60%, el 60 y el 70%, el 70 y el 80%, el 80 y el 90%, o el 90 y el 95%. En un aspecto, el acontecimiento adverso después de la terapia de transfusión con sangre OR u OCR es una lesión o daño hepático. En otro aspecto, el evento adverso es una lesión o daño pulmonar. En otro aspecto, el acontecimiento adverso es una lesión o daño renal. En otro aspecto, el acontecimiento adverso es una lesión hepática, una lesión pulmonar, una lesión renal o una combinación de las mismas.

Los niveles elevados de enzimas hepáticas, incluyendo pero sin limitarse a la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT), significa alguna forma de daño, shock o lesión hepática. Los procedimientos de la presente divulgación proporcionan, e incluyen, la reducción de los niveles elevados de enzimas hepáticas en un paciente traumatizado que comprende proporcionar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la invención reivindicada en el tratamiento de la presión arterial media baja que comprende además la reducción de los niveles de AST en un paciente traumatizado que necesita una terapia de transfusión, comprendiendo el procedimiento suministrar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el nivel de AST se reduce en al menos un 5% en relación con el nivel de AST de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de AST se reduce en al menos un 10% en relación con el nivel de AST de un paciente transfundido con sangre almacenada de forma convencional. En otro aspecto, el nivel de AST se reduce en al menos un 20% en relación con el nivel de AST de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de AST se reduce en al menos un 30% en relación con el nivel de AST de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de AST se reduce al menos en un 40%. En otro aspecto, el nivel de AST se reduce en al menos un 50% en relación con el nivel de AST de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de AST se reduce al menos en un 60%. En otro aspecto, el nivel de AST se reduce en al menos un 70% en relación con el nivel de AST de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de AST se reduce al menos en un 80%. En otro aspecto, el nivel de AST se reduce al menos en un 90% en relación con el nivel de AST de un paciente transfundido con sangre almacenada de forma convencional. En otro aspecto, el nivel de AST se reduce entre el 1 y el 10%, el 10 y el 20%, el 20 y el 30%, el 30 y el 40%, el 40 y el 50%, el 50 y el 60%, el 60 y el 70%, el 70 y el 80%, el 80 y el 90%, o el 90 y el 95% en relación con el nivel de AST de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la invención reivindicada en el tratamiento de la presión arterial media baja que comprende además la reducción de los niveles de AST en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión entre 1,5 y 10 veces el procedimiento que comprende proporcionar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el nivel de AST se reduce entre 2 y 3 veces en relación con el nivel de AST de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de AST se reduce entre 3 y 4 veces. En otro aspecto, el nivel de AST se reduce entre 4 y 10 veces. En otro aspecto, el nivel de AST se reduce entre 6 y 9 veces en relación con el nivel de AST de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de AST se reduce entre 2 y 5 veces. En otro aspecto, el nivel de AST se reduce entre 10 y 50 veces en relación con el nivel de AST de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la invención reivindicada en el tratamiento de la presión arterial media baja que comprende además la reducción de los niveles de AST en un paciente traumatizado que necesita una terapia de transfusión en al menos 1,5 veces el procedimiento que comprende proporcionar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el nivel de AST se reduce al menos 2 veces en relación con el nivel de AST de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de AST se reduce al menos 3 veces en relación con el nivel de AST de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de AST se reduce al menos 4 veces en relación con el nivel de AST de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de AST se reduce al menos 5 veces en relación con el nivel de AST de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de AST se reduce al menos 6 veces. En otro aspecto, el nivel de AST se reduce al menos 7 veces en relación con el nivel de AST de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de

AST se reduce al menos 8 veces. En otro aspecto, el nivel de AST se reduce al menos 9 veces en relación con el nivel de AST de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de AST se reduce al menos 10 veces en relación con el nivel de AST de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de AST se reduce al menos 50 veces en relación con el nivel de AST de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la invención reivindicada en el tratamiento de la presión arterial media baja que comprende además la reducción de los niveles de ALT en un paciente traumatizado que necesita una terapia de transfusión, comprendiendo el procedimiento suministrar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el nivel de ALT se reduce en al menos un 5% en relación con el nivel de ALT de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de ALT se reduce al menos en un 10% en relación con el nivel de ALT de un paciente transfundido con sangre almacenada de forma convencional. En otro aspecto, el nivel de ALT se reduce en al menos un 20% en relación con el nivel de ALT de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de ALT se reduce en al menos un 30% en relación con el nivel de ALT de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de ALT se reduce en al menos un 40% en relación con el nivel de ALT T de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de ALT se reduce al menos en un 50% en relación con el nivel de ALT de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de ALT se reduce en al menos un 60% en relación con el nivel de ALT de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de ALT se reduce en al menos un 70% en relación con el nivel de ALT de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de ALT se reduce en al menos un 80% en relación con el nivel de ALT de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de ALT se reduce al menos en un 90%. En otro aspecto, el nivel de ALT se reduce entre el 1 y el 10%, el 10 y el 20%, el 20 y el 30%, el 30 y el 40%, el 40 y el 50%, el 50 y el 60%, el 60 y el 70%, el 70 y el 80%, el 80 y el 90%, o el 90 y el 95% en relación con el nivel de ALT de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la invención reivindicada en el tratamiento de la presión arterial media baja que comprende además la reducción de los niveles de ALT en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión entre 1,5 y 10 veces el procedimiento que comprende proporcionar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el nivel de ALT se reduce entre 2 y 3 veces en relación con el nivel de ALT de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de ALT se reduce entre 3 y 4 veces en relación con el nivel de ALT de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de ALT se reduce entre 4 y 10 veces en relación con el nivel de ALT de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de ALT se reduce entre 6 y 9 veces en relación con el nivel de ALT de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de ALT se reduce entre 2 y 5 veces. En otro aspecto, el nivel de ALT se reduce entre 10 y 50 veces en relación con el nivel de ALT de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la invención reivindicada en el tratamiento de la presión arterial media baja que comprende además la reducción de los niveles de ALT en un paciente traumatizado que necesita una terapia de transfusión en al menos 1,5 veces el procedimiento que comprende proporcionar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el nivel de ALT se reduce al menos 2 veces en relación con el nivel de ALT de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de ALT se reduce al menos 3 veces en relación con el nivel de ALT de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de ALT se reduce al menos 4 veces en relación con el nivel de ALT de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de ALT se reduce al menos 5 veces en relación con el nivel de ALT de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de ALT se reduce al menos 6 veces en relación con el nivel de ALT de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de ALT se reduce al menos 7 veces en relación con el nivel de ALT de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de ALT se reduce al menos 8 veces en relación con el nivel de ALT de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de ALT se reduce al menos 9 veces en relación con el nivel de ALT de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de ALT se reduce al menos 10 veces en relación con el nivel de ALT de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de ALT se reduce al menos 50 veces en relación con el nivel de ALT de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente.

Los marcadores de la función renal durante y después del traumatismo hemorrágico incluyen lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos en orina (u-NGAL), creatinina sérica y nitrógeno ureico en sangre (BUN). *Véase*

Treeprasertsuk y otros, "Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a diagnostic and prognostic marker for acute kidney injury (AKI) in hospitalized cirrhotic patients with AKI-prone conditions", BMC Gastroenterol 15:140 (2015). Los análisis de la expresión génica que se han llevado a cabo en más de 150 estudios distintos realizados en modelos de LRA (Lesión Renal Aguda, AKI, en inglés) de varias especies, desde roedores hasta seres humanos, han revelado sistemáticamente que el gen NGAL es uno de los genes que más se regula en el riñón poco después de una lesión isquémica o nefrotóxica. *Véase* Ciccia y otros, "Pediatric acute kidney injury: prevalence, impact and management challenges", Int JNephrol Renovasc Dis, 10:77-84 (2017). Del mismo modo, los niveles de creatinina sérica pueden variar en función de la edad, la raza y el tamaño corporal, sin embargo, el aumento de los niveles de creatinina es indicativo de daño renal. Los niveles de creatinina superiores a 1,2 en el caso de las mujeres y superiores a 1,4 en el caso de los hombres pueden ser un signo temprano de daño renal. El aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN) se asocia a enfermedad o insuficiencia renal, así como a insuficiencia cardíaca congestiva, al shock y a hemorragias en el tracto digestivo. Si el nivel de BUN es superior a 100 mg/dL, apunta a un daño renal grave. La disminución de los niveles de BUN también es preocupante y puede apuntar a un exceso de líquidos, traumatismos, cirugía, opioides, desnutrición y uso de esteroides anabólicos. *Véase* Pagana, "Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests", St. Louis Mosby, Inc., (1998); y Gowda, et al., "Markers of renal function tests", N Am J Med Sci. 2(4): 170-173(2010). La disminución de los niveles de u-NGAL (Figuras 16A y 16B), creatinina sérica (Figuras 11A y 11B) y BUN (Figuras 12A y 12B) en animales reanimados con glóbulos rojos OR y OCR en comparación con los glóbulos rojos convencionales, tal y como se proporciona en la presente divulgación, muestra que la reanimación con los glóbulos rojos OR puede mejorar significativamente el resultado clínico de los pacientes.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la invención reivindicada en el tratamiento de la presión arterial media baja que comprende además la reducción de los niveles de lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos urinaria (u-NGAL) en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión, comprendiendo el procedimiento suministrar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el nivel de u-NGAL se reduce en al menos un 5% en relación con el nivel de u-NGAL de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de u-NGAL se reduce al menos en un 10% en relación con el nivel de u-NGAL de un paciente transfundido con sangre almacenada de forma convencional. En otro aspecto, el nivel de u-NGAL se reduce en al menos un 20% en relación con el nivel de u-NGAL de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de u-NGAL se reduce al menos en un 30%. En otro aspecto, el nivel de u-NGAL se reduce al menos en un 40% en relación con el nivel de u-NGAL de un paciente transfundido con sangre almacenada de forma convencional. En otro aspecto, el nivel de u-NGAL se reduce al menos en un 50% en relación con el nivel de u-NGAL de un paciente transfundido con sangre almacenada de forma convencional. En otro aspecto, el nivel de u-NGAL se reduce en al menos un 60% en relación con el nivel de u-NGAL de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de u-NGAL se reduce en al menos un 70% en relación con el nivel de u-NGAL de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de u-NGAL se reduce al menos en un 80% en relación con el nivel de u-NGAL de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de u-NGAL se reduce al menos en un 90% en relación con el nivel de u-NGAL de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de u-NGAL se reduce entre el 1 y el 10%, el 10 y el 20%, el 20 y el 30%, el 30 y el 40%, el 40 y el 50%, el 50 y el 60%, el 60 y el 70%, el 70 y el 80%, el 80 y el 90%, o el 90 y el 95% en relación con el nivel de u-NGAL de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la invención reivindicada en el tratamiento de la presión arterial media baja, que comprende además la reducción de los niveles de lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos urinaria (u-NGAL) en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión, que comprende el suministro a un paciente traumatizado de entre 1,5 y 10 veces con sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el nivel de u-NGAL se reduce entre 2 y 3 veces en relación con el nivel de u-NGAL de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de u-NGAL se reduce entre 3 y 4 veces en relación con el nivel de u-NGAL de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de u-NGAL se reduce entre 4 y 10 veces. En otro aspecto, el nivel de u-NGAL se reduce entre 6 y 9 veces en relación con el nivel de u-NGAL de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de u-NGAL se reduce entre 2 y 5 veces en relación con el nivel de u-NGAL de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de u-NGAL se reduce entre 10 y 50 veces en relación con el nivel de u-NGAL de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la invención reivindicada en el tratamiento de la presión arterial media baja que comprende además la reducción de los niveles de lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos urinaria (u-NGAL) en un paciente traumatizado que necesita una terapia de transfusión, comprendiendo el procedimiento el suministro a un paciente traumatizado de al menos 1,5 veces con sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el nivel de u-NGAL se reduce en al menos 2 veces en relación con el nivel de u-NGAL de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro

aspecto, el nivel de u-NGAL se reduce al menos 3 veces en relación con el nivel de u-NGAL de un paciente transfundido con sangre almacenada de forma convencional. En otro aspecto, el nivel de u-NGAL se reduce al menos 4 veces en relación con el nivel de u-NGAL de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de u-NGAL se reduce al menos 5 veces en relación con el nivel de u-NGAL de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de u-NGAL se reduce al menos 6 veces en relación con el nivel de u-NGAL de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de u-NGAL se reduce al menos 7 veces en relación con el nivel de u-NGAL de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de u-NGAL se reduce al menos 8 veces en relación con el nivel de u-NGAL de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de u-NGAL se reduce al menos 9 veces. En otro aspecto, el nivel de u-NGAL se reduce al menos 10 veces. En otro aspecto, el nivel de u-NGAL se reduce al menos 50 veces.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la invención reivindicada en el tratamiento de la presión arterial media baja, que comprende además la reducción de los niveles de creatinina sérica en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión, comprendiendo el procedimiento suministrar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce en al menos un 5% en relación con el nivel de creatinina sérica de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce al menos en un 10% en relación con el nivel de creatinina sérica de un paciente transfundido con sangre almacenada de forma convencional. En otro aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce en al menos un 20% en relación con el nivel de creatinina sérica de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce en al menos un 30% en relación con el nivel de creatinina sérica de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce en al menos un 40% en relación con el nivel de creatinina sérica de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce en al menos un 50% en relación con el nivel de creatinina sérica de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce en al menos un 60% en relación con el nivel de creatinina sérica de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce en al menos un 70% en relación con el nivel de creatinina sérica de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce en al menos un 80% en relación con el nivel de creatinina sérica de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce en al menos un 90% en relación con el nivel de creatinina sérica de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce entre el 1 y el 10%, el 10 y el 20%, el 20 y el 30%, el 30 y el 40%, el 40 y el 50%, el 50 y el 60%, el 60 y el 70%, el 70 y el 80%, el 80 y el 90%, o el 90 y el 95% en relación con el nivel de creatinina sérica de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la invención reivindicada en el tratamiento de la presión arterial media baja que comprende además la reducción de los niveles de creatinina sérica en un paciente traumatizado que necesita una terapia de transfusión entre 1,5 y 10 veces el procedimiento que comprende proporcionar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce entre 2 y 3 veces en relación con el nivel de creatinina sérica de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce entre 3 y 4 veces en relación con el nivel de creatinina sérica de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce entre 4 y 10 veces en relación con el nivel de creatinina sérica de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce entre 6 y 9 veces en relación con el nivel de creatinina sérica de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce entre 2 y 5 veces en relación con el nivel de creatinina sérica de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce entre 10 y 50 veces en relación con el nivel de creatinina sérica de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la invención reivindicada en el tratamiento de la presión arterial media baja que comprende además la reducción de los niveles de creatinina sérica en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión en al menos 1,5 veces el procedimiento que comprende proporcionar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce en al menos 2 veces en relación con el nivel de creatinina sérica de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce al menos 3 veces en relación con el nivel de AST de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce al menos 4 veces en relación con el nivel de creatinina sérica de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce al menos 5 veces. En otro aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce al menos 6 veces en relación con el nivel de creatinina sérica de un paciente transfundido con sangre almacenada

convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce al menos 7 veces en relación con el nivel de creatinina sérica de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce al menos 8 veces en relación con el nivel de creatinina sérica de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce al menos 9 veces en relación con el nivel de creatinina sérica de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce al menos 10 veces en relación con el nivel de creatinina sérica de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la invención reivindicada en el tratamiento de la presión arterial media baja que comprende además reducir los niveles de creatinina sérica en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión a entre 0,5 y 1,5 mg/dL el procedimiento que comprende proporcionar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce a entre 0,5 y 1 mg/dL en relación con el nivel de creatinina sérica de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En un aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce a entre 0,8 y 1 mg/dL en relación con el nivel de creatinina sérica de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce a entre 0,7 y 1,5 mg/dL en relación con el nivel de creatinina sérica de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la invención reivindicada en el tratamiento de la presión arterial media baja que comprende además reducir los niveles de creatinina sérica en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión a menos de 1,5 mg/dL, comprendiendo el procedimiento proporcionar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce a menos de 1,4 mg/dL en relación con el nivel de creatinina sérica de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En un aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce a menos de 1 mg/dL. En otro aspecto, el nivel de creatinina sérica se reduce a menos de 0,8 mg/dL en relación con el nivel de creatinina sérica de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la invención reivindicada en el tratamiento de la presión arterial media baja que comprende además la reducción de los niveles de BUN en un paciente traumatizado, el procedimiento que comprende proporcionar a un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el nivel de BUN se reduce en al menos un 5% en relación con el nivel de BUN de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de BUN se reduce al menos en un 10% en relación con el nivel de BUN de un paciente transfundido con sangre almacenada de forma convencional. En otro aspecto, el nivel de BUN se reduce en al menos un 20% en relación con el nivel de BUN de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de BUN se reduce en al menos un 30% en relación con el nivel de BUN de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de BUN se reduce en al menos un 40% en relación con el nivel de BUN de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de BUN se reduce en al menos un 50% en relación con el nivel de BUN de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de BUN se reduce en al menos un 60% en relación con el nivel de BUN de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de BUN se reduce en al menos un 70% en relación con el nivel de BUN de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de BUN se reduce al menos en un 80% en relación con el nivel de BUN de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de BUN se reduce al menos en un 90% en relación con el nivel de BUN de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de BUN se reduce entre el 1 y el 10%, el 10 y el 20%, el 20 y el 30%, el 30 y el 40%, el 40 y el 50%, el 50 y el 60%, el 60 y el 70%, el 70 y el 80%, el 80 y el 90%, o el 90 y el 95% en relación con el nivel de BUN de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la invención reivindicada en el tratamiento de la presión arterial media baja que comprende además la reducción de los niveles de BUN en un paciente traumatizado entre 1,5 y 10 veces el procedimiento que comprende proporcionar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el nivel de BUN se reduce entre 2 y 3 veces en relación con el nivel de BUN de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de BUN se reduce entre 3 y 4 veces. En otro aspecto, el nivel de BUN se reduce entre 4 y 10 veces en relación con el nivel de BUN de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de BUN se reduce entre 6 y 9 veces en relación con el nivel de BUN de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de BUN se reduce entre 2 y 5 veces en relación con el nivel de BUN de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de BUN se reduce entre 10 y 100 veces en relación con el nivel de BUN de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la invención reivindicada en el tratamiento de la presión arterial media baja que comprende además la reducción de los niveles de BUN en un paciente traumatizado en al menos 1,5 veces el procedimiento que comprende proporcionar a un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión con sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el nivel de BUN se reduce al menos 2 veces en relación con el nivel de BUN de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de BUN se reduce al menos 3 veces en relación con el nivel de BUN de un paciente transfundido con sangre almacenada de forma convencional. En otro aspecto, el nivel de BUN se reduce al menos 4 veces en relación con el nivel de BUN de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de BUN se reduce al menos 5 veces en relación con el nivel de BUN de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de BUN se reduce al menos 6 veces. En otro aspecto, el nivel de BUN se reduce al menos 7 veces en relación con el nivel de BUN de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de BUN se reduce al menos 8 veces en relación con el nivel de BUN de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de BUN se reduce al menos 9 veces en relación con el nivel de BUN de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de BUN se reduce al menos 10 veces en relación con el nivel de BUN de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso en un procedimiento de la divulgación que comprende además la reducción del porcentaje de neutrófilos CD45+ en un paciente traumatizado, comprendiendo el procedimiento suministrar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el porcentaje de neutrófilos CD45+ se reduce en al menos un 5% en relación con el nivel de neutrófilos CD45+ de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el porcentaje de neutrófilos CD45+ se reduce en al menos un 10% en relación con el nivel de neutrófilos CD45+ de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el porcentaje de neutrófilos CD45+ se reduce en al menos un 20% en relación con el nivel de neutrófilos CD45+ de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el porcentaje de neutrófilos CD45+ se reduce en al menos un 30% en relación con el nivel de neutrófilos CD45+ de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el porcentaje de neutrófilos CD45+ se reduce en al menos un 40% en relación con el nivel de neutrófilos CD45+ de un paciente transfundido con sangre almacenada de forma convencional. En otro aspecto, el porcentaje de neutrófilos CD45+ se reduce en al menos un 50% en relación con el nivel de neutrófilos CD45+ de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el porcentaje de neutrófilos CD45+ se reduce en al menos un 60% en relación con el nivel de neutrófilos CD45+ de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el porcentaje de neutrófilos CD45+ se reduce al menos en un 70% en relación con el nivel de neutrófilos CD45+ de un paciente transfundido con sangre almacenada de forma convencional. En otro aspecto, el porcentaje de neutrófilos CD45+ se reduce al menos en un 80% en relación con el nivel de neutrófilos CD45+ de un paciente transfundido con sangre almacenada de forma convencional. En otro aspecto, el porcentaje de neutrófilos CD45+ se reduce al menos en un 90% en relación con el nivel de neutrófilos CD45+ de un paciente transfundido con sangre almacenada de forma convencional. En otro aspecto, el porcentaje de neutrófilos CD45+ se reduce entre el 1 y el 10%, el 10 y el 20%, el 20 y el 30%, el 30 y el 40%, el 40 y el 50%, el 50 y el 60%, el 60 y el 70%, el 70 y el 80%, el 80 y el 90%, o el 90 y el 95% en relación con el nivel de neutrófilos CD45+ de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso en un procedimiento de la divulgación que comprende además reducir el porcentaje de neutrófilos CD45+ en un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión entre 1,5 y 10 veces, comprendiendo el procedimiento suministrar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el porcentaje de neutrófilos CD45+ se reduce entre 2 y 3 veces en relación con el nivel de neutrófilos CD45+ de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el porcentaje de neutrófilos CD45+ se reduce entre 3 y 4 veces en relación con el nivel de neutrófilos CD45+ de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el porcentaje de neutrófilos CD45+ se reduce entre 4 y 10 veces en relación con el nivel de neutrófilos CD45+ de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el porcentaje de neutrófilos CD45+ se reduce entre 6 y 9 veces en relación con el nivel de neutrófilos CD45+ de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el porcentaje de neutrófilos CD45+ se reduce entre 2 y 5 veces en relación con el nivel de neutrófilos CD45+ de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el porcentaje de neutrófilos CD45+ se reduce entre 10 y 50 veces en relación con el nivel de neutrófilos CD45+ de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso en un procedimiento de la divulgación que comprende además la reducción del porcentaje de neutrófilos CD45+ en un paciente traumatizado que necesita una terapia de transfusión en al menos 1,5 veces, comprendiendo el procedimiento suministrar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una

saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el porcentaje de neutrófilos CD45+ se reduce al menos 2 veces en relación con el nivel de neutrófilos CD45+ de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el porcentaje de neutrófilos CD45+ se reduce al menos 3 veces en relación con el nivel de neutrófilos CD45+ de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el porcentaje de neutrófilos CD45+ se reduce al menos 4 veces en relación con el nivel de neutrófilos CD45+ de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el porcentaje de neutrófilos CD45+ se reduce al menos 5 veces en relación con el nivel de neutrófilos CD45+ de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el porcentaje de neutrófilos CD45+ se reduce al menos 6 veces en relación con el nivel de neutrófilos CD45+ de un paciente transfundido con sangre almacenada de forma convencional. En otro aspecto, el porcentaje de neutrófilos CD45+ se reduce al menos 7 veces en relación con el nivel de neutrófilos CD45+ de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el porcentaje de neutrófilos CD45+ se reduce al menos 8 veces en relación con el nivel de neutrófilos CD45+ de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el porcentaje de neutrófilos CD45+ se reduce al menos 9 veces en relación con el nivel de neutrófilos CD45+ de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el porcentaje de neutrófilos CD45+ se reduce al menos 10 veces en relación con el nivel de neutrófilos CD45+ de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso en un procedimiento de la divulgación que comprende además la reducción de los niveles de CXCL1 en un paciente traumatizado que necesita una terapia de transfusión, comprendiendo el procedimiento suministrar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el nivel de CXCL1 se reduce en al menos un 5% en relación con el nivel de CXCL1 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de CXCL1 se reduce en al menos un 10% en relación con el nivel de CXCL1 de un paciente transfundido con sangre almacenada de forma convencional. En otro aspecto, el nivel de CXCL1 se reduce en al menos un 20% en relación con el nivel de CXCL1 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de CXCL1 se reduce en al menos un 30% en relación con el nivel de CXCL1 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de CXCL1 se reduce en al menos un 40% en relación con el nivel de CXCL1 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de CXCL1 se reduce en al menos un 50% en relación con el nivel de CXCL1 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de CXCL1 se reduce en al menos un 60% en relación con el nivel de CXCL1 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de CXCL1 se reduce en al menos un 70% en relación con el nivel de CXCL1 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de CXCL1 se reduce en al menos un 80% en relación con el nivel de CXCL1 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de CXCL1 se reduce en al menos un 90% en relación con el nivel de CXCL1 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de CXCL1 se reduce entre el 1 y el 10%, el 10 y el 20%, el 20 y el 30%, el 30 y el 40%, el 40 y el 50%, el 50 y el 60%, el 60 y el 70%, el 70 y el 80%, el 80 y el 90%, o el 90 y el 95% en relación con el nivel de CXCL1 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso en un procedimiento de la divulgación que comprende además la reducción de los niveles de CXCL1 en un paciente traumatizado entre 1,5 y 10 veces, comprendiendo el procedimiento suministrar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el nivel de CXCL1 se reduce entre 2 y 3 veces en relación con el nivel de CXCL1 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de CXCL1 se reduce entre 3 y 4 veces en relación con el nivel de CXCL1 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de CXCL1 se reduce entre 4 y 10 veces en relación con el nivel de CXCL1 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de CXCL1 se reduce entre 6 y 9 veces en relación con el nivel de CXCL1 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de CXCL1 se reduce entre 2 y 5 veces en relación con el nivel de CXCL1 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de CXCL1 se reduce entre 10 y 100 veces en relación con el nivel de CXCL1 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso en un procedimiento de la divulgación que comprende además la reducción de los niveles de CXCL1 en un paciente traumatizado en al menos 1,5 veces, comprendiendo el procedimiento suministrar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el nivel de CXCL1 se reduce al menos 2 veces en relación con el nivel de CXCL1 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de CXCL1 se reduce al menos 3 veces en relación con el nivel de CXCL1 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de CXCL1 se reduce al menos 4 veces en relación con el nivel de CXCL1 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de CXCL1

se reduce al menos 5 veces en relación con el nivel de CXCL1 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de CXCL1 se reduce al menos 6 veces en relación con el nivel de CXCL1 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de CXCL1 se reduce al menos 7 veces en relación con el nivel de CXCL1 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de CXCL1 se reduce al menos 8 veces en relación con el nivel de CXCL1 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de CXCL1 se reduce al menos 9 veces en relación con el nivel de CXCL1 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de CXCL1 se reduce al menos 10 veces en relación con el nivel de CXCL1 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso en un procedimiento de la divulgación que comprende además la reducción de los niveles de IL-6 en un paciente traumatizado que necesita una terapia de transfusión, comprendiendo el procedimiento suministrar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el nivel de IL-6 se reduce en al menos un 5% en relación con el nivel de IL-6 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de IL-6 se reduce en al menos un 10% en relación con el nivel de IL-6 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de IL-6 se reduce al menos en un 20%. En otro aspecto, el nivel de IL-6 se reduce en al menos un 30% en relación con el nivel de IL-6 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de IL-6 se reduce en al menos un 40% en relación con el nivel de IL-6 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de IL-6 se reduce en al menos un 50% en relación con el nivel de IL-6 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de IL-6 se reduce en al menos un 60% en relación con el nivel de IL-6 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de IL-6 se reduce en al menos un 70% en relación con el nivel de IL-6 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de IL-6 se reduce al menos en un 80% en relación con el nivel de IL-6 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de IL-6 se reduce al menos en un 90% en relación con el nivel de IL-6 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de IL-6 se reduce entre el 1 y el 10%, el 10 y el 20%, el 20 y el 30%, el 30 y el 40%, el 40 y el 50%, el 50 y el 60%, el 60 y el 70%, el 70 y el 80%, el 80 y el 90%, o el 90 y el 95% en relación con el nivel de IL-6 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso en un procedimiento de la divulgación que comprende además la reducción de los niveles de IL-6 en un paciente traumatizado entre 1,5 y 10 veces, comprendiendo el procedimiento suministrar a un paciente traumatizado sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el nivel de IL-6 se reduce entre 2 y 3 veces en relación con el nivel de IL-6 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de IL-6 se reduce entre 3 y 4 veces en relación con el nivel de IL-6 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de IL-6 se reduce entre 4 y 10 veces. En otro aspecto, el nivel de IL-6 se reduce entre 6 y 9 veces en relación con el nivel de IL-6 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de IL-6 se reduce entre 2 y 5 veces en relación con el nivel de IL-6 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de IL-6 se reduce entre 10 y 100 veces en relación con el nivel de IL-6 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente.

También se divulga en el presente documento sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso en un procedimiento de la divulgación que comprende además la reducción de los niveles de IL-6 en un paciente traumatizado en al menos 1,5 veces, comprendiendo el procedimiento el suministro a un paciente traumatizado que necesita terapia de transfusión con sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación de oxígeno del 20% o menos antes y durante el almacenamiento. En un aspecto, el nivel de IL-6 se reduce al menos 2 veces en relación con el nivel de IL-6 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de IL-6 se reduce al menos 3 veces en relación con el nivel de IL-6 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de IL-6 se reduce al menos 4 veces en relación con el nivel de IL-6 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de IL-6 se reduce al menos 5 veces. En otro aspecto, el nivel de IL-6 se reduce al menos 6 veces en relación con el nivel de IL-6 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de IL-6 se reduce al menos 7 veces en relación con el nivel de IL-6 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de IL-6 se reduce al menos 8 veces en relación con el nivel de IL-6 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de IL-6 se reduce al menos 9 veces en relación con el nivel de IL-6 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente. En otro aspecto, el nivel de IL-6 se reduce al menos 10 veces en relación con el nivel de IL-6 de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente.

Tal y como se utiliza en el presente documento, los términos "más alto", "mayor" o "aumentado" significan que los valores medidos de sangre reducida en oxígeno y almacenada anaeróbicamente, cuando se comparan con los

valores medidos de sangre almacenada convencionalmente tratada de forma equivalente, tienen al menos una desviación estándar mayor de 1, con un tamaño de muestra de al menos 2 para cada condición medida comparada.

Tal y como se utiliza en el presente documento, los términos "reducir", "reducido", "inferior", "disminuido" o "menos" significan que los valores medidos de sangre reducida en oxígeno y almacenada anaeróbicamente, cuando se comparan con los valores medidos de los glóbulos rojos de sangre almacenada convencionalmente y tratada de forma equivalente, tienen al menos una desviación estándar menor de 1, con un tamaño de muestra de al menos 5 para cada condición medida comparada.

Tal como se utiliza aquí, el término "aproximadamente" se refiere a ± 10 %.

Tal como se utiliza aquí, el término "menos que" se refiere a una cantidad menor y a una cantidad mayor que cero.

Los términos "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye", "que tiene" y sus conjugados significan "que incluye pero no se limita a".

El término "que consiste en" significa "que incluye y se limita a".

El término "que consiste esencialmente en" significa que la composición, procedimiento o estructura puede incluir ingredientes, pasos y/o partes adicionales, pero sólo si los ingredientes, pasos y/o partes adicionales no alteran materialmente las características básicas y novedosas de la composición, procedimiento o estructura reivindicada.

Tal y como se utiliza en el presente documento, las formas singulares "un", "una", "el" y “la” incluyen referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por ejemplo, el término "un compuesto" o "al menos un compuesto" puede incluir una pluralidad de compuestos, incluyendo mezclas de los mismos.

Tal y como se utiliza en el presente documento, el término "sangre" se refiere a sangre completa, glóbulos rojos reducidos en leucocitos, glóbulos rojos reducidos en plaquetas y glóbulos rojos reducidos en leucocitos y plaquetas. El término "sangre" incluye además glóbulos rojos empacados, glóbulos rojos empacados reducidos en plaquetas, glóbulos rojos empacados reducidos en leucocitos, y glóbulos rojos empacados reducidos en leucocitos y plaquetas. La temperatura de la sangre puede variar en función de la fase del proceso de extracción, comenzando a la temperatura corporal normal de 37 °C en el momento y el punto de extracción, pero disminuyendo rápidamente a unos 30 °C tan pronto como la sangre sale del cuerpo del paciente y, posteriormente, a la temperatura ambiente en unas 6 horas cuando no se trata, y finalmente se refrigera entre unos 4 °C y 6 °C. Los glóbulos rojos humanos *in vivo* se encuentran en un estado dinámico. Los glóbulos rojos contienen hemoglobina, la proteína que contiene hierro y que transporta el oxígeno por todo el cuerpo y da a la sangre roja su color. El porcentaje del volumen sanguíneo compuesto por glóbulos rojos se denomina hematocrito. A menos que se indique lo contrario, los glóbulos rojos también incluyen los glóbulos rojos empacados (pRBC). Los glóbulos rojos empacados se preparan a partir de la sangre completa mediante técnicas de centrifugación comúnmente conocidas en la técnica. Como se utiliza en este documento, a menos que se indique lo contrario, el hematocrito de pRBC es de aproximadamente el 70%. Como se utiliza en el presente documento, los pRBC almacenados reducidos en oxígeno pueden incluir pRBC almacenados reducidos en oxígeno y dióxido de carbono. Como se utiliza en el presente documento, la sangre reducida en oxígeno (OR) puede incluir la sangre reducida en oxígeno y dióxido de carbono (OCR).

Tal y como se utiliza en el presente documento, los términos "paciente" y "sujeto" se usan indistintamente para referirse a una persona o animal que necesita una transfusión.

Tal como se utiliza aquí, el término "trauma" incluye exanguinación, trauma hemorrágico.

Tal y como se utiliza aquí, el término "shock hemorrágico" es un shock provocado por una pérdida de volumen de sangre circulante y/o de capacidad de transporte de oxígeno. El shock hemorrágico es el resultado de cualquier afección asociada a la pérdida de sangre, hemorragia interna (por ejemplo, gastrointestinal) o externa, y traumatismo (por ejemplo, traumatismo penetrante o contundente), entre otros.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "evento adverso" incluye un evento resultante de un shock hemorrágico en un paciente con traumatismo hemorrágico.

Tal y como se utilizan aquí los términos "lesión", "daño" y "fallo" se refieren a un órgano que no funciona correctamente o que no funciona como se espera en una persona o animal sin enfermedad o lesión.

Tal como se utiliza aquí, una "unidad" de sangre es de unos 450-500 ml, incluyendo el anticoagulante. Los anticoagulantes adecuados incluyen CPD, CPDA1, ACD y ACD-A.

A lo largo de esta solicitud, varios aspectos de esta divulgación pueden presentarse en un formato de rangos. Debe entenderse que la descripción en formato de rangos es simplemente por conveniencia y brevedad y no debe interpretarse como una limitación inflexible en el ámbito de la divulgación. En consecuencia, debe considerarse que la descripción de un rango ha revelado específicamente todos los posibles subrangos, así como los valores numéricos individuales dentro de ese rango. Por ejemplo, la descripción de un rango como "de 1 a 6" debe

considerarse que ha revelado específicamente subrangos como "de 1 a 3", "de 1 a 4", "de 1 a 5", "de 2 a 4", "de 2 a 6", "de 3 a 6", etc., así como números individuales dentro de ese rango, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 y 6. Esto se aplica independientemente de la amplitud del rango.

Siempre que se indique aquí un intervalo numérico, se pretende incluir cualquier número citado (fraccionario o entero) dentro del intervalo indicado. Las expresiones "que varía/varía entre" un primer número indicado y un segundo número indicado y "que varía/varía desde" un primer número indicado "hasta" un segundo número indicado se utilizan aquí indistintamente y se entiende que incluyen el primer y el segundo número indicado y todos los números fraccionarios y enteros entre ellos.

Tal y como se utiliza en el presente documento, el término "procedimiento" se refiere a los modos, medios, técnicas y procedimientos para llevar a cabo una tarea determinada, incluyendo, pero sin limitarse a ello, el suministro a un paciente humano que necesita una transfusión de sangre con sangre almacenada reducida en oxígeno que tiene una saturación inicial de oxígeno del 20% o menos y que se almacena durante al menos 2 días.

Aunque la presente divulgación se ha descrito con referencia a realizaciones particulares, los expertos en la materia entenderán que se pueden realizar diversos cambios y sustituir elementos de la misma por otros equivalentes sin apartarse del ámbito de la presente divulgación. Además, pueden hacerse muchas modificaciones para adaptar una situación o material particular a las enseñanzas de la presente divulgación sin apartarse del ámbito de la misma. La invención está definida por las reivindicaciones.

Por lo tanto, se pretende que la presente divulgación no se limite a las realizaciones particulares divulgadas como el mejor modo contemplado para llevar a cabo la presente divulgación, sino que la presente divulgación incluirá todas las realizaciones que caigan dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

Ejemplos

Ejemplo 1: Recogida de sangre y preparación de la muestra

Cada grupo de glóbulos rojos se recoge de un total de 12-14 ratas en anticoagulante CP2D. La sangre agrupada se leucorreduce utilizando un filtro de leucorreducción neonatal, se separan los componentes y los glóbulos rojos se almacenan en una solución aditiva AS-3. Se recoge un total de dos grupos de glóbulos rojos. Cada grupo se divide en cuatro partes: Control sin procesar (C), control simulado (SC), reducido en oxígeno (OR) y reducido en oxígeno y dióxido de carbono (OCR). Para las unidades C, SC, OR y OCR, la subunidad de glóbulos rojos se procesa transfiriéndola a una bolsa de transferencia de sangre de PVC de 80 mL y los productos finales de glóbulos rojos se elaboran mediante un proceso de intercambio de gases. Las bolsas de glóbulos rojos, excepto para la C, se llenan con 100% de N_2 (para la OR), o 95% de N_2 / 5% de CO_2 (para la OCR) o aire (SC) a través de un filtro estéril y se giran suavemente sobre su lado largo a 2-3 RPM (excepto para la C). En el caso de las unidades OR y OCR, después de 10 minutos, se retira el gas a través del filtro y se introduce gas fresco para el posterior proceso de intercambio de gases. Este proceso se repite de 5 a 8 veces hasta que se alcanza el objetivo de $\%SO_2$ de 5-10% medido por el cooxímetro ABL-90 (Radiometer Copenhagen). La unidad SC se gira sin ningún intercambio de gas durante 60 minutos. Las unidades OR y OCR se almacenan anaeróbicamente en un bote lleno de N_2, mientras que las unidades C y SC se almacenan en aire ambiente. Todas las unidades se almacenan durante 3 semanas a 4°C y se toman muestras en los días 0 o 1, 7, 14, 21 y 28. Se prepararon y almacenaron dos grupos.

En los días 0, 1, 7, 14, 21 y 28, se realizan análisis de ATP, 2,3-DPG y hemólisis. Como se muestra en la Figura 1, los niveles de ATP son más altos en la sangre OR en el día 21 y en la sangre OCR en los días 7, 14, 21 y 28 en comparación con la sangre almacenada convencionalmente (control). La sangre OR también tiene niveles más altos de 2,3-DPG en los días 2, 7 y 14, en comparación con el control. La sangre OCR también muestra un mayor nivel de 2,3-DPG en los días 2, 7 y 14 en comparación con el control. *Véase* la figura 2.

Ejemplo 2: Recuperación de sangre reducida en oxígeno

Un pequeño volumen (menos de 200 µL) de sangre de control, OR y OCR almacenada durante 3 semanas se marca con tecnecio-99m. Los animales son transfundidos con glóbulos rojos marcados (menos de 200uL) y la radiactividad circulante se mide periódicamente hasta 24 horas para estimar la fracción de glóbulos rojos transfundidos que sobreviven 24 horas después de la transfusión. Como se muestra en la Figura 3, se recuperan significativamente más glóbulos rojos OR y OCR en comparación con los glóbulos rojos de control cuando los glóbulos rojos se almacenan durante tres semanas.

Ejemplo 3: Modelo de reanimación del shock hemorrágico en ratas

Recogida de sangre y preparación de la muestra: Cada grupo de glóbulos rojos se recoge de un total de 12-14 ratas en anticoagulante CP2D. La sangre agrupada se leucorreduce utilizando un filtro de leucorreducción neonatal, se separan los componentes y los glóbulos rojos se almacenan en una solución aditiva AS-3. Se recoge un total de seis grupos de glóbulos rojos. Se preparan dos grupos para el almacenamiento convencional (control). Dos grupos se reducen en oxígeno (oxígeno reducido; OR), y los dos grupos restantes de sangre se reducen en oxígeno y dióxido de carbono (oxígeno y dióxido de carbono reducidos; OCR). Cada uno de los cuatro grupos a reducir se procesa

transfiriendo los glóbulos rojos a una bolsa de transferencia de sangre de PVC de 600mL y los productos finales de glóbulos rojos se realizan mediante un proceso de intercambio de gases. La bolsa de glóbulos rojos se llena con un 100% de N_2 (para la OR), o con un 95% de N_2 / 5% de CO_2 (para la OCR) a través de un filtro estéril y se gira suavemente sobre su lado largo a 60-90 RPM. Después de 10 minutos, se retira el gas a través del filtro y se introduce gas fresco para el posterior proceso de intercambio de gases. Este proceso se repite de 5 a 8 veces hasta que se alcanza el objetivo de %SO2 de 5-10% medido por el cooxímetro ABL-90 (Radiometer Copenhagen). La sangre OR y OCR se almacena anaeróbicamente en un bote lleno de N_2.

Los estudios se realizan en ratas Sprague-Dawley (Charles River Laboratories, Boston, MA) que pesan entre 150 y 200 gramos (g). Brevemente, los animales se anestesian administrando 40 mg/kg de pentobarbital sódico por vía intraperitoneal. Los animales se colocan en posición supina sobre una almohadilla térmica para mantener la temperatura corporal central a 37 ºC. Los animales se preparan con: (i) un cateterismo de la vena yugular izquierda y de la arteria femoral izquierda, (ii) una traqueotomía (tubo de polietileno-90) y (iii) la introducción de un catéter de conductancia del ventrículo izquierdo (LV) a través de la arteria carótida derecha. Los animales se ventilan mecánicamente (ventilador TOPO, Kent Scientific, Torrington, CT) utilizando aire ambiente, con una frecuencia respiratoria de 50-70 respiraciones por minuto y una presión inspiratoria máxima de 10-15 cmH2O. Tras la instrumentación, se administra anestesia volátil (1,5%/vol de isoflurano, Dragerwerk AG, Laubeck, Alemania) mediante un vaporizador conectado al ventilador. La profundidad de la anestesia se verifica continuamente a través de un pellizco en el dedo del pie, según sea necesario, el isoflurano se aumentó en un 0,1%/vol para evitar el malestar de los animales.

Los animales anestesiados se someten a un sangrado mediante la extracción del 50% del volumen sanguíneo del animal (BV; estimado en el 7% del peso corporal) a través del catéter de la arteria femoral en un plazo de 10 minutos, colocando a los animales en una condición de shock hipovolémico. El estado de shock hipovolémico se mantiene durante 30 minutos. La reanimación se lleva a cabo mediante la infusión de glóbulos rojos previamente almacenados a 300 microlitros por minuto (µL/min) a través de la arteria femoral hasta que la presión arterial media (PAM) se estabilice en el 90% de la línea de base durante un periodo de 60 minutos de reanimación. A los 10, 20, 30, 45 y 60 minutos de este periodo, se obtienen la PAM y la frecuencia cardíaca (FC) a través de un catéter de la arteria femoral (PowerLab, AD Instruments, Colorado Springs, CO). Después de 60 minutos, se mide el hematocrito (Hct) mediante centrifugación de tubos capilares heparinizados. La hemoglobina (Hb), el lactato, la glucosa, el K+, el Na+, el pH y la gasometría arterial se determinan mediante el cooxímetro ABL90 (Radiometer, Copenhague). Los índices de la función cardíaca y los valores sistémicos (PAM, FC, Hct, Hb y gases sanguíneos) se monitorizan en la línea de base (BL), durante el shock y 10 (R temprana), 20, 30, 45 y 60 (R tardía) minutos después de la reanimación. Los animales son eutanasiados al final del experimento.

Ejemplo 4: Análisis del hematocrito en un modelo de rata de shock hemorrágico

El hematocrito (Hct) se reduce aproximadamente entre un 30 y un 40% tras la inducción de un shock hipovolémico. El suministro convencional, de sangre OR u OCR almacenada durante 1 semana es capaz de restaurar el hematocrito a niveles normales. *Véase* la figura 4A. Sin embargo, como se muestra en la Figura 4B, la sangre OR almacenada durante una semana muestra un mayor porcentaje de hematocrito en comparación con la sangre de control y OCR tras 10 minutos de reanimación (R temprana). El porcentaje de hematocrito de la sangre OR sigue mejorando en comparación con el control después de 60 minutos (R tardía) de reanimación.

Ejemplo 5: Cambios en la presión arterial media con sangre reducida en oxígeno

La presión arterial media (PAM) se obtiene del catéter de la arteria femoral (PowerLab, AD Instruments, Colorado Springs, CO). Como se muestra en la Figura 5A, la PAM de referencia está entre 80 y 110 mmHg. La PAM se reduce a entre 20 y 60 mmHg durante el shock hemorrágico. La reanimación de los animales con sangre OR y OCR almacenada durante una semana aumenta la PAM hasta aproximadamente 80 y 90 mmHg, respectivamente. Como se muestra en la Figura 5B, la reanimación con sangre OR, después de 10 minutos, es capaz de restaurar la PAM al rango normal en comparación con el control. La sangre almacenada de control y OCR es capaz de restaurar la PAM a un rango normal después de 60 minutos de reanimación. La cantidad de sangre necesaria para reanimar y preservar la hemodinámica con los glóbulos rojos almacenados de forma convencional (control) fue mayor que la requerida por los glóbulos rojos OCR y OR. *Véase* la Figura 6A y la Figura 6B.

Ejemplo 6: Reacción metabólica al shock hemorrágico

El shock hemorrágico en animales aumenta el nivel de lactato de aproximadamente 2 mmol/L a entre 8 y 14 mmol/L. La reanimación con glóbulos rojos OR y OCR almacenados durante una semana reduce los niveles de lactato a niveles casi normales después de sólo 10 minutos de reanimación. *Véase* la Figura 7A. Los niveles de lactato de los animales reanimados con sangre de control son similares a los niveles de lactato de los animales en shock hemorrágico. Los animales tratados con glóbulos rojos de control, OR y OCR durante 60 minutos muestran niveles de lactato similares. Como se muestra en la Figura 7B, los glóbulos rojos OR almacenados durante 3 semanas también son capaces de reducir los niveles de lactato en comparación con el control tras 10 minutos de reanimación. Sin embargo, después de 80 minutos de reanimación, los glóbulos rojos OCR restauraron los niveles de lactato a un rango normal. Los glóbulos rojos de control y OR fueron capaces de reducir los niveles de lactato pero no hasta el

rango normal de 1 a 3 mmol/L. El análisis de los niveles de glucosa muestra que el rango normal de alrededor de 160 mg/dL a alrededor de 240 mg/dL de glucosa se incrementa a un rango de alrededor de 320 a alrededor de 510 mg/dL en animales bajo shock hemorrágico. Véase la Figura 8A y la Figura 8B. Tanto los glóbulos rojos OR como los OCR almacenados durante una semana disminuyen los niveles de glucosa en comparación con el control después de 10 minutos de reanimación. Las tres muestras restauraron los niveles de glucosa al rango normal después de 60 minutos de reanimación. Como se muestra en la Figura 8B, los glóbulos rojos OR y OCR almacenados durante tres semanas también son capaces de reducir los niveles de glucosa en comparación con el control después de 10 minutos de reanimación. A diferencia de los glóbulos rojos almacenados durante una semana, sólo los glóbulos rojos OR y OCR fueron capaces de restaurar la glucosa dentro del rango normal. Por lo tanto, tanto los niveles de lactato como de glucosa se reducen más rápidamente en los glóbulos rojos OR y OCR en comparación con los glóbulos rojos de control.

Ejemplo 7: Lesión e inflamación de órganos vitales

Los animales son analizados para detectar lesiones orgánicas e inflamación después de experimentar un shock hemorrágico y reanimación. Los niveles elevados de enzimas hepáticas significan alguna forma de daño o lesión hepática. Se analizaron los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) para determinar el daño hepático. La reanimación con glóbulos rojos OR y OCR previamente almacenados durante una semana (Figura 9A y Figura 10A) y tres semanas (Figura 9B y Figura 10B) redujo los niveles de AST y ALT en comparación con los glóbulos rojos de control almacenados durante el mismo periodo de tiempo. Se analizaron los niveles de creatinina sérica y nitrógeno ureico en sangre (BUN) para determinar la función renal. Los glóbulos rojos OR y OCR almacenados durante una semana redujeron los niveles de creatinina sérica en más de un 30% en comparación con los glóbulos rojos de control (Figura 11A). Después de tres semanas de almacenamiento, los niveles de creatinina sérica de los animales tratados con glóbulos rojos de control, OR y OCR se superponen (Figura 11B). Los niveles de BUN disminuyeron en más de un 30% en los animales tratados con glóbulos rojos OCR almacenados durante una semana en comparación con el control (Figura 12A). Los niveles de BUN también disminuyeron en más de un 30% en los animales tratados con glóbulos rojos OR almacenados durante tres semanas en comparación con el control (Figura 12B). En general, la función de los órganos vitales se preservó con los glóbulos rojos OR y OCR en comparación con los glóbulos rojos de control.

El hígado, el bazo y los pulmones se resecan de los animales al finalizar los estudios *in vivo* y se analizan en busca de varios factores inflamatorios, incluidos CXCL1, lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos urinaria (u-NGAL), IL-6 y neutrófilos. CXCL1 se reduce en los animales tratados con glóbulos rojos OR y OCR almacenados durante una o tres semanas, en comparación con el control almacenado durante el mismo período de tiempo (Figura 13A, B, Figura 14A, B, y Figura 15A, B). Como se muestra en las Figuras 16A y B, la u-NGAL se reduce en los riñones de los animales tratados con glóbulos rojos OR u OCR, almacenados durante una o tres semanas, en comparación con los glóbulos rojos de control almacenados durante un periodo de tiempo equivalente (Figura 16). Como se muestra en las Figuras 17 y 18, el porcentaje de pulmones resecados de los animales con neutrófilos CD45+ y el nivel de IL-6 se reducen significativamente en los glóbulos rojos OR y OCR en comparación con los glóbulos rojos de control almacenados durante el mismo periodo de tiempo. Estos resultados muestran que la lesión de órganos y la inflamación disminuyen en los animales tratados con glóbulos rojos OR y OCR en comparación con los animales tratados con glóbulos rojos de control.

REIVINDICACIONES

1. Sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso en el tratamiento de la presión arterial media baja en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que comprende la administración de sangre almacenada reducida en oxígeno a dicho sujeto,
teniendo dicha sangre reducida en oxígeno una saturación inicial de oxígeno del 20% o menos y mantenida a una saturación de oxígeno del 20% o menos durante un período de almacenamiento.

2. La sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la reivindicación 1, en la que dicha presión arterial media en dicho sujeto que necesita dicho tratamiento se incrementa en relación con un paciente que recibe sangre almacenada de forma convencional después de dicha administración.

3. La sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la reivindicación 1, en la que dicha presión arterial media baja es el resultado de un traumatismo hemorrágico seleccionado opcionalmente del grupo que consiste en cirugía, herida penetrante, traumatismo por objeto contundente, lesión debida a una caída y lesión debida a un accidente de tráfico.

4. La sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la reivindicación 1, en la que dicho aumento de la presión arterial media en dicho sujeto que necesita dicho tratamiento es a un ritmo más rápido que el ritmo de aumento de la presión arterial media en un sujeto que no recibe dicha sangre almacenada reducida en oxígeno.

5. La sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la reivindicación 1, en la que dicha presión arterial media en dicho sujeto que necesita dicho tratamiento se incrementa en al menos un 20% después de dicha administración, en relación con la presión arterial media de un paciente transfundido con sangre almacenada convencionalmente.

6. La sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la reivindicación 5, en la que dicha presión arterial media en dicho sujeto permanece en dicho aumento de al menos un 20% durante al menos 1 hora después de dicha administración.

7. La sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la reivindicación 1, en la que dicho tratamiento reduce el riesgo de lesión hepática en dicho sujeto que necesita dicho tratamiento.

8. La sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la reivindicación 1, en la que dicho tratamiento reduce el riesgo de insuficiencia renal en dicho sujeto que necesita dicho tratamiento.

9. La sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, 7 y 8, en la que dicho sujeto que necesita dicho tratamiento tiene niveles mejorados seleccionados de lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL), creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre (BUN) o una combinación de los mismos después de dicha administración.

10. La sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la reivindicación 1, en la que dicha administración reduce el riesgo de lesión pulmonar en dicho sujeto que necesita dicho tratamiento.

11. La sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, 7 y 8 a 10, en la que dicho sujeto que necesita dicho tratamiento tiene niveles aumentados de una o más enzimas hepáticas seleccionadas del grupo que consiste en aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT), o una combinación de las mismas.

12. La sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, 7 y 8 a 10, en la que dicho sujeto que necesita dicho tratamiento tiene niveles aumentados de uno o más factores inflamatorios seleccionados del grupo que consiste en CXCL1, lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos en orina (u-NGAL), interleucina-6 (IL-6) y neutrófilos.

13. La sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, 7, 8 a 10 y 11 a 12, en la que dicha sangre almacenada reducida en oxígeno está también reducida en dióxido de carbono.

14. La sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según la reivindicación 11, en la que dicho nivel aumentado de AST o ALT se reduce en al menos un 5% en relación con un paciente que recibe sangre almacenada de forma convencional.

15. La sangre almacenada reducida en oxígeno para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, 7, 8 a 10 y 11 a 14, en la que dicha presión arterial media se incrementa hasta un rango normal después de dicha administración.

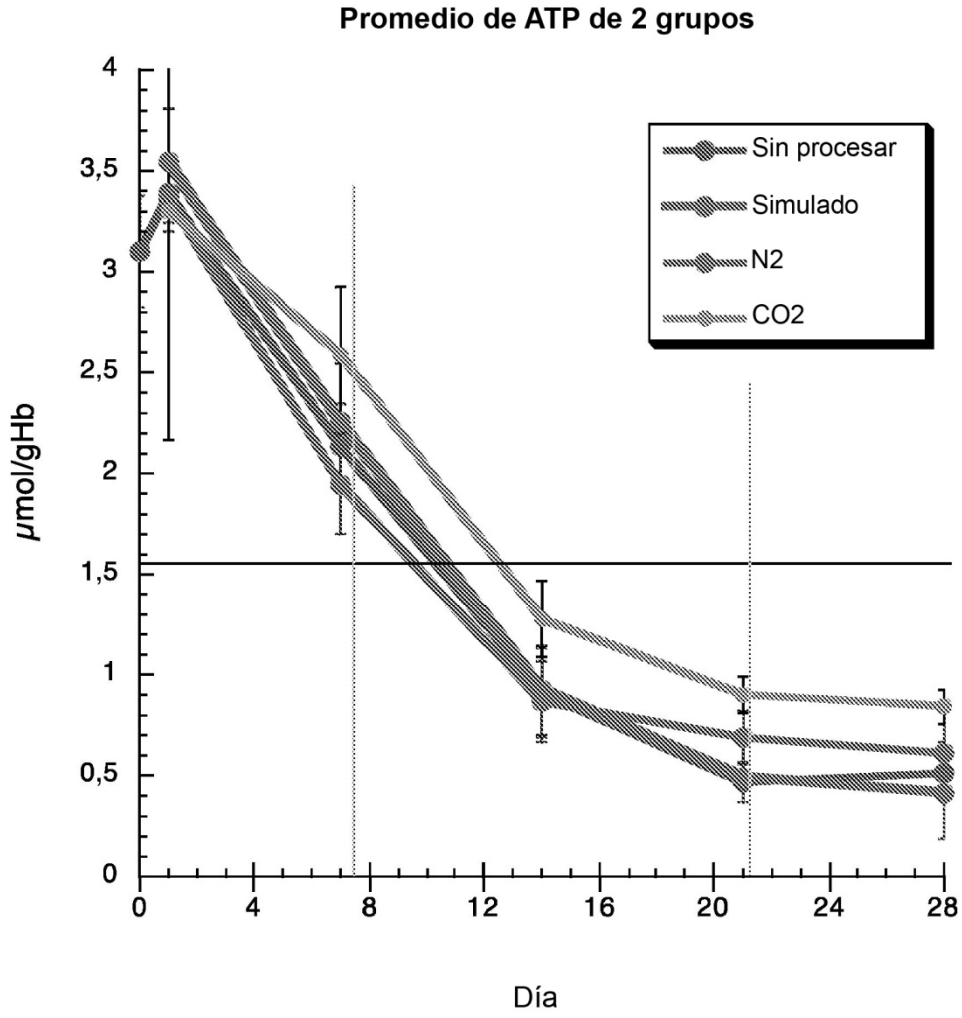
Promedio de ATP de 2 grupos
Sin procesar
Simulado
N2
CO2
µmol/gHb
4
3,5
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
0
4
8
12
16
20
24
28
Día

FIGURA 1

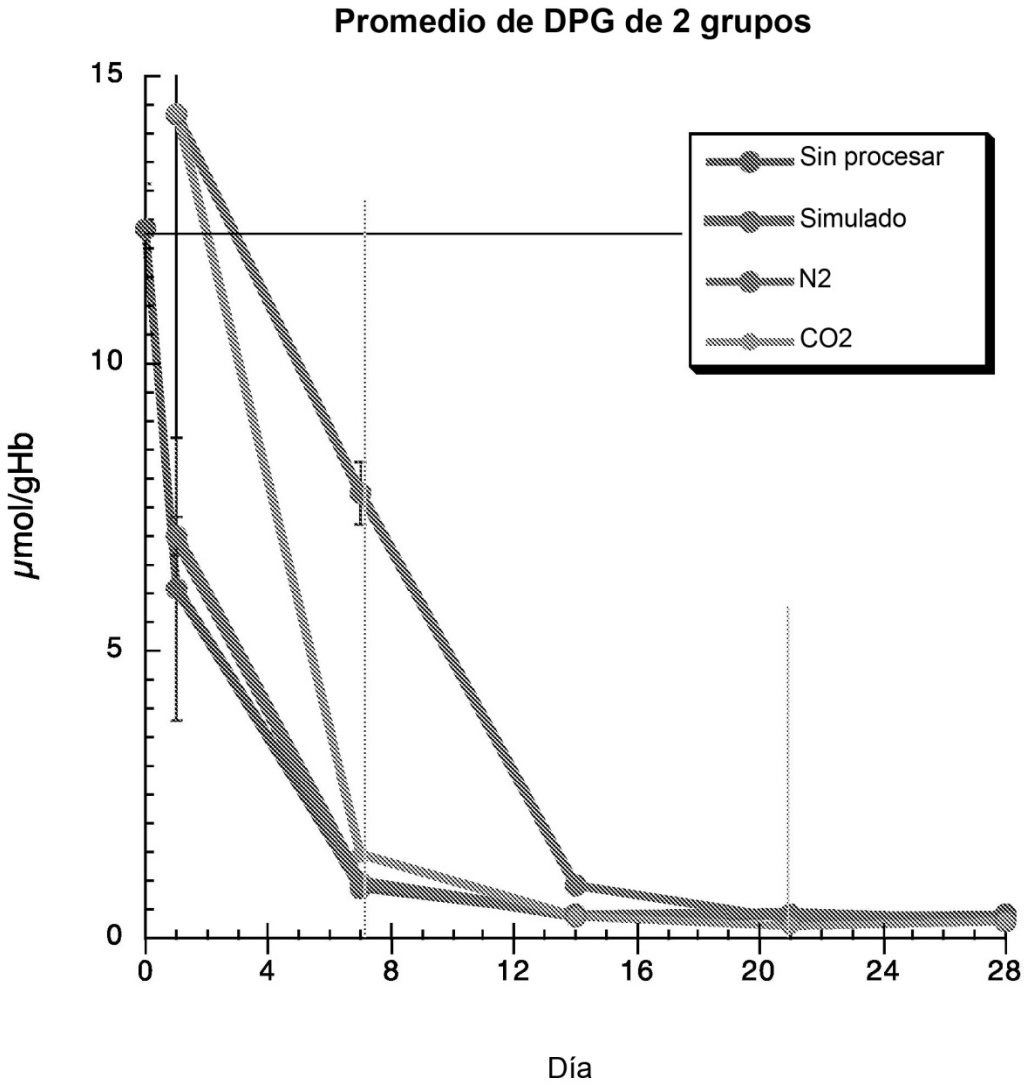
Promedio de DPG de 2 grupos
Sin procesar
Simulado
N2
CO2
µmol/gHb
15
10
5
0
0
4
8
12
16
20
24
28
Día

FIGURA 2

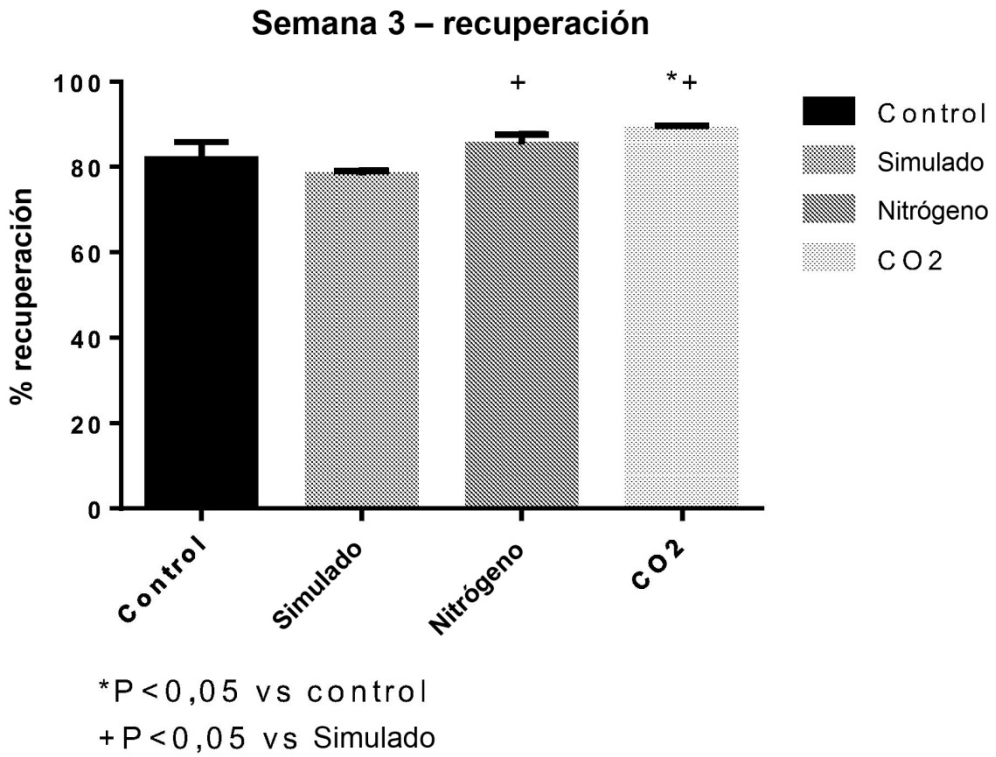
Semana 3 – recuperación
% recuperación
100
80
60
40
20
0
+
*+
Control
Simulado
Nitrógeno
CO2
Control
Simulado
Nitrógeno
CO2
*P<0,05 vs control
+P<0,05 vs Simulado

FIGURA 3

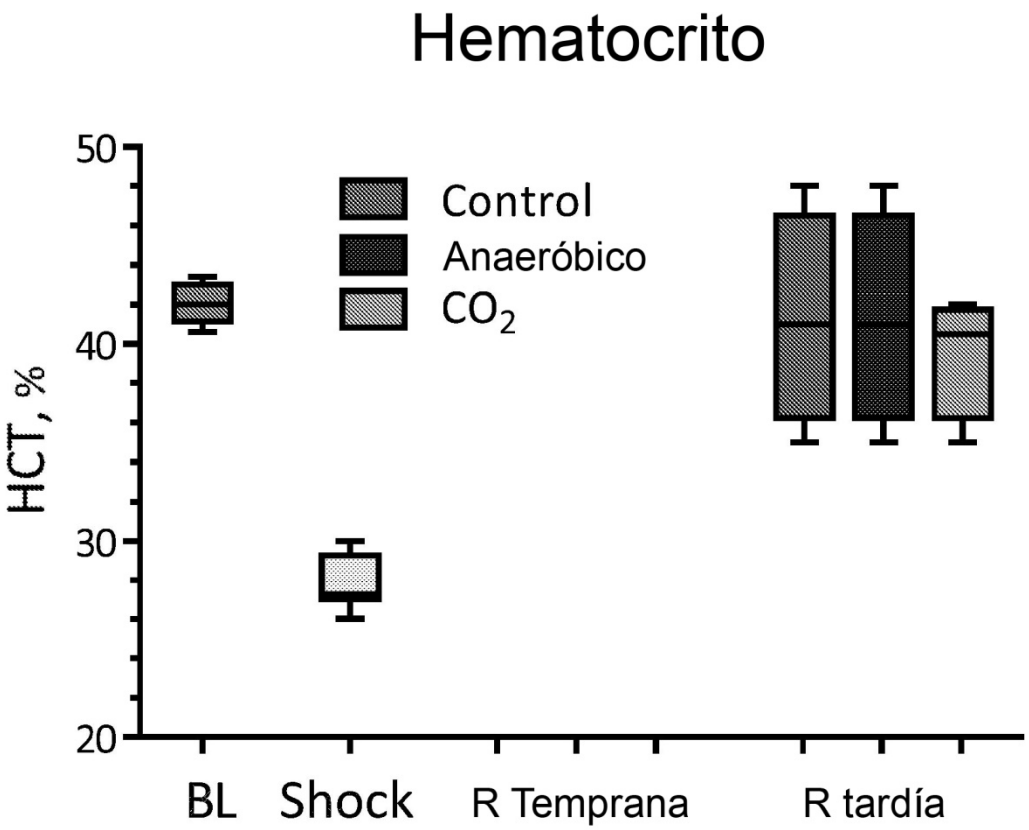
Hematocrito
50
40
30
20
HCT, %
Control
Anaeróbico
CO_2
BL
Shock
R Temprana
R tardía

FIGURA 4A

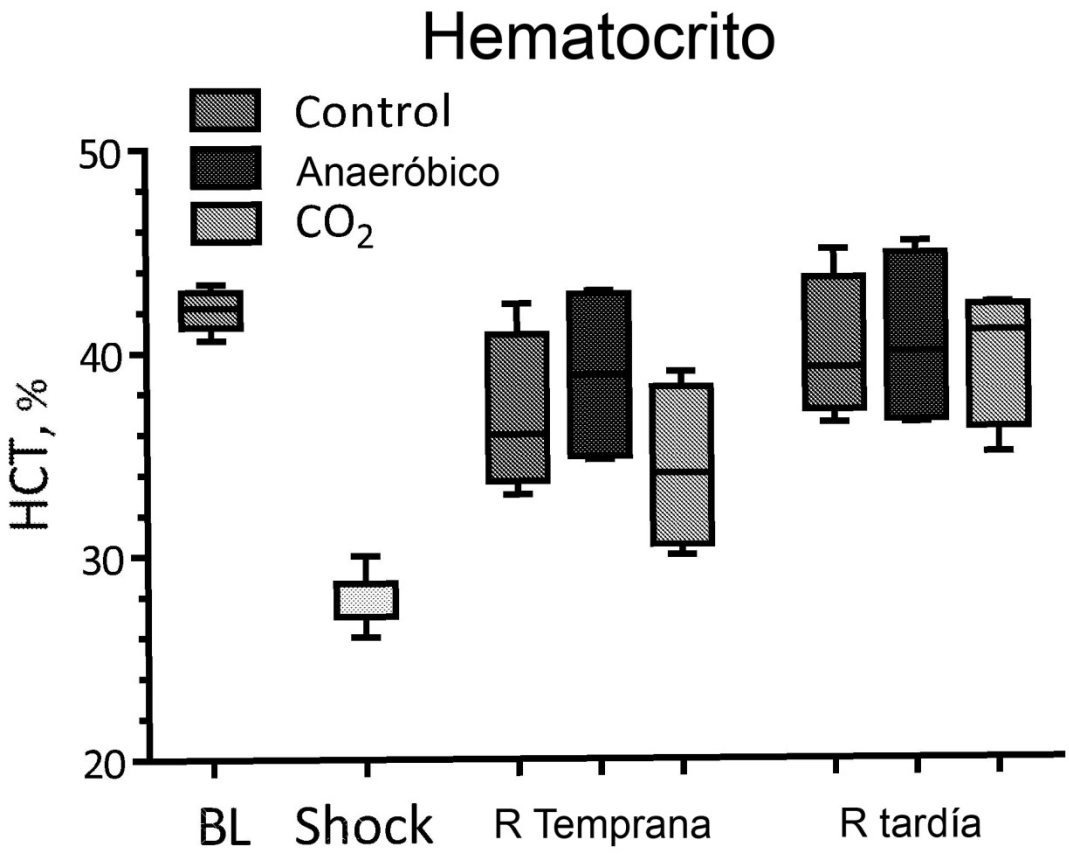
Hematocrito
Control
Anaeróbico
CO_2
HCT, %
50
40
30
20
BL
Shock
R Temprana
R tardía

FIGURA 4B

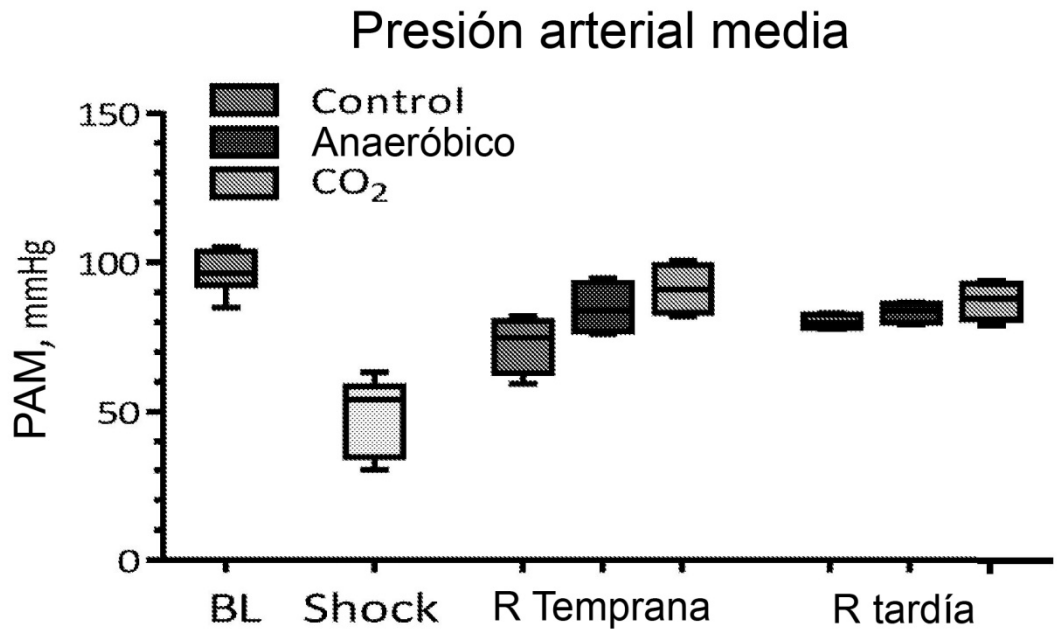

FIGURA 5A

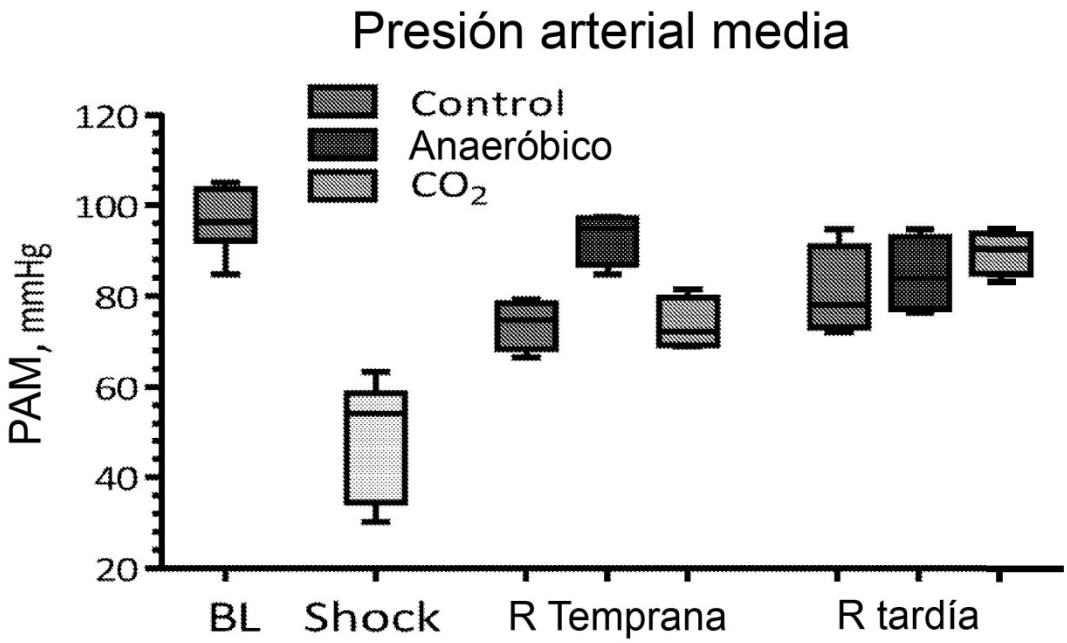

FIGURA 5B

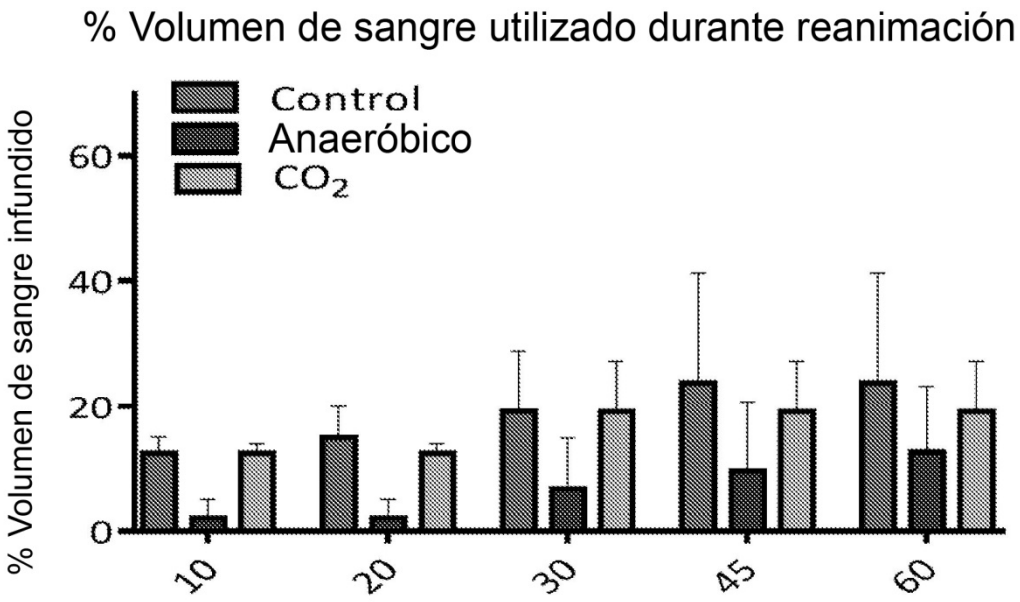

FIGURA 6A

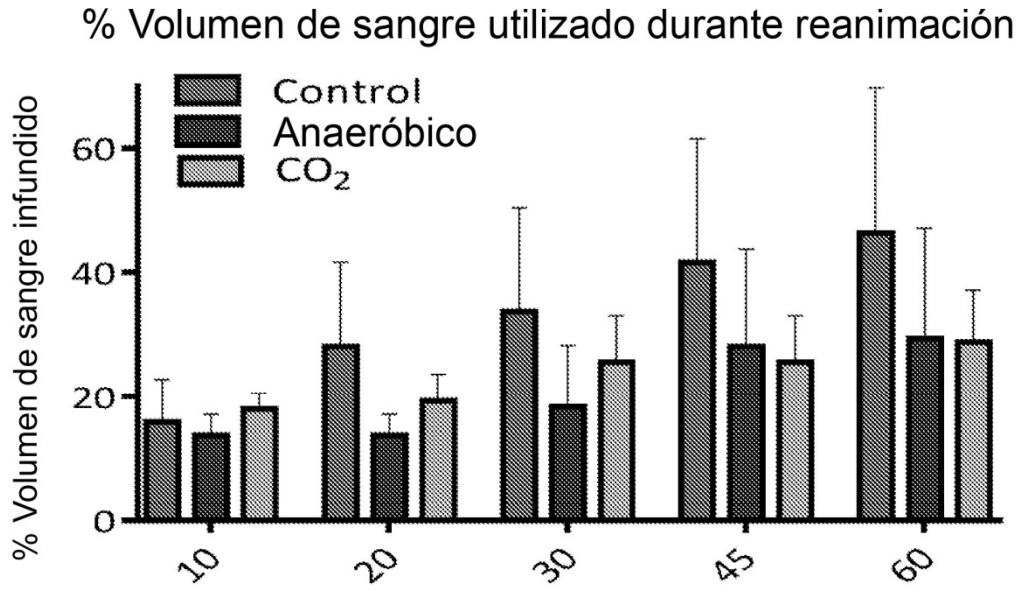

FIGURA 6B

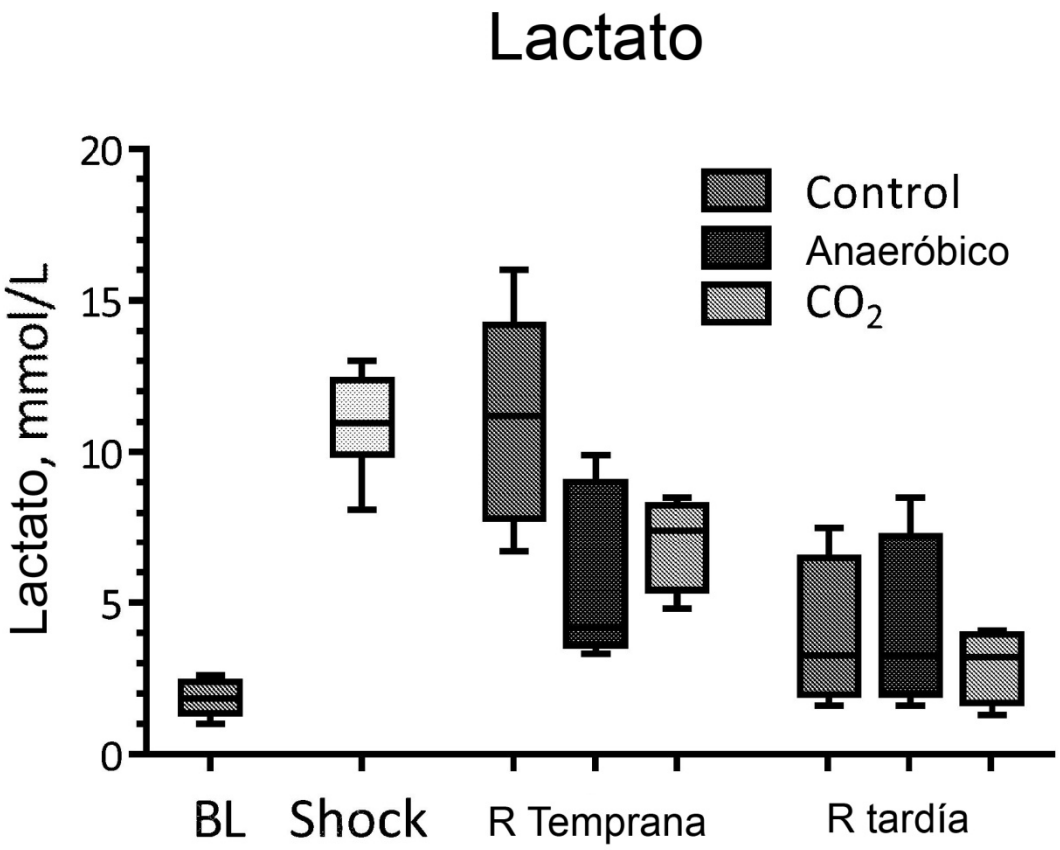
Lactato
Lactato, mmol/L
20
15
10
5
0
Control
Anaeróbico
CO_2
BL
Shock
R Temprana
R tardía

FIGURA 7A

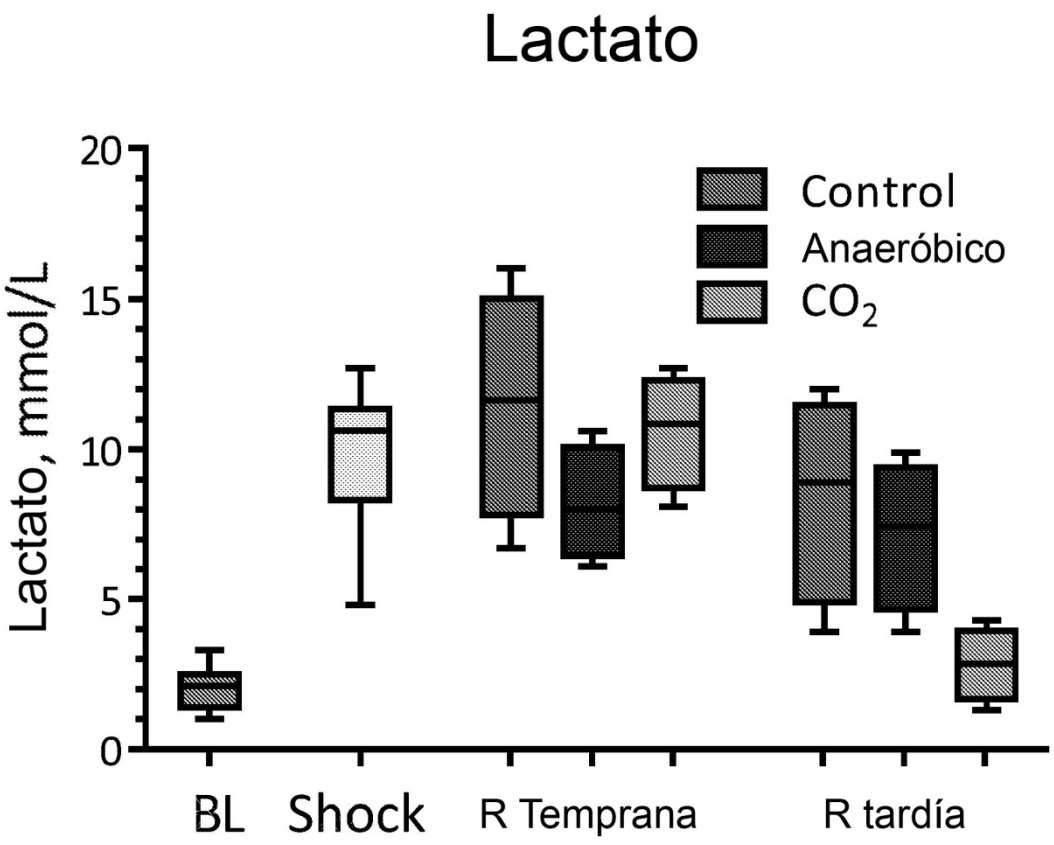
Lactato
Lactato, mmol/L
20
15
10
5
0
Control
Anaeróbico
CO_2
BL
Shock
R Temprana
R tardía

FIGURA 7B

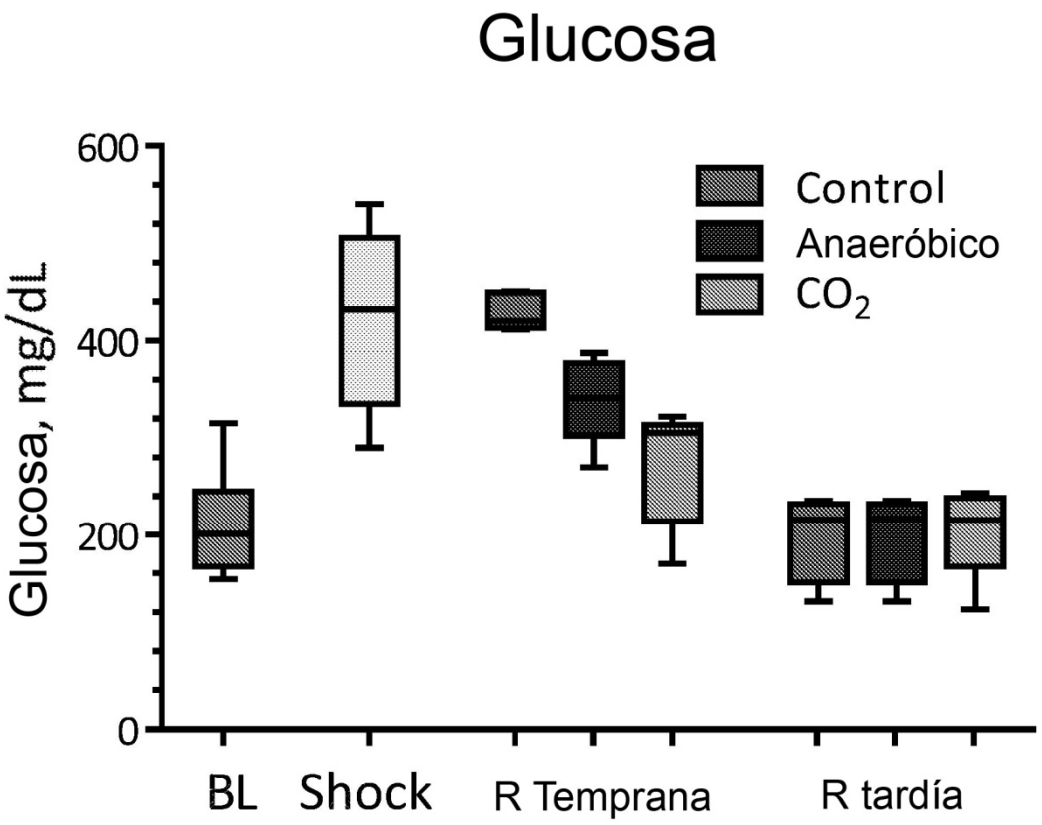
Glucosa
Glucosa, mg/dL
600
400
200
0
Control
Anaeróbico
CO_2
BL
Shock
R Temprana
R tardía

FIGURA 8A

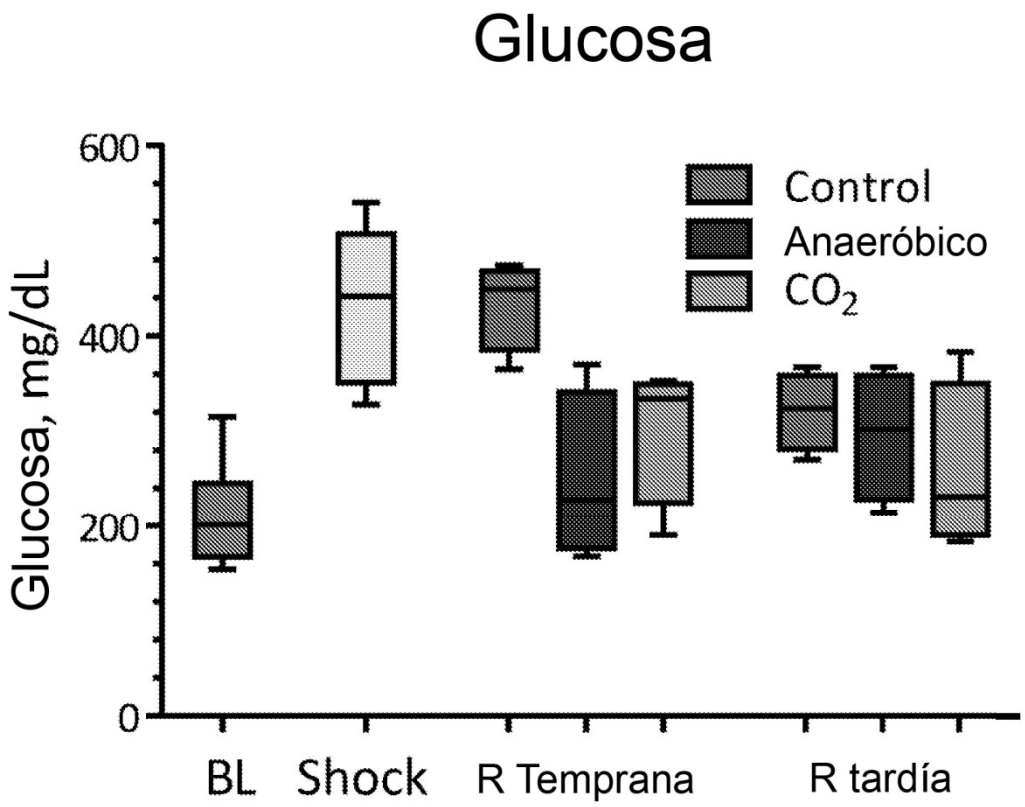
Glucosa
Glucosa, mg/dL
600
400
200
0
Control
Anaeróbico
CO_2
BL
Shock
R Temprana
R tardía

FIGURA 8B

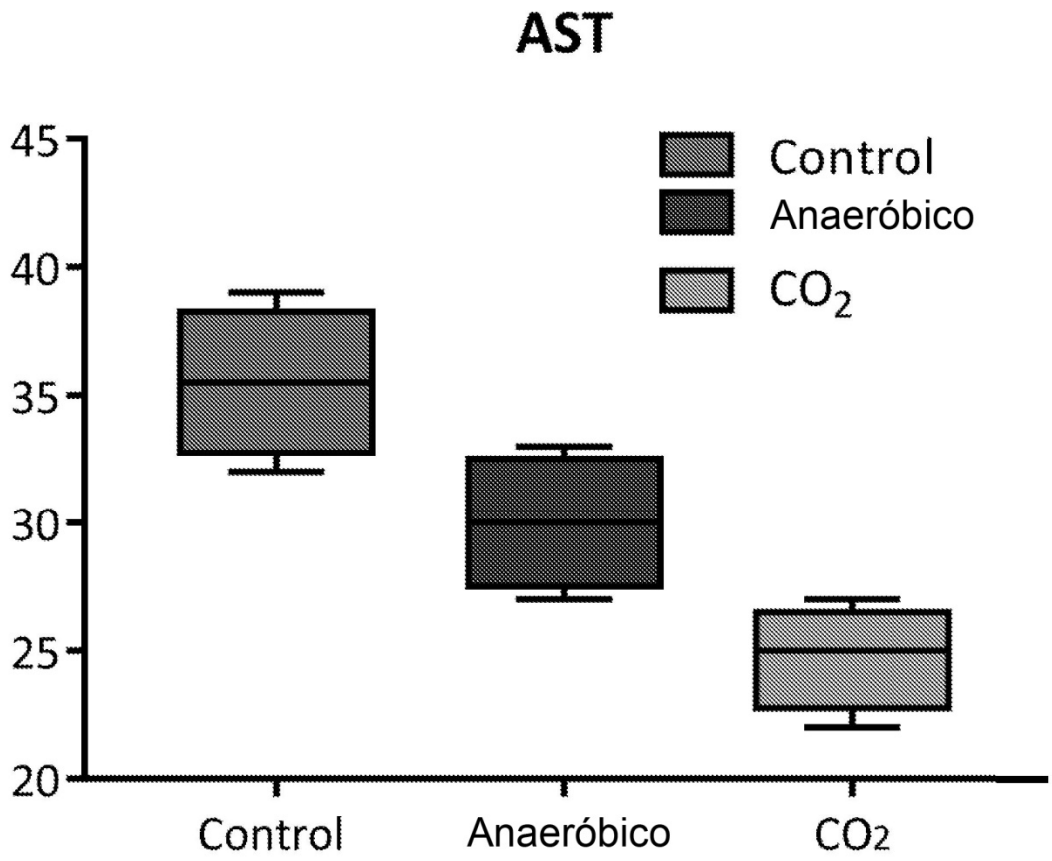
AST
45
40
35
30
25
20
Control
Anaeróbico
CO_2
Control
Anaeróbico
CO_2

FIGURA 9A

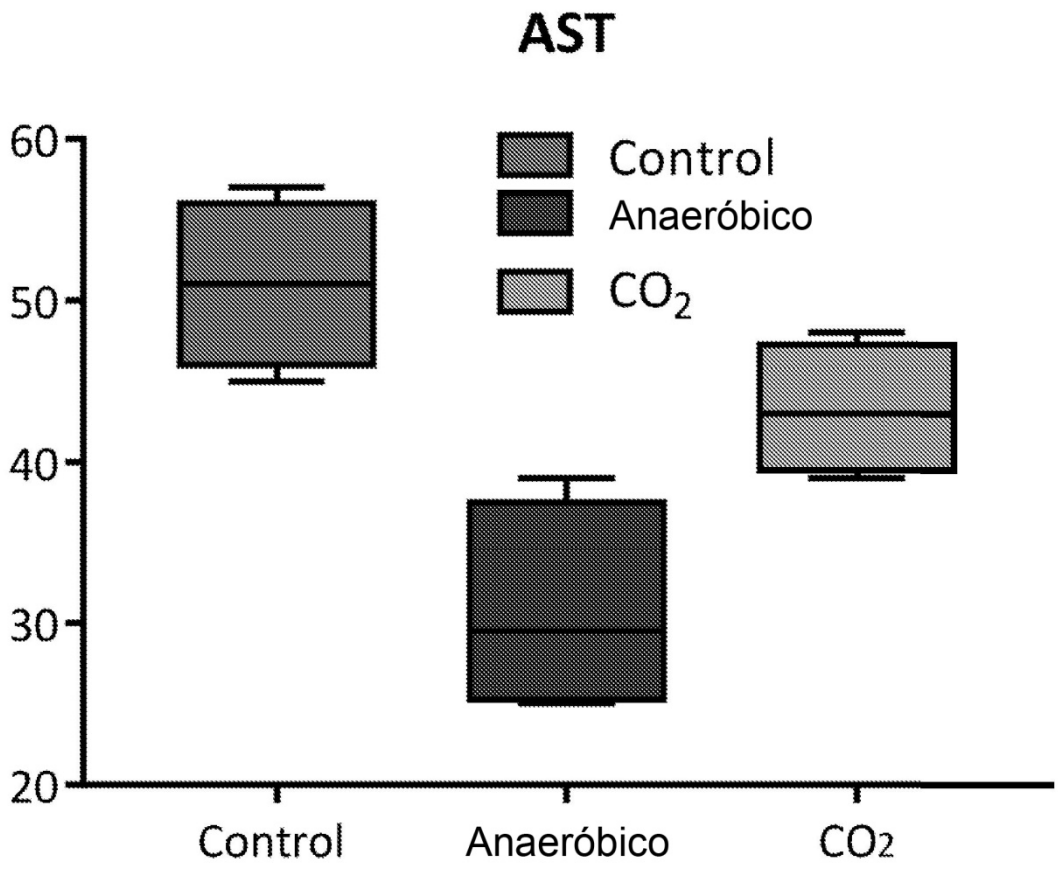
AST
60
50
40
30
20
Control
Anaeróbico
CO_2
Control
Anaeróbico
CO_2

FIGURA 9B

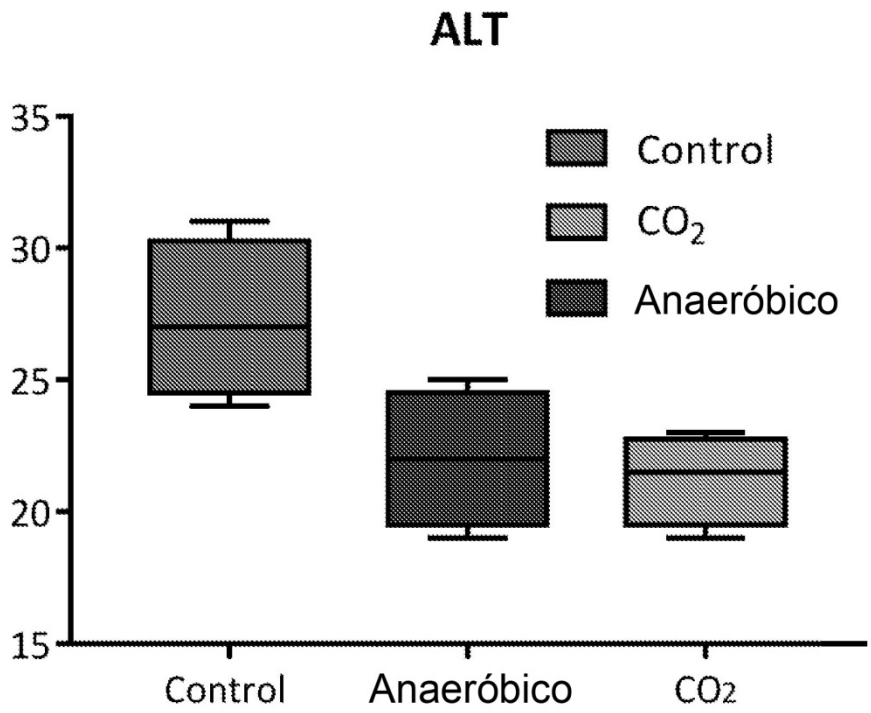
ALT
35
30
25
20
15
Control
CO_2
Anaeróbico
Control
Anaeróbico
CO2

FIGURA 10A

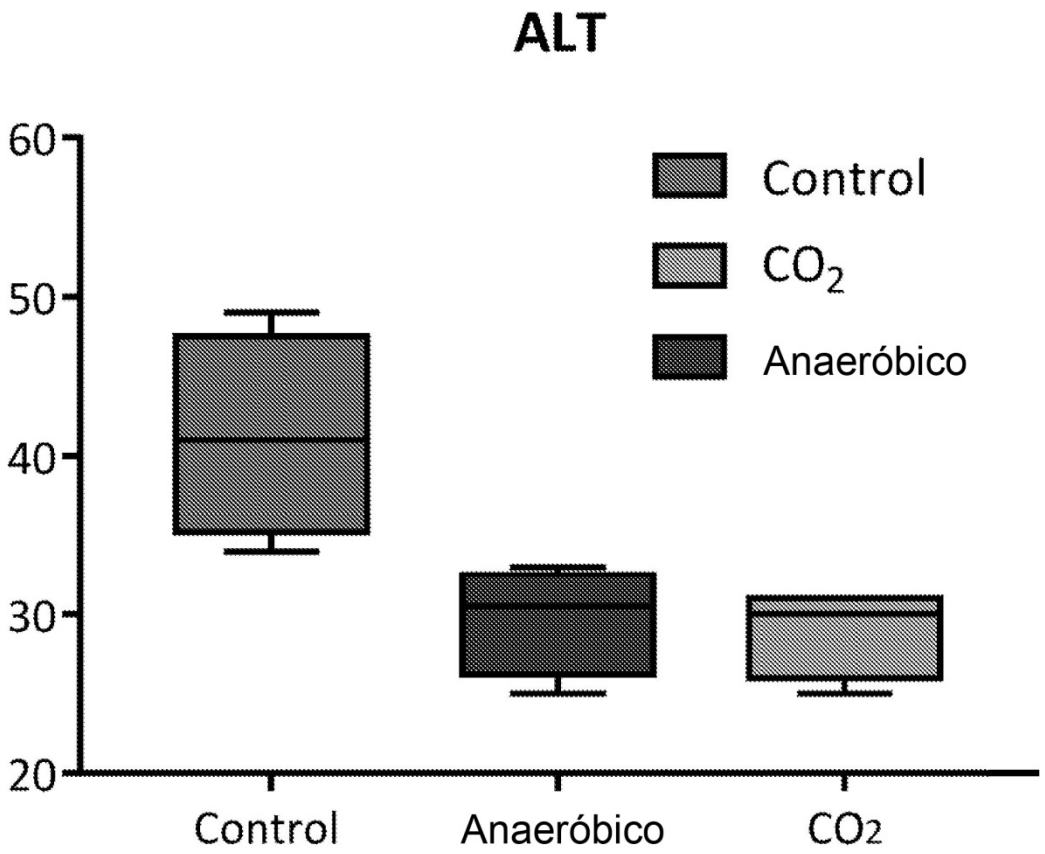
ALT
60
50
40
30
20
Control
CO_2
Anaeróbico
Control
Anaeróbico
CO_2

FIGURA 10B

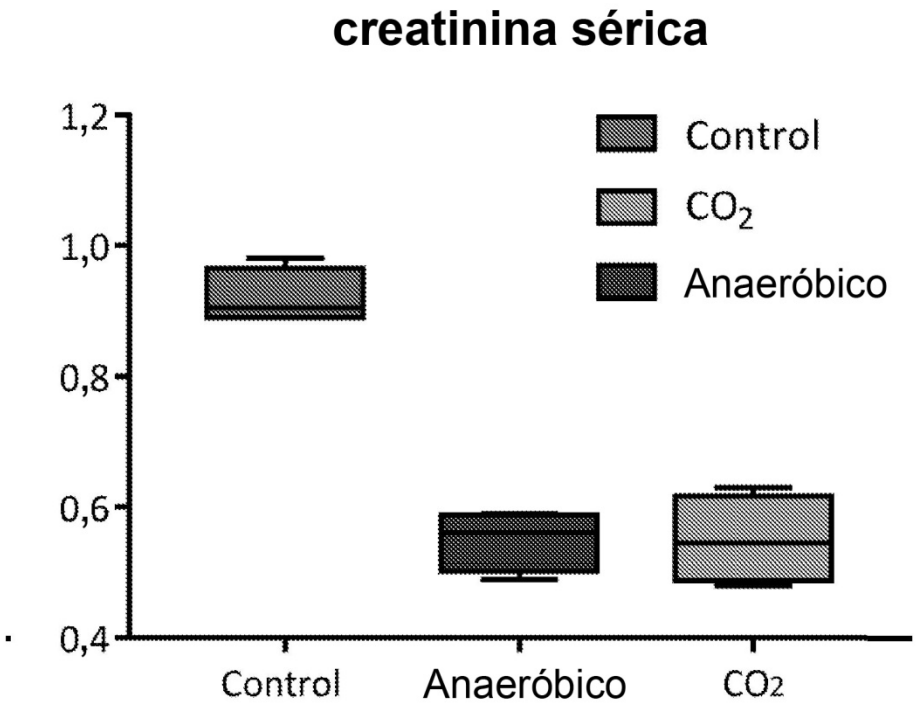
creatinina sérica
1,2
1,0
0,8
0,6
0,4
Control
CO_2
Anaeróbico
Control
Anaeróbico
CO2

FIGURA 11A

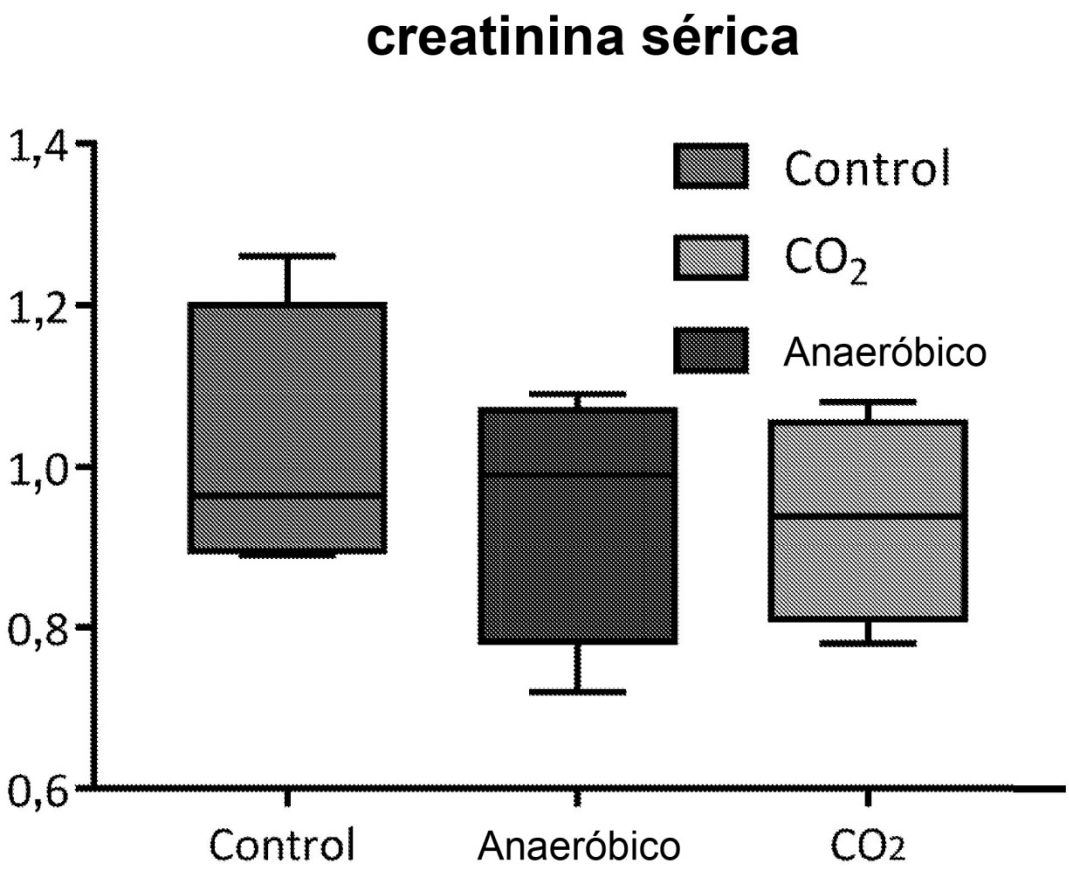
creatinina sérica
1,4
1,2
1,0
0,8
0,6
Control
CO_2
Anaeróbico
Control
Anaeróbico
CO2

FIGURA 11B

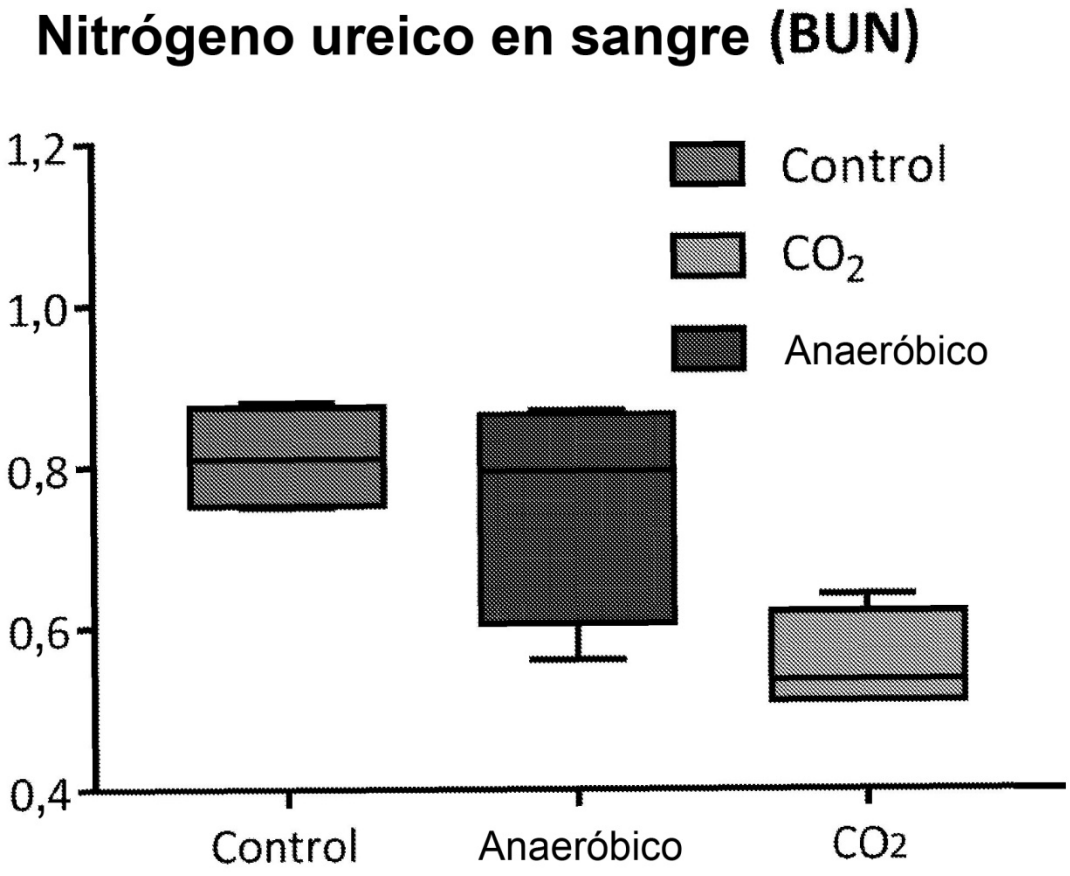
Nitrógeno ureico en sangre (BUN)
1,2
1,0
0,8
0,6
0,4
Control
CO_2
Anaeróbico
Control
Anaeróbico
CO2

FIGURA 12A

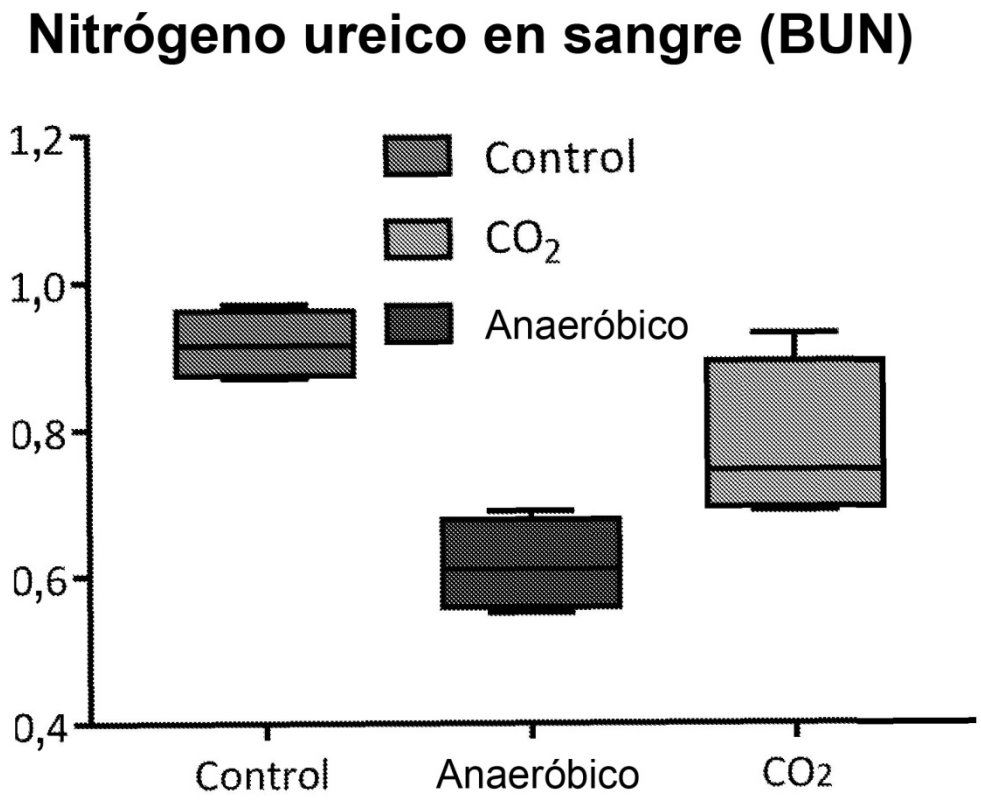
Nitrógeno ureico en sangre (BUN)
1,2
1,0
0,8
0,6
0,4
Control
CO_2
Anaeróbico
Control
Anaeróbico
CO_2

FIGURA 12B

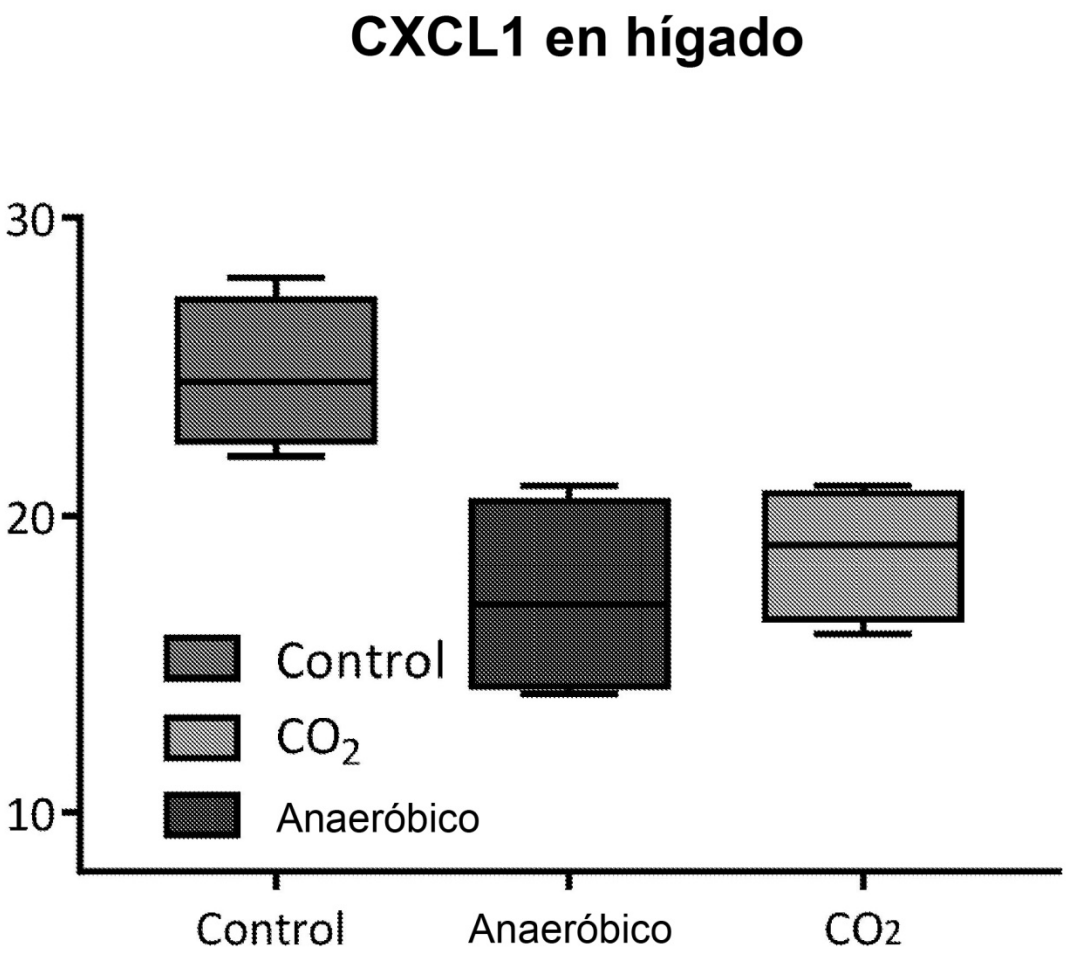
CXCL1 en hígado
30
20
10
Control
CO2
Anaeróbico
Control
Anaeróbico
CO2

FIGURA 13A

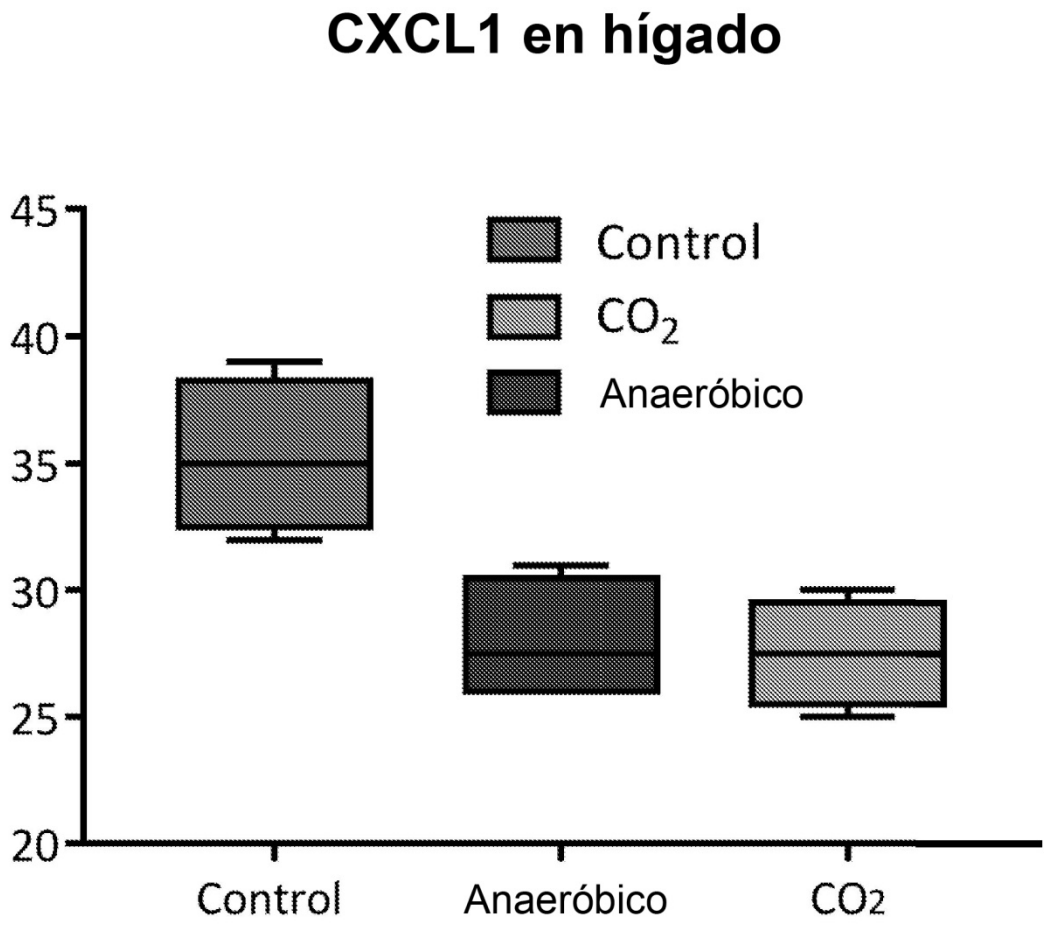
CXCL1 en hígado
45
40
35
30
25
20
Control
CO_2
Anaeróbico
Control
Anaeróbico
CO_2

FIGURA 13B

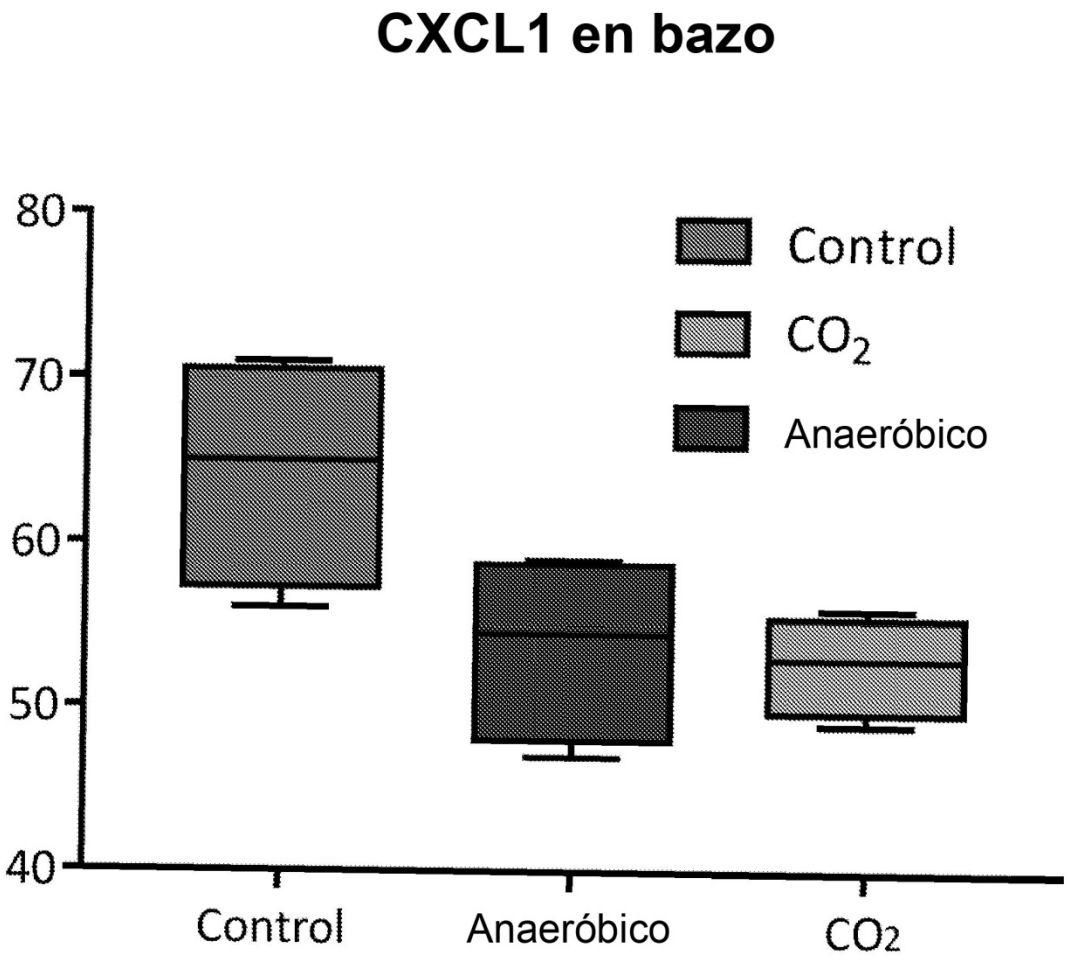
CXCL1 en bazo
80
70
60
50
40
Control
CO_2
Anaeróbico
Control
Anaeróbico
CO_2

FIGURA 14A

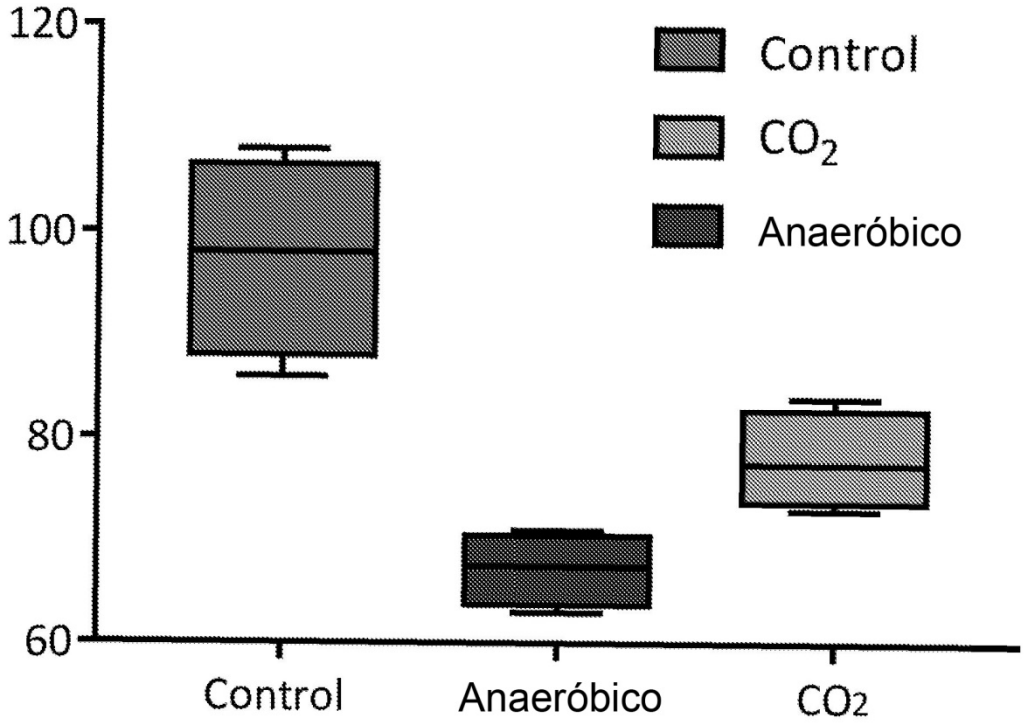
CXCL1 en bazo
120
100
80
60
Control
CO_2
Anaeróbico
Control
Anaeróbico
CO_2

FIGURA 14B

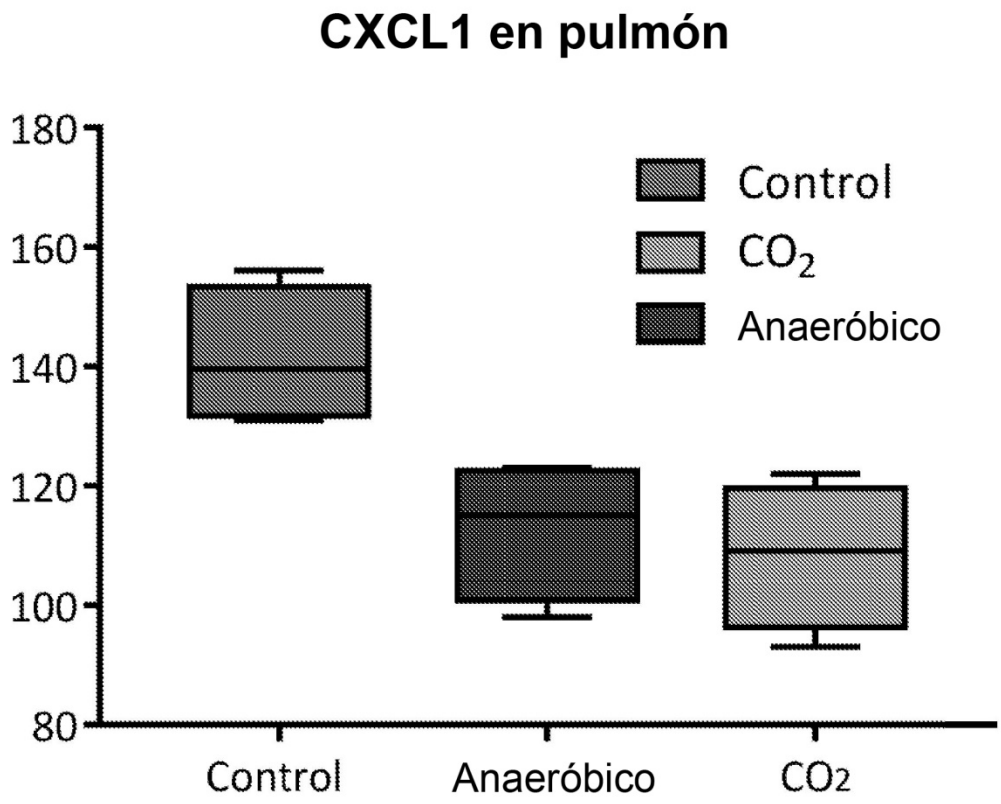
CXCL1 en pulmón
180
160
140
120
100
80
Control
CO_2
Anaeróbico
Control
Anaeróbico
CO2

FIGURA 15A

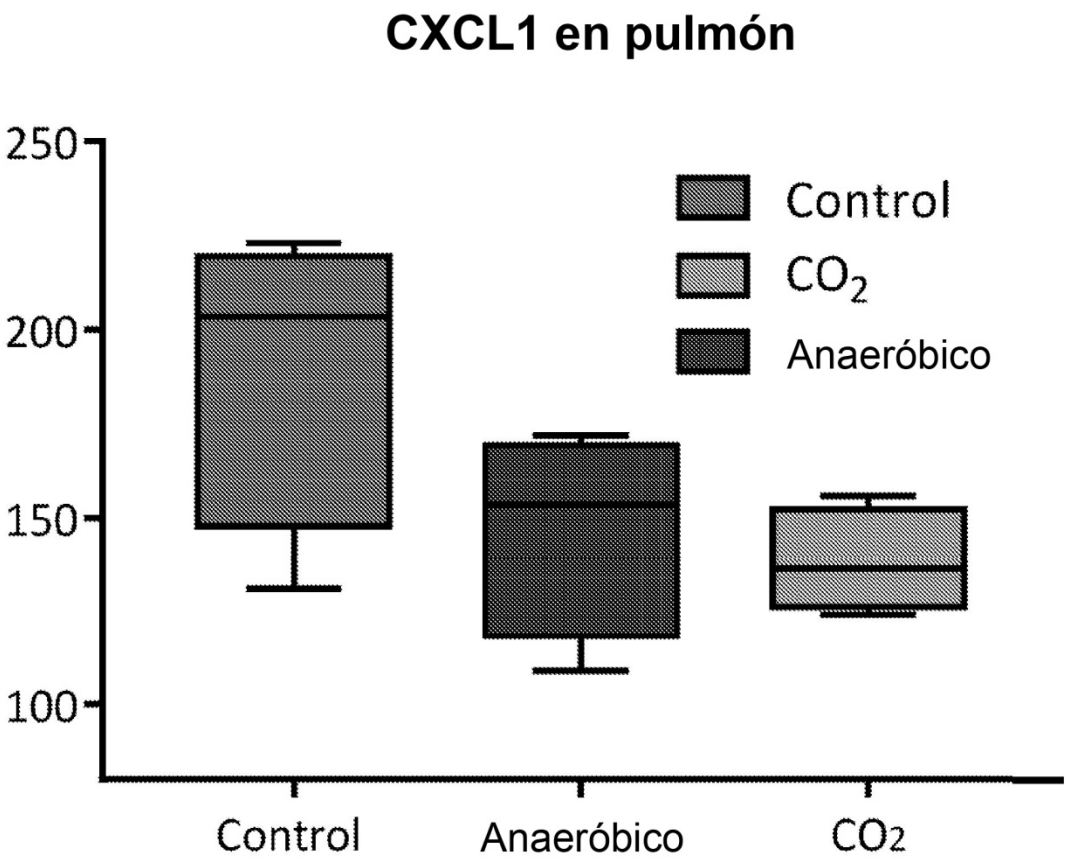
CXCL1 en pulmón
250
200
150
100
Control
CO_2
Anaeróbico
Control
Anaeróbico
CO_2

FIGURA 15B

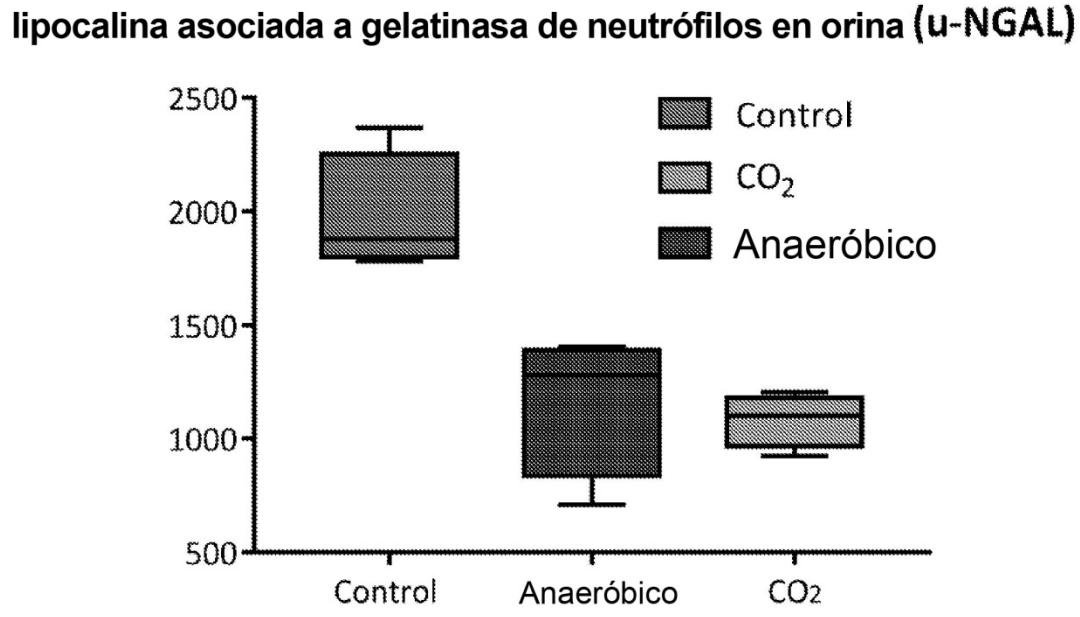

FIGURA 16A

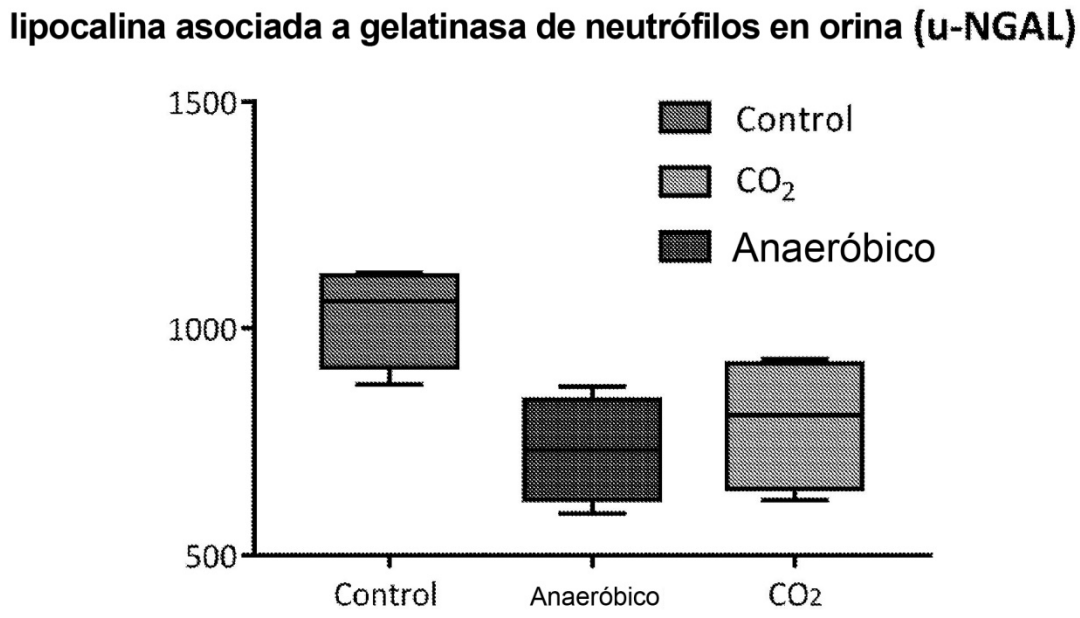

FIGURA 16B

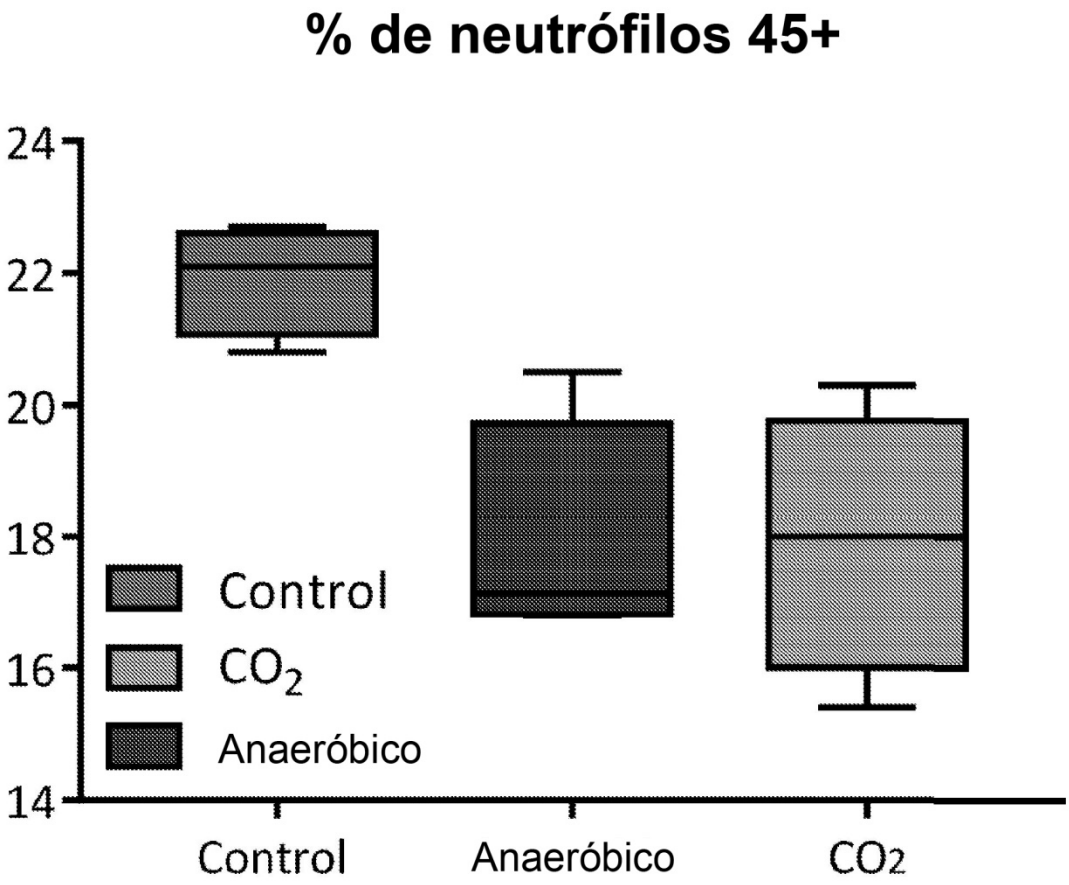
% de neutrófilos 45+
24
22
20
18
16
14
Control
CO2
Anaeróbico
Control
Anaeróbico
CO2

FIGURA 17A

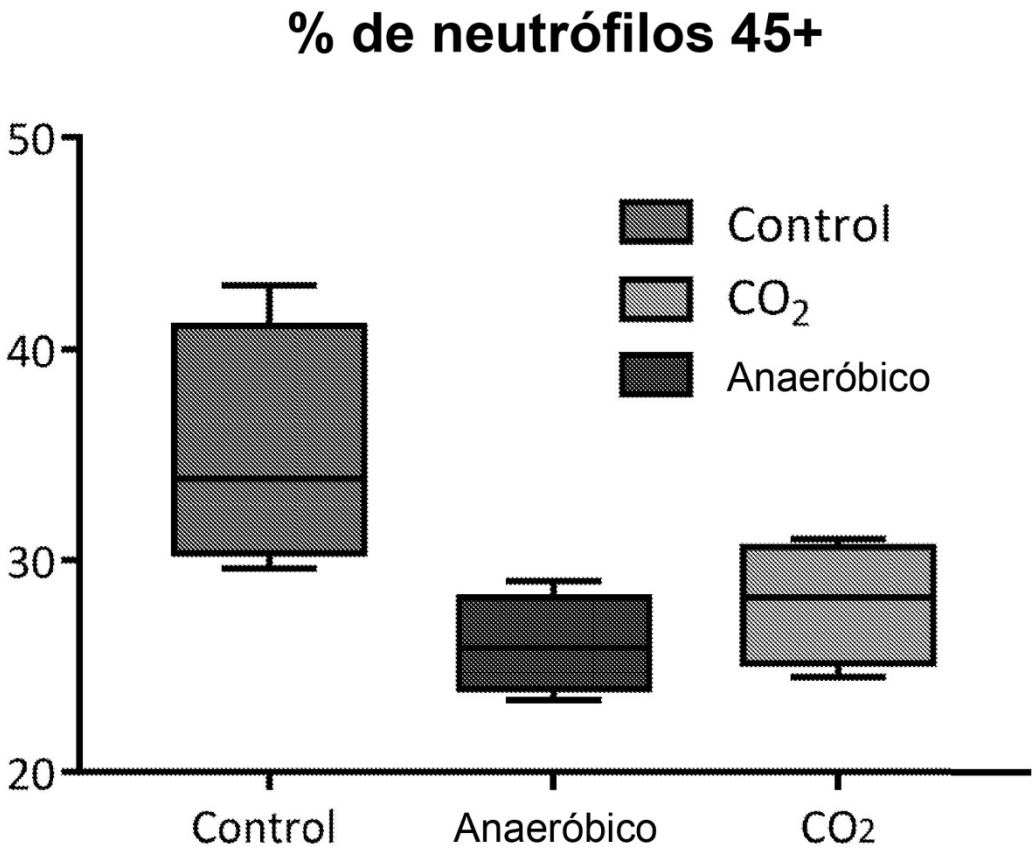
% de neutrófilos 45+
50
40
30
20
Control
CO_2
Anaeróbico
Control
Anaeróbico
CO_2

FIGURA 17B

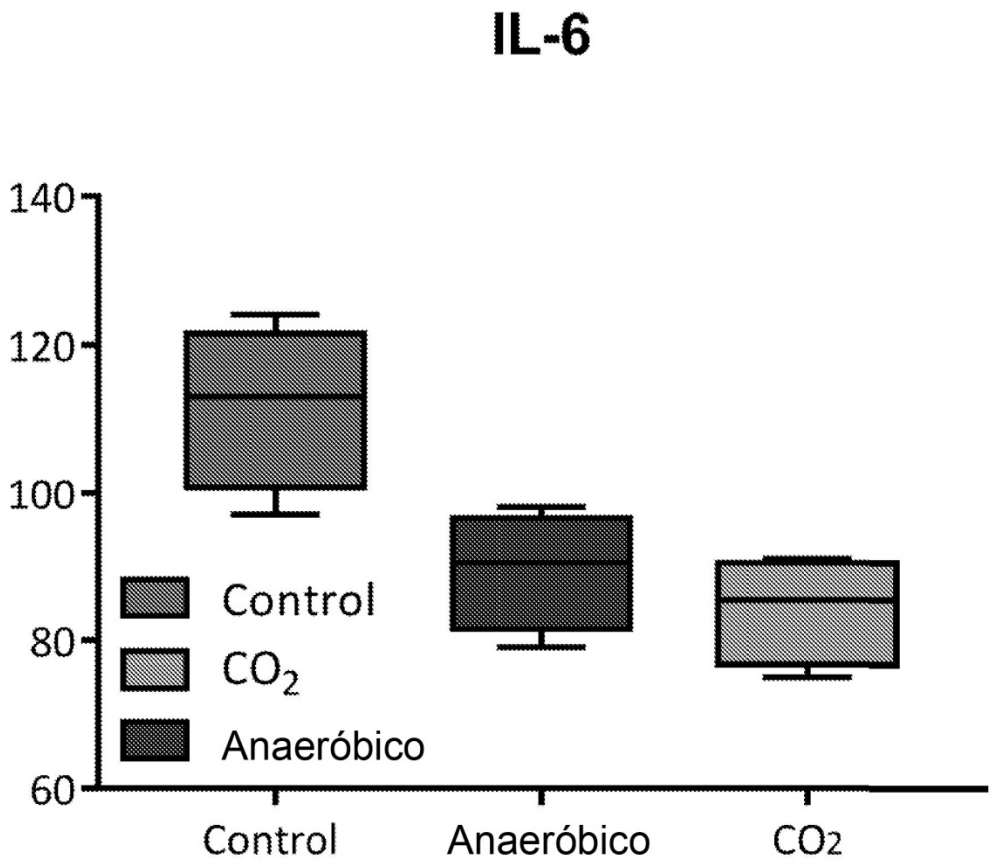
IL-6
140
120
100
80
60
Control
CO2
Anaeróbico
Control
Anaeróbico
CO2

FIGURA 18A

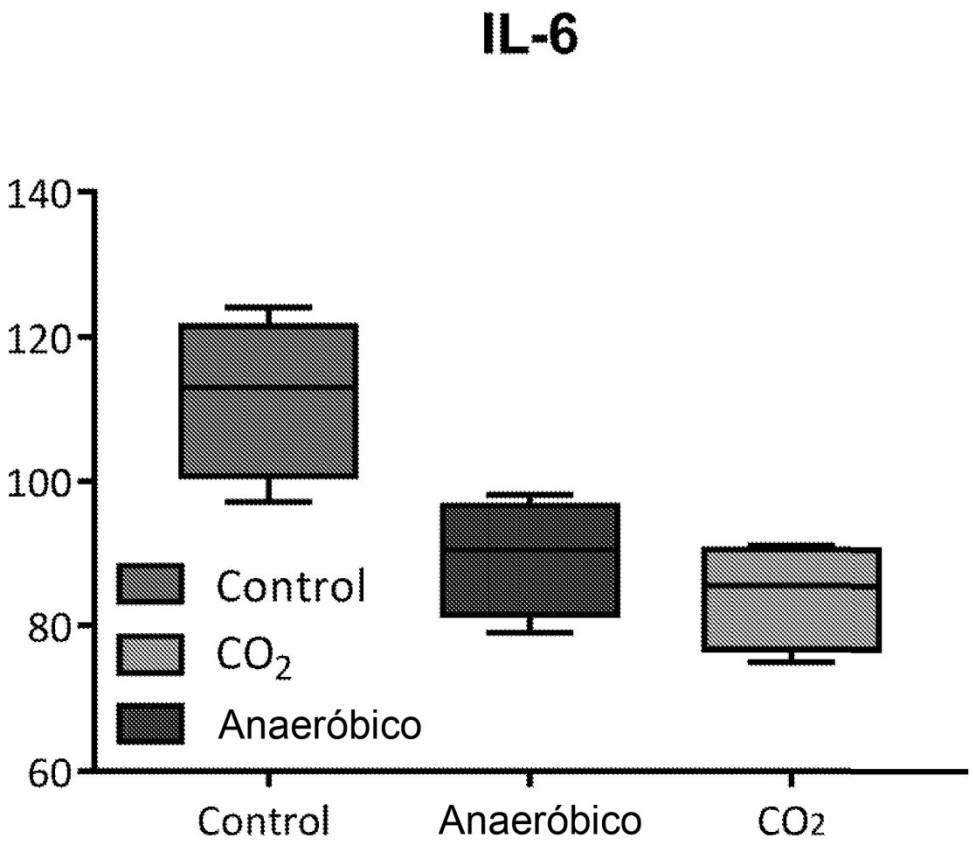
IL-6
140
120
100
80
60
Control
CO2
Anaeróbico
Control
Anaeróbico
CO2

FIGURA 18B