

Mouriz Fernández, Lorena*; Iglesias Fernández, Miriam; Domínguez Carrera, José Manuel***; García Torremocha, María del Socorro**

* Servicio de Anestesia

** Servicio de Hematología

*** Servicio de Cirugía

La hemorragia grave como causa de muerte suele producirse en las primeras 24 horas; y es potencialmente evitable. Habitualmente está causada por lesión vascular y coagulopatía. Un tercio de los pacientes con transfusión masiva muere y dos tercios de ellos lo hacen en las primeras 6 horas. La predicción de la necesidad de transfusión masiva, en combinación con un agresivo manejo tiene un potencial significativo para reducir la muerte. Las causas más comunes de una hemorragia masiva son:

Sangrado gastrointestinal	Hemorragia obstétrica
Aneurisma de aorta roto	Procedimientos quirúrgicos

Traumatismos: son la primera causa de muerte en el mundo en pacientes entre 5 y 44 años de edad; constituyendo el 10% de todas las muertes. El sangrado incontrolado contribuye al 30-40% de las muertes por traumatismo; y es la principal causa de muerte potencialmente evitable. Menos de un 5% de los pacientes traumáticos requieren una transfusión masiva.

DEFINICIONES:

Aunque no hay definiciones aceptadas de forma internacional; las más aceptadas son las siguientes:

Sangrado crítico: Hemorragia mayor que compromete la vida y precisa transfusión masiva; o Hemorragia de pequeña cuantía en un área crítica y que puede resultar en morbilidad o mortalidad

Hemorragia masiva: pérdida de una volemia (70 ml/kg) en 24 horas o media volemia en 3 horas.

Transfusión masiva: transfusión de > 10 concentrados de hematíes en 24h "reposición de una volemia en un periodo de 24 horas" "recambio del 50% de la volemia en un periodo de tres horas" "transfusión de cuatro o más CH durante 1 hora"

Coagulopatía precoz: aquella coagulopatía que existe a la llegada al Hospital, antes de que el paciente reciba ningún tratamiento

Reanimación del control de daños: rápida corrección de la hipotermia y acidosis, así como el tratamiento directo de la coagulopatía

CUADRO CLÍNICO:

Puede ser difícil reconocer los pacientes que van a necesitar una transfusión masiva; razón por la cual; **la hemorragia debe ser evaluada clínicamente, usando un sistema de gradación como el establecido por la American College of Surgeons (Grado 1C):**

	Clase I	Clase II	Clase III	Clase IV
Pérdida sanguínea (ml)	<750	750-1500	1500-2000	>2000
(% volumen sanguíneo)	<15	15-30	30-40	>40
Frecuencia cardíaca	<100	>100	>120	>140
Presión arterial	Normal	Normal	Disminuida	Disminuida
Tensión diferencial	Normal	Disminuida	Disminuida	Disminuida
Frecuencia respiratoria	14-20	20-30	30-40	>35
Diuresis (ml/h)	>30	20-30	5-15	Mínima
Estado mental	Ligera inquietud	Inquietud	Confusión	Confusión y obnubilación
Reposición de líquidos	Cristaloides	Cristaloides	Cristaloides y sangre	Cristaloides y sangre

Por lo tanto en la primera evaluación del paciente crítico hay que incluir:

Historia	Perfusión distal	Hemoglobina y hematocrito
Tensión arterial sistólica (TAS)	Estado mental	Coagulación
Frecuencia cardíaca	Frecuencia respiratoria	Estado ácido-base
Presión de pulso	Diuresis	Temperatura

DIAGNÓSTICO Y MONITORIZACIÓN DEL SANGRADO:

En cuanto al paciente que se presenta con shock hemorrágico sin foco de sangrado identificado hay que realizar una valoración inmediata, con el objetivo entre otros de **retrasar lo mínimo posible la entrada en quirófano** (grado 1A). Hay que examinar el tórax, abdomen y anillo pélvico. Además de la clínica en el examen primario se recomienda la radiografía de tórax, ecografía abdominal (FAST) o el lavado peritoneal diagnóstico. En centros seleccionados esto puede ser reemplazado por TAC.

En las guías Europeas del 2010 se incluyen algunas de las siguientes recomendaciones:

- **Realizar una Eco-FAST para detectar líquido libre en pacientes con sospecha de un trauma en el abdomen. (Grado 1B)** Técnica "Gold standard" para la identificación de la hemorragia interna en pacientes inestables. Debe incluir la revisión sistemática de los espacios perihepático, hepato-renal (Morinson), periesplénico, pélvico (Douglas) y pericárdico.
- **Los pacientes con líquido libre intraabdominal que presenten inestabilidad hemodinámica deberán ser sometidos a cirugía urgente. (Grado 1C)**
- **Pacientes hemodinámicamente estables con trauma torácico o tras sufrir un traumatismo de alta energía deberán ser sometidos a un "Whole-body MSCT" (Pan-TC o Body-TAC) (Grado 1B).**

En cuanto a las **pruebas de laboratorio** que hay que realizar se incluyen las siguientes:

- No se recomienda el uso del **Hematocrito** como marcador aislado de laboratorio, de la cuantía de sangrado. (Grado 1B). No obstante, valores continuamente en descenso del hematocrito pueden reflejar un sangrado continuo; sin olvidar que un paciente con sangrado significativo puede mantener los valores de hematocrito dentro de la normalidad.
- Se recomienda la medición del lactato sérico y déficit de bases como un test sensible para estimar y monitorizar la severidad del shock hemorrágico. (Grado 1B) El **lactato sérico** es un marcador indirecto del déficit de oxígeno, la hipoperfusión tisular. El **deficit de bases** da una estimación de la acidosis que se produce a causa de la mala perfusión. Estableciéndose 3 categorías:

Leve	-3 a -5 mEq/l
Moderado	-6 a -9 mEq/l
Severo	< -10 mEq/l

Que conllevan una correlación con la necesidad de transfusión en las primeras 24 horas, y el riesgo de fallo orgánico y muerte.

- Monitorización de la **coagulación**: international normalised ratio (INR); tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA); fibrinógeno y plaquetas. (Grado 1C). Además se recomienda el uso de tromboelastometría (Grado 2C).

RESUCITACIÓN DE CONTROL DE DAÑOS:

Aunque históricamente, se hacía énfasis en el uso de abundantes cristaloides para mantener una tensión normal hoy se recomienda **tensión sistólica de 80-100 mmHg hasta que pare el sangrado; en ausencia de lesión cerebral (grado 1C)**. El concepto de hipotensión permisiva (tensión arterial media (TAM) \geq 65 mmHg) trata de evitar los efectos adversos de la resucitación inicial mientras se mantiene un determinado nivel de perfusión tisular, que a pesar de ser inferior al normal, puede ser suficiente en cortos periodos de tiempo.

Los principales problemas causados por la resucitación agresiva son:

- edema, síndrome compartimental y lesión pulmonar aguda
- exacerbación de la anemia, trombocitopenia y coagulopatía
- aumento del sangrado.

Parece que los aumentos de tensión arterial son mejor tolerados si se hacen de forma más progresiva y con cierto retraso desde que se produce el daño.

La hipotensión permisiva sólo está contraindicada si existe lesión cerebral o espinal; porque una disminución de la perfusión tisular y por tanto de la oxigenación cerebral; puede dar lugar a lesión secundaria. También debe ser usado con cuidado en el caso de pacientes ancianos y en

aquellos que sufren hipertensión arterial.

En cuanto a los fluidos recomendados **el tratamiento inicial debe ser iniciado con cristaloides (grado 1B); también se pueden considerar las soluciones hipertónicas en el tratamiento inicial (grado 2B); se sugiere el uso de coloides sin los límites establecidos en los pacientes inestables (grado 2C)**. Sigue sin estar claro el tipo de solución que hay que usar en el paciente traumático; aunque había una serie de estudios que demostraban aumento de la mortalidad con los coloides, se ha publicado más recientemente un metaanálisis que demuestra que no hay diferencias en mortalidad. Si se usan coloides deben ser los nuevos coloides o gelatinas; ya que los dextrans presentan una peor relación riesgo:beneficio. En algunos estudios se ha demostrado un buen perfil de seguridad; así como mayor mejoría hemodinámica con el uso de salino hipertónico.

Se recomienda la aplicación de forma temprana de medidas para reducir la pérdida de calor así como otras de calentamiento activo para tratar de mantener la normotermia (grado 1C).

La hipotermia definida como temperatura (t^a) < 35 °C se asocia con:

acidosis	alteración de la función plaquetar
hipotensión	coagulopatía

Es un factor independiente de sangrado y muerte. Es importante tener en cuenta que la alteración de la coagulación sólo se demuestra cuando las pruebas de laboratorio se realizan en la t^a del paciente no a 37°C, como se realizan de rutina.

Las medidas que debemos tomar para evitarla son:

quitar la ropa húmeda	aumentar la t^a ambiente	manta térmica
cubrir al paciente	calentador de fluidos	medidas de calentamiento extracorpóreo

La transfusión de 1 concentrado de hematíes (250 ml) disminuye la temperatura central en 0,25 °C si se administra a su t^a de almacenamiento 4°C. así mismo, un litro de suero a t^a ambiente la disminuye en 0,5 °C.

MANEJO DEL SANGRADO Y LA COAGULACIÓN:

ATENCIÓN EXTRAHOSPITALARIA:

Se recomienda el uso de torniquete en las extremidades preoperatoriamente cuando el sangrado compromete la vida (Grado 1C). En el caso de sangrado menor se deben aplicar bandas de presión; pero cuando el sangrado es arterial e incontrolado, el torniquete representa una medida simple y eficiente para controlar el sangrado. De todas formas el tiempo de aplicación debe reducirse al mínimo posible, ya que el uso de forma inapropiada o prolongada puede producir isquemia o parálisis de algún nervio (máximo de 2 horas).

CIRUGIA DE CONTROL DE DAÑOS:

El término "control de daños" implica la aplicación de técnicas prematuras y agresivas para salvar la vida, y describe técnicas quirúrgicas de rápido control de la hemorragia y contención de la contaminación (packing, control quirúrgico directo o mediante el uso de medidas hemostáticas locales (grado 1C)), retrasando la definitiva reparación de las lesiones para un segundo tiempo.

En cuanto a éste punto las Guías recomiendan:

- Fijación y estabilización de la pelvis en pacientes con fractura de la misma y shock hemorrágico (grado 1B).
- En los pacientes hemodinámicamente inestables, a pesar de una adecuada estabilización pélvica, se recomienda embolización angiográfica o control quirúrgico del sangrado incluyendo packing (grado 1B).

En los pacientes exsanguinados, el clampaje aórtico puede utilizarse para conseguir el control del sangrado. La elección del clampaje aórtico torácico o abdominal debe ser determinada de acuerdo con el lugar de sangrado, la habilidad quirúrgica y la velocidad. Cuando el origen del sangrado es intraabdominal, el clampaje de la aorta torácica junto con otras medidas de control de la hemorragia puede salvar la vida del paciente en aproximadamente un tercio. Cuando el clampaje aórtico es necesario debido al continuo sangrado o a la baja presión arterial, el pronóstico generalmente es malo.

PRODUCTOS SANGUÍNEOS:

CONCENTRADOS DE HEMATÍES:

Se recomienda mantener los niveles de hemoglobina (Hb) entre 7 y 9 g/dl (grado 1C).

Las principales indicaciones de transfusión son las siguientes:

- Sin valor de Hb:

Lesión exanguinante	PCR reanimada y lesiones sangrantes
Shock grado III y IV	Lesiones sangrantes con inestabilidad tras sobrecarga de 2 l

- Con valor de Hb:

- Lesiones traumáticas, hipotensión y Hb < 9g/dl (sin fluidoterapia) y < 8 gr/dl tras fluidoterapia.
- Siempre que la Hb sea < 7 gr/dl.

En el siguiente cuadro de la American College of Surgeons Advanced Trauma Life Support se clasifica a los pacientes, según la respuesta a la resucitación inicial con sueros; y se estima la probabilidad de necesitar transfusión.

	Respondedores	Respuesta transitoria	No respondedores
Signos vitales	Normales	Mejoría transitoria, posteriormente otra vez hipotensión y taquicardia.	Permanecen alterados
Pérdida estimada de sangre	Mínima (10-20%)	Moderada y continuada (20-40%)	Severa (>40%).
Necesidad de más cristaloides	Baja	Alta	Alta
Necesidad de sangre	Baja	Moderada a alta	Alta
Preparación de la sangre	Grupo y cruzada	Grupo específica	Sangre de emergencia
Necesidad de intervención quirúrgica	Posible	Probable	Muy probable
Presencia temprana del cirujano	Si	Si	Si

Un concentrado de hematíes transfundido a un adulto debería aumentar el hematocrito en un 3%, y de Hb en 1 g/dl. Sin embargo esto va a depender de varios factores:

- Patologías (insuficiencia renal crónica, esplenomegalia);
- Paciente (talla y el peso);
- Calidad de los CH (tiempo de almacenaje y el contenido de Hb).

Los efectos secundarios de la politransfusión son:

Hipotermia (4°C)	Acidosis
Intoxicación por citrato (quelante del Ca)	Hiper glucemia
Hiperpotasemia (tiempo de almacenamiento)	Coagulopatía
Inmunomodulación-inmunodepresión	Microagregado
Dificultad liberación de O ₂ por la Hb	Infecciones

CALCIO:

Se recomienda la monitorización del calcio iónico durante la transfusión masiva (grado 1C). Se debe administrar calcio; si los niveles de calcio iónico son bajos o se producen cambios electrocardiográficos (grado 2C).

La hipocalcemia ocurre como resultado de la presencia de citrato como anticoagulante en los productos sanguíneos; también se ha relacionado con la reanimación con coloides. El citrato está presente en mayor concentración en el plasma fresco congelado (PFC) y en las plaquetas.

Los signos de toxicidad por citrato son:

tetania	prolongación del intervalo QT	aumento de la presión diastólica en VI
hipotensión	disminución de la contractilidad	aumento de presión venosa central

La hipocalcemia asimismo puede incrementar la susceptibilidad ante las arritmias si coexiste con hiperpotasemia. Además, de su función en la contractilidad cardiaca y en las resistencias vasculares el calcio también juega un importante papel en la función plaquetar. Si nos anticipamos a la hipocalcemia mediante signos clínicos (como cambios electrocardiográficos) o niveles de calcio ionizado podemos prevenirla mediante la administración de calcio intravenoso.

PLASMA FRESCO CONGELADO:

Las medidas para monitorizar y mantener la coagulación deben ser iniciadas tan pronto como sea posible (grado 1C):

Se le denomina coagulopatía aguda del trauma (ATC) y se presenta en el momento de la admisión en urgencias en cerca del 25 % de los pacientes. Aquellos que presentan ATC tienen un 25% más de posibilidades de fallecer y son más propensos a requerir una transfusión masiva y desarrollar fallo multiorgánico. Su aparición es resultado de:

shock	activación de la anticoagulación
activación de fibrinólisis	producción de trombina en relación con daño tisular

Y empeora con los siguientes factores:

acidemia	dilución	consumo de factores de coagulación
hipotermia	hipoperfusión	

Es imprescindible detectarla de forma precoz; así como alguna de sus posibles causas como es la hiperfibrinólisis. Ya que es probable que el tratamiento agresivo y precoz de la misma puede mejorar los resultados en el paciente traumático.

Se recomienda el tratamiento temprano con plasma fresco congelado (grado 1B). La dosis inicial recomendada es de 10-15 ml/Kg. Mayores dosis dependen de las alteraciones de la coagulación y de la cantidad de otros productos sanguíneos administrados (grado 1C).

Está recomendada la administración de PFC tanto en sangrado masivo como en aquellas situaciones en que el sangrado se ve complicado por la presencia de coagulopatía. Mención aparte merecen aquellos pacientes tratados con anticoagulantes orales en cuyo caso el PFC es una opción cuando no se dispone de concentrado de complejo protrombínico. El PFC y las plaquetas son los derivados sanguíneos más frecuentemente relacionados con la lesión pulmonar aguda.

Se recomienda empezar con este producto cuando el tiempo de protrombina o el tiempo de tromboplastina parcial activado excede de 1,5 el tiempo normal; así como cuando se transfunden más de 10 concentrados de hematíes. Ratios superiores se han asociado con menor uso total de productos sanguíneos, lo que sugiere que la prematura y agresiva transfusión mejora los resultados y la optimización de recursos. Aunque puede ser tentador concluir que los protocolos de transfusión masiva deben incorporar la temprana administración de ratios 1:1 ó 1:2 PFC: CH para mejorar la mortalidad, es importante considerar las limitaciones de diseño en los estudios realizados. Muchos pacientes reciben CH inmediatamente a su llegada al hospital, seguidos más tarde de transfusión de PFC. A causa de este patrón, la posibilidad de que un paciente alcance altos ratios va aumentando conforme pasa el tiempo. Muchas muertes ocurren de forma temprana en el hospital, momento en el cual la mayoría de los pacientes se encuentran en el grupo de bajos ratios. Podría concluirse consecuentemente, que los que no sobreviven no es por recibir un ratio bajo, sino que recibieron un ratio bajo porque murieron.

PLAQUETAS:

Se recomienda la transfusión de Plaquetas para mantener un conteo por encima de $50 \times 10^9/l$ (grado 1C). En pacientes politraumatizado y un sangrado severo o con un TCE, se recomiendan niveles de $100 \times 10^9/l$ (grado 2C). Se sugiere una dosis inicial de 4-8 concentrados de Plaquetas o una unidad de aféresis (grado 2C).

CRIOPRECIPITADOS:

Se recomienda la administración de Crioprecipitados o concentrado de fibrinógeno si el sangrado se acompaña de alteración de la función del fibrinógeno medida por tromboelastometría o unos niveles de fibrinógeno $< 1,5$ a 2 gr/l (Grado 1C). Se recomienda una dosis inicial de 50 mg/kg de crioprecipitado. La repetición de dosis debe ser guiada por tromboelastometría o por niveles de fibrinógeno alcanzados (grado 2C).

Compatibilidad de grupos sanguíneos:

Grupo del receptor	Grupo del CH	Grupo del Plasma
--------------------	--------------	------------------

A	A, 0	A, AB
B	B, 0	B, AB
AB	AB, B, A, 0	AB
0	0	0, A, B, AB
RhD +	+ ó -	+ ó -
RhD -	-	-

En el caso de las plaquetas será decisión del Banco de Sangre enviar las plaquetas en cada momento según la disponibilidad en cada momento.

FÁRMACOS:

ANTIFIBRINOLÍTICOS

Considerar la administración de antifibrinolíticos en el paciente politraumatizado en shock hemorrágico. (Grado 2c). Hay que monitorizar la fibrinólisis en todos los pacientes y la administración de antifibrinolíticos cuando existe hiperfibrinólisis establecida (grado 1B).

Entre los antifibrinolíticos destacan:

· **Aprotinina**: su actividad hemostática primaria deriva de la formación reversible del complejo enzima – inhibidor con la plasmina, inhibiendo de esta manera la fibrinólisis. Existen muy pocos estudios clínicos que evalúen el uso de la aprotinina en los pacientes traumáticos sin existir evidencia para utilizarla de rutina. En las últimas guías no aparece recogida esta opción.

· **Ácido épsilon aminocaproico y ácido tranexámico**: inhiben la unión de la plasmina a la fibrina ocupando los sitios de unión del plasminógeno. Las dosis sugeridas de ácido tranexámico son 10-15 mg/kg seguido de una infusión de 1-5 mg/kg/h, ácido épsilon-aminocaproico 100-150 mg/kg seguido de una infusión de 15 mg/kg/h.

EL MÁS RECOMENDADO ES EL ÁCIDO TRANEXÁMICO.

No existe evidencia que apoye el uso profiláctico o empírico de los estos agentes para reducir la transfusión sanguínea en pacientes gravemente traumatizados. Actualmente se está desarrollando el estudio CRASH-2 para determinar, entre otros, los efectos de la administración temprana de estos fármacos en el paciente traumático. Hasta que estos resultados no estén disponibles no existe un papel establecido para el uso profiláctico o empírico de estos agentes antifibrinolíticos en el traumatismo agudo.

FACTOR VII ACTIVADO:

Valorar la utilización del Factor VII activado (rFVIIa) en pacientes con un trauma no penetrante y en shock hemorrágico a pesar de haber intentado su control con las medidas estándar y la correcta utilización de terapia transfusional. Se recomienda una dosis inicial de 200 µg/kg, seguida de dos dosis de 100 µg/kg (1-3 horas). (Grado 2C)

El rFVIIa posee un efecto procoagulante mediante la formación de un complejo con el factor tisular que pone en marcha la cascada de la coagulación. Su lugar de acción es donde se ha producido la lesión tisular. Sus principales indicaciones en el paciente traumático son:

- Fracaso de los tratamientos convencionales
- Paciente con hemorragia masiva incoercible, que ha precisado el aporte masivo de hemoterapia y fracasado otros tratamientos (quirúrgicos y/o farmacológicos)
- Contusiones cerebrales.
- Trauma cerrado.

COMPLEJO PROTROMBÍNICO:

Utilización del Complejo Protrombínico para revertir los efectos de los anticoagulantes orales vitamina K dependientes (Grado 1C)

Hay que determinar cual es su papel en el paciente traumático; si bien si parece estar indicado en aquellos pacientes sangrantes que estaban a tratamiento con anticoagulantes orales; no hay que olvidar el aumento de riesgo de trombosis por lo que se recomienda el uso de trombotrombolisis. La dosis es independiente para cada marca registrada; en concreto para Prothromplex®, que es del que disponemos en nuestro centro, es:

Unidades requeridas = peso corporal (Kg) x aumento deseado de ATP x 1,2.

DESMOPRESINA:

No se recomienda el uso rutinario de la desmopresina en el paciente traumático (grado 2C). Se debe considerar su uso en el sangrado microvascular refractario si el paciente ha sido tratado con antiagregantes como ácido acetilsalicílico (grado 2C).

Su efecto último sería aumentar el factor de von Willebrand plasmático y mejorar la función plaquetar mediante el aumento de receptores. Un metaanálisis reciente que recoge datos de 38 estudios demuestra que la desmopresina se asocia con una ligera pero significativa reducción en la transfusión de productos sanguíneos. La desmopresina reduce levemente la pérdida sanguínea (casi 80 ml por paciente) y los requerimientos transfusionales (casi 0,3 unidades por paciente) en pacientes quirúrgicos, sin reducir la proporción de pacientes que reciben transfusiones. Pese a todo no existen estudios en pacientes politraumatizados.

ANTITROMBINA III:

No se recomienda la utilización de la Antitrombina III en el tratamiento del sangrado en el paciente politraumatizado.(Grado 1C)

Su uso está indicado en pacientes con déficit de antitrombina. A pesar de que se produce un déficit por consumo; hay estudios que demuestran que no existe beneficio con su uso.

Principales fármacos y sus dosis.

	Mecanismo	Dosis	Indicaciones
Desmopresina	↑ fVIII y vW	0,3µg/kg Hemofilia, vW	Uremia, AAS
A. Tranexámico	Antifibrinolítico	15mg/kg + C. cardiac 1 mg/Kg/h	Urología, dental,COT, T. hepático
A. e-aminocaproico		4g/15' + 1g/h	
Aprotinina	Antiproteasa Antifibrinolítico	2M KIU/30 min + 0,5 MKIU/h	C. cardiaca, COT, T. Hepático
rFactor VIIa	Factor tisular y VII	60-90mcg/Kg	Hemofilia grave, Hemorragia masiva

Anticoagulantes y sus antídotos:

Grupo de anticoagulantes	Ejemplos	Antídotos
Heparina no fraccionada (HNF)	=	Sulfato de protamina 1mg/100UI HNF
Heparinas de bajo peso molecular	Dalteparina, enoxaparina, nadroparina	
Antagonistas de vitamina K	Acenocumarol (Sintrom®)	Vit K 10 mg IV + prothomplex®
Inhibidores directos de la trombina	Bivalirudina (angiox®), desirudina (revasc®), dabigatrán (pradaxa®), lepirudina (refludin®)	No tiene antídoto específico
Pentasacáridos	Fondaparinux (arixtra®), rivaroxaban (xarelto®)	No tiene antídoto específico
Antiagregantes plaquetarios	AAS, clopidogrel, inhibidores G IIb/IIIa	Transfusión

BIBLIOGRAFÍA:

- Management of bleeding following major trauma: a European Guideline. Donat R Spahn, Vladimir Cerny, Timothy J Coats. Critical Care 2007, Vol. 11:R17. <http://ccforum.com/content/11/1/R17>
- Guidelines for Massive Transfusion In Nova Scotia November 2010. Provincial Massive Transfusion Working Group.
- Patient Blood Management Guidelines: Module 1 – Critical Bleeding /Massive Transfusion. National Blood Authority ISBN Print: 978-0-9775298-5-8. Web site: www.nba.gov.au
- www.sets.es
- Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. Rossaint R, Bouillon B, Cerny . Crit Care 2010, 14: R52.