

Propuesta de protocolo de hemorragia masiva

Jaime Pablo Ortega García,* Marco Antonio Chávez Ramírez,** Juan Antonio Covarrubias Vela,***
Alejandro Eduardo Díaz Hernández,**** Roberto Eduardo Guzmán Núques,***
Juan Sebastián Espino Núñez,***** Priscila Romero Guillén*****

RESUMEN

La hemorragia es una causa de muerte prevenible en el periodo perioperatorio. Además de las estrategias para controlar el origen del sangrado, la resucitación puede alterar los desenlaces de los pacientes. El Centro Médico ABC en sus dos sedes podría beneficiarse de la implementación de un protocolo multidisciplinario que identifique a los pacientes con hemorragia masiva y responda de forma estandarizada para su resucitación. Además de reducir la morbilidad y mortalidad, un protocolo puede ayudar a racionalizar el uso de hemocomponentes y a individualizar la terapia con base en la mejor evidencia disponible. De forma indispensable, proponemos incluir al protocolo en un modelo de gobernanza clínica para la mejora continua.

Palabras clave: Sangrado masivo, protocolo de hemorragia masiva, hemorragia, transfusión sanguínea.

Nivel de evidencia: III

Proposal for a massive hemorrhage protocol

ABSTRACT

Hemorrhage is a preventable cause of death in the perioperative period. Besides surgical strategies to control the source of bleeding, resuscitation can alter the outcome of patients. The ABC Medical Center in both its campi could benefit from the implementation of a multidisciplinary protocol to identify patients with massive hemorrhage and that responds in a standardized fashion. Reducing morbidity and mortality, rationalizing the use of blood products and individualizing therapy based on the best available evidence are key goals. We are proposing a clinical governance model as an essential component of the protocol for continuous quality improvement.

Key words: Massive bleeding, massive hemorrhage protocol, hemorrhage, blood transfusion.

Level of evidence: III

INTRODUCCIÓN

El sangrado masivo perioperatorio es una causa prevenible de morbilidad y mortalidad en pacientes quirúrgicos.^{1,2} Su mortalidad varía entre 15 y 54%.

Las diferentes etiologías de la hemorragia masiva complican el estudio del fenómeno como uno solo y la mayor evidencia se centra en el paciente con trauma, hemorragia obstétrica, cirugía cardiaca y trasplante hepático.^{3,4} La instauración de protocolos de hemorragia y transfusión masiva han demostrado disminuir la mortalidad de los pacientes. Sin embargo, las intervenciones clínicas que componen los protocolos siguen siendo controversiales y la raíz de múltiples estudios de alto grado de evidencia a nivel mundial.⁵

En cada hospital se deberían establecer protocolos de manejo para proveer componentes sanguíneos en las situaciones requeridas y en el menor tiempo posible.^{6,7} La respuesta ante una hemorragia masiva requiere una comunicación adecuada entre diferentes departamentos y así asegurar el suministro de los elementos esenciales para su tratamiento, como lo son los hemocomponentes adecuados en cantidad y calidad, medidas para evitar el deterioro del paciente y disponibilidad de equipo para infusión rápida.^{8,9} Con-

* Jefe de Anestesiología, Campus Santa Fe.

** Jefe Corporativo de Anestesiología.

*** Anestesiólogo e Intensivista.

**** Presidente de Práctica Médica Grupal de Anestesiología.

***** Residente de primer año en Anestesiología.

***** Residente de tercer año en Anestesiología.

Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 13/02/18. Aceptado: 23/03/18.

Correspondencia: Dr. Jaime Pablo Ortega García

Sur 136 Núm. 116, Col. Las Américas, 01120, Del. Álvaro Obregón,
Ciudad de México. Torre Annie Cass, primer piso. Teléfono: 55 5503-8431
E-mail: jaimepaortega@hotmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

sideramos de suma importancia establecer un protocolo de hemorragia masiva en el Centro Médico ABC.

A continuación, presentamos una propuesta del Departamento de Anestesiología para un protocolo de hemorragia masiva.

PROTOCOLO DE HEMORRAGIA MASIVA¹⁰

Departamentos involucrados:

- Quirófano central y tococirugía
- Banco de sangre
- Laboratorio de hematología
- Urgencias
- Terapia intensiva
- Enfermería
- Farmacia y suministros
- Ingeniería biomédica

Especialidades involucradas:

- Hematología
- Anestesiología¹¹
- Cirugía y subespecialidades¹²
- Ortopedia
- Ginecología y obstetricia
- Medicina de urgencias
- Medicina crítica

Definiciones:¹³

Volumen circulante: se calcula aproximadamente multiplicando el peso corporal en kilogramos por 70 mL en el adulto promedio.

Hemorragia masiva: en el caso de este protocolo usaremos el sangrado mayor o igual a 150 mL/min o más de 50% del volumen circulante en tres horas.

Transfusión masiva:¹⁴ la administración de 10 o más concentrados eritrocitarios a un paciente en un periodo de 24 horas.¹⁵

Gobernanza clínica: es la responsabilidad de las organizaciones para mantenerse en una mejora continua de la calidad de su atención médica bajo los mejores estándares disponibles por la evidencia científica. Se compone de seis elementos:

- Administración de riesgos
- Efectividad clínica
- Transparencia
- Auditorías clínicas
- Educación y entrenamiento
- Investigación y desarrollo

Objetivos generales:

- Establecer guías de actuación y estándares de calidad internos para la reanimación del paciente con sangrado masivo en diferentes contextos intrahospitalarios.¹⁶
- Optimizar el uso de componentes hemáticos con búsqueda de disminuir la exposición a productos sanguíneos innecesarios y también el desperdicio.

Objetivos específicos:

- Reducir el tiempo que transcurre entre la identificación de un paciente en riesgo de sufrir un sangrado masivo y el inicio de la resucitación de control de daños con hemocomponentes.
- Uso de herramientas de laboratorio para dirigir e individualizar la terapia de resucitación de forma temprana.
- Disponibilidad de recursos de monitorización invasiva y no invasiva de forma oportuna para dirigir la resucitación que busca optimizar la circulación, la perfusión tisular y la disponibilidad de oxígeno.
- Generar un registro estandarizado de pacientes con transfusión masiva en los que se active el protocolo que sirva como herramienta de auditoría para la mejora continua de nuestros procesos.
- Establecer una respuesta multidisciplinaria temprana al trauma mayor.

¿Quién puede activar un protocolo de hemorragia masiva?

- Médicos residentes.
- Médicos adscritos.

¿Cómo activar un protocolo de hemorragia masiva?

Marcando 3222 (3ABC) y especificando la localización.

CRITERIOS DE ACTIVACIÓN DEL PROTOCOLO¹⁶

En Urgencias:¹⁷

El paciente con trauma que presente dos o más de los siguientes componentes:⁶

- Tensión arterial sistólica menor a 90 mmHg
- Frecuencia cardiaca mayor a 120 lpm
- Trauma penetrante
- Ultrasonido FAST positivo

El paciente con trauma en cráneo, tórax, abdomen, pelvis o huesos largos y que además se conozca en tratamiento anticoagulante.¹⁸⁻²⁰

El paciente no traumático con sangrado que comprometa el estado de alerta y su hemodinamia.

En Tococirugía:

Sangrado mayor a 1,000 mL asociado al evento obstétrico y que comprometa el estado hemodinámico.^{21,22}

En Cirugía:²³

Un sangrado que supere los 150 mL por minuto o un sangrado mayor o igual al 50% del volumen circulante en un periodo de tres horas.

La activación del protocolo no sustituye los esfuerzos para controlar el sangrado, ya sean quirúrgicos, endovasculares o momentáneos, como la fijación externa de pelvis y huesos largos, el torniquete, o incluso, REBOA (*resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta*).^{2,24}

Componentes de la respuesta al protocolo:²⁵

Todos los componentes deberán estar junto al paciente en un tiempo no mayor a 15 minutos desde la activación. Los tiempos deberán ser registrados como parte del proceso de gobernanza.

Los componentes y recursos que se movilizarán no siempre deberán ser usados.

El médico a cargo de la atención guiará la resucitación según las necesidades del paciente, con base en los recursos disponibles.

El Laboratorio de hematología:

Un técnico de laboratorio deberá responder a la activación del protocolo para obtener muestras que sirvan como valores de referencia. Recomendamos en todos los pacientes solicitar los siguientes estudios:

- Tromboelastografía (TEG)²⁶⁻²⁸
- Gasometría arterial
- Coagulograma que incluya TP, TTP, INR, fibrinógeno
- Biometría hemática
- Gasometría venosa central en caso de contar con el acceso

Después de la activación del protocolo deberán obtenerse laboratorios de seguimiento idealmente cada

30-60 minutos. El laboratorio de hematología deberá dar prioridad al procesamiento de las pruebas de un paciente que presenta hemorragia masiva.

Los resultados deberán ser comunicados vía telefónica en cuanto estén disponibles. Por ejemplo, los primeros 10 minutos de procesamiento de la tromboelastografía pueden proporcionar información relevante para el manejo clínico.²⁷ El laboratorio deberá comunicar al equipo médico tratante estos resultados para ser usados en las decisiones clínicas, asegurándose de registrar la hora a la que se proporcionan y el nombre de quien recibe el mensaje.

Banco de sangre:^{29,15}

El Banco de sangre deberá tener disponible un paquete de transfusión masiva que consista de:³⁰⁻³²

Seis concentrados eritrocitarios O (-).

El uso de concentrados eritrocitarios tiene el objetivo de aumentar la disponibilidad de oxígeno para preservar el metabolismo aeróbico. La meta es mantener una hemoglobina entre 7 y 9 mg/dL. El lactato busca mantenerse menor a 2 mmol/L y el exceso de base menor a 3 mmol/L. Hay que mantener el pH mayor a 7.2.

Seis plasmas frescos descongelados (AB o A).³³

El uso de plasma busca disminuir el riesgo de sangrado atribuible a coagulopatía. La meta es mantener un INR < 1.5. La R en la tromboelastografía, que se relaciona con la formación de trombina, entre 4-8 minutos.

Una aféresis plaquetaria.³⁴

Las plaquetas son un componente esencial de la coagulación, no sólo en cantidad sino en funcionamiento. La meta es mantener las plaquetas por arriba de 50 mil. En caso de lesión neurológica aguda, la meta recomendada es arriba de 100 mil. Amplitud máxima en TEG entre 55-70.

Un crioprecipitado.

Este componente sanguíneo tiene la ventaja de tener mayor concentración de fibrinógeno, factor XIII y factor de Von Willebrand en comparación con el plasma. La meta es mantener el fibrinógeno por arriba de 200 mg/dL. Ángulo alfa en tromboelastografía mayor a 52 grados.

Farmacia y suministros:

Deberá haber disponibles en el menor tiempo posible:

Dos frascos de ácido tranexámico.³⁵⁻³⁷

La hiperfibrinólisis puede comprometer la estabilidad de un coágulo y aumentar el sangrado. El ácido tranexámico inhibe al activador tisular del plasminógeno. Se administra 1 g en 10 minutos. Se puede considerar una infusión consecutiva de 1 g para ocho horas.^{22,36,38} La Ly30 en el TEG deberá ser menor al 8%.³⁹

Cuatro frascos de concentrado de fibrinógeno.⁴⁰

Junto con el crioprecipitado, la meta es concentraciones de fibrinógeno por arriba de 200 mg/dL. No se ha demostrado mayor efectividad en comparación con los componentes sanguíneos no liofilizados, pero su almacenaje y rapidez de administración lo hacen una viable alternativa.

Dos frascos de concentrado de complejo protrombínico.

Pacientes en terapia anticoagulante con inhibidores de vitamina K o antagonistas directos de factor II y X.

Dos ampulas de desmopresina.

Pacientes con enfermedad de Von Willebrand o con tratamiento antiagregante plaquetario.

Seis ampulas de gluconato de calcio.⁴¹

Dirigir según valores de calcio ionizado y según transfusión de paquetes de concentrados eritrocitarios. La meta es valores mayores a 2 mmol/L.

Frascos de bicarbonato de sodio.

Considerar en pacientes con acidosis metabólica no hiperclorémica que tengan adecuada compensación ventilatoria.

Dos ampulas de sulfato de magnesio.

Un frasco de factor VII activado.⁴²

Se usa como último recurso en coagulopatía que no se corrige con el tratamiento específico. Su uso deberá hacerse con conocimiento de sus complicaciones tromboticas.

Ingeniería biomédica:

Poner a disposición: Monitoreo hemodinámico no invasivo.⁴³

Meta de gasto cardiaco 4-8 L/min: Monitoreo de hemoglobina no invasivo.

Usarlo como guía de tendencias y no como valores reales de hemoglobina.

- Sistema de infusión rápida de soluciones.
- Sistema Cell-Saver
- Sistema Hot-Line

Mantener temperatura central mayor a 36 °C.

Casos especiales:

Cirugía mayor con altas probabilidades del sangrado.⁶

El Banco de sangre deberá generar un paquete de transfusión masiva para el paciente con alto riesgo de sangrado en cirugía electiva utilizando hemocomponentes bajo las pruebas de tipaje y cruzado.⁴⁴

Gobernanza clínica:

Recomendamos la realización de *debriefing* una vez desactivado el protocolo de transfusión masiva y que incluya al equipo multidisciplinario.^{45,46}

Identificar a los pacientes con transfusión masiva (≥ 10 CE en 24 horas) e incluirlos en un registro estandarizado con:⁴⁷

- Diagnóstico y abordaje terapéutico para control del sangrado
- Resultados del paciente: mortalidad a las 24 horas y 30 días⁴⁸⁻⁵⁰
- Tiempos de activación y respuesta al protocolo
- Detalles del número de hemocomponentes administrados
- Detalle de la farmacoterapia usada para hemostasia
- Complicaciones relacionadas al tratamiento proporcionado
- Áreas de oportunidad específicas del evento: tanto factores humanos como técnicos y logísticos

Recomendamos un comité bimensual multidisciplinario que evalúe los casos de activación de proto-

colo y que se puedan establecer mejoras tempranas a su implementación.

CONCLUSIÓN

El sangrado masivo es una causa importante de muerte. La rápida y estandarizada respuesta de un equipo especializado puede modificar de forma importante la evolución del paciente.

Consideramos de suma importancia que en nuestro centro hospitalario se establezca un estándar de oro para la resucitación del paciente con sangrado masivo. Dicho estándar deberá estar sujeto a una estrecha gobernanza clínica que cumpla con la misión del patronato de buscar la excelencia en medicina con seguridad para el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Meyer DE, Vincent LE, Fox EE, O'Keeffe T, Inaba K, Bulger E et al. Every minute counts: time to delivery of initial massive transfusion cooler and its impact on mortality. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017; 83 (1): 19-24.
- Fernández-Cubero JM, Medina-Arteaga A, Mingot-Castellano E, Muñoz-Pérez MI. Guía práctica para manejo de la hemorragia masiva. 12 Mayo 2017. p. 1-10.
- National Blood Authority. Critical Bleeding Massive Transfusion Patient Blood Management Guidelines: Module 1. 2015 [Internet]. 2011; 113. Available from: <http://www.blood.gov.au/system/files/documents/pbm-module-1.pdf>
- Goodnough LT, Levy JH, Murphy MF. Concepts of blood transfusion in adults. *Lancet.* 2013; 381 (9880): 1845-1854.
- Callum JL, Nascimento B, Alam A. Massive haemorrhage protocol: what's the best protocol? *ISBT Sci Ser.* 2016; 11 (S1): 297-306.
- Nunez TC, Voskresensky IV, Dossett LA, Shinall R, Dutton WD, Cotton BA. Early prediction of massive transfusion in trauma: simple as ABC (assessment of blood consumption)? *J Trauma.* 2009; 66 (2): 346-352.
- Cotton BA, Au BK, Nunez TC, Gunter OL, Robertson AM, Young PP. Predefined massive transfusion protocols are associated with a reduction in organ failure and postinjury complications. *J Trauma.* 2009; 66 (1): 41-48; discussion 48-49.
- Quintana M, Serrano A. Uso de hemoderivados. Transfusión masiva. Protocolos de transfusión masiva y de hemorragia masiva. Disponible en: <http://eventos.aymon.es/wp-content/uploads/2012/10/5-USO-HEMODERIVADOS-QUINTANA.pdf>
- Zunini-Fernández G, Rando-Huluk K, Martínez-Pelayo FJ, Castillo-Trevizo AL. Transfusión masiva y manejo del paciente traumatizado: enfoque fisiopatológico del tratamiento. *Cir Cir.* 2011; 79 (5): 473-480.
- Llaur JV, Acosta FJ, Escolar G, Fernández-Mondéjar E, Guasch E, Marco P et al. Multidisciplinary consensus document on the management of massive haemorrhage (HEMOMAS document). *Med Intensiva.* 2015; 39 (8): 483-504.
- Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, Thomas D, Wee M, Clyburn P, Walker I, Brohi K et al. Blood transfusion and the anaesthetist: management of massive haemorrhage. *Anaesthesia.* 2010; 65 (11): 1153-1161.
- Committee on Trauma of the American College of Surgeons. ACS TQIP Massive Transfusion in Trauma Guidelines. American College of Surgeons; Chicago, IL: 2015. p. 101-119.
- Savage SA, Sumislawski JJ, Zarzaur BL, Dutton WP, Croce MA, Fabian TC. The new metric to define large-volume hemorrhage: results of a prospective study of the critical administration threshold. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015; 78 (2): 224-229; discussion 229-230.
- Wijaya R, Cheng HM, Chong CK. The use of massive transfusion protocol for trauma and non-trauma patients in a civilian setting: what can be done better? *Singapore Med J.* 2016; 57 (5): 238-241.
- Murphy CH, Hess JR. Massive transfusion: red blood cell to plasma and platelet unit ratios for resuscitation of massive hemorrhage. *Curr Opin Hematol.* 2015; 22 (6): 533-539.
- Date E. Guidelines for massive hemorrhage protocol. 2014. Available from: http://www.health.gov.nl.ca/health/bloodservices/pdf/nl_mhp_guidelines.pdf
- Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care.* 2013; 17 (2): R76.
- Johansson PI, Stensballe J, Ostrowski SR. Current management of massive hemorrhage in trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2012; 20: 47.
- Hess JR, Brohi K, Dutton RP, Hauser CJ, Holcomb JB, Kluger Y et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma.* 2008; 65 (4): 748-754.
- Inaba K, Branco BC, Rhee P, Blackbourne LH, Holcomb JB, Teixeira PG et al. Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion. *J Am Coll Surg.* 2010; 210 (6): 957-965.
- Pacheco LD, Saade GR, Costantine MM, Clark SL, Hankins GD. An update on the use of massive transfusion protocols in obstetrics. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214 (3): 340-344.
- WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017; 389 (10084): 2105-2116.
- Hovaguimian F, Myles PS. Restrictive versus liberal transfusion strategy in the perioperative and acute care settings: a context-specific systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2016; 125 (1): 46-61.
- Manzano-Nunez R, Naranjo MP, Foianini E, Ferrada P, Rincon E, García-Perdomo HA et al. A meta-analysis of resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA) or open aortic cross-clamping by resuscitative thoracotomy in non-compressible torso hemorrhage patients. *World J Emerg Surg.* 2017; 12: 30.
- Stainsby D, MacLennan S, Hamilton PJ. Management of massive blood loss: a template guideline. *Br J Anaesth.* 2000; 85 (3): 487-491.
- Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; (8): CD007871.
- Whiting D, DiNardo JA. TEG and ROTEM: technology and clinical applications. *Am J Hematol.* 2014; 89 (2): 228-232.
- Hagemo JS, Christiaans SC, Stanworth SJ, Brohi K, Johansson PI, Goslings JC et al. Detection of acute traumatic

- coagulopathy and massive transfusion requirements by means of rotational thromboelastometry: an international prospective validation study. *Crit Care*. 2015; 19: 97.
29. Williamson LM, Devine DV. Challenges in the management of the blood supply. *Lancet*. 2013; 381 (9880): 1866-1875.
 30. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 313 (5): 471-482.
 31. Dzik WH, Blajchman MA, Fergusson D, Hameed M, Henry B, Kirkpatrick AW et al. Clinical review: Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood Products —Massive transfusion consensus conference 2011: report of the panel. *Crit Care*. 2011; 15 (6): 242.
 32. Nascimento B, Callum J, Tien H, Rubenfeld G, Pinto R, Lin Y et al. Effect of a fixed-ratio (1:1:1) transfusion protocol versus laboratory-results-guided transfusion in patients with severe trauma: a randomized feasibility trial. *CMAJ*. 2013; 185 (12): E583-E589.
 33. Roback JD, Caldwell S, Carson J, Davenport R, Drew MJ, Eder A et al. Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion*. 2010; 50 (6): 1227-1239.
 34. Samama CM, Djoudi R, Lecompte T, Nathan N, Schved JF; French Health Products Safety Agency (AFSSAPS) Expert Group. Perioperative platelet transfusion. Recommendations of the French Health Products Safety Agency (AFSSAPS) 2003. *Minerva Anesthesiol*. 2006; 72 (6): 447-452.
 35. Jairath V, Shakur H, Edwards P, Ker K, Manno D, Gilmore I. Update on the halt-it trial progress: Tranexamic acid for the treatment of gastrointestinal haemorrhage –an international, randomised, double blind placebo controlled trial. *Gut*. 2014; 63 (Suppl 1): A120. Available from: http://haltit.lshtm.ac.uk/files/7614/7922/2619/Protocol_Summary_v1.1_26Aug16.pdf
 36. Dewan Y, Komolafe EO, Mejía-Mantilla JH, Perel P, Roberts I, Shakur H; CRASH-3 Collaborators. CRASH-3 - tranexamic acid for the treatment of significant traumatic brain injury: study protocol for an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials*. 2012; 13: 87.
 37. Hunt BJ. The current place of tranexamic acid in the management of bleeding. *Anaesthesia*. 2015; 70 Suppl 1: 50-53, e18.
 38. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 376 (9734): 23-32.
 39. Roberts I, Coats T, Edwards P, Gilmore I, Jairath V, Ker K et al. HALT-IT —tranexamic acid for the treatment of gastrointestinal bleeding: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2014; 15: 450.
 40. Mackie IJ, Kitchen S, Machin SJ, Lowe GD; Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on fibrinogen assays. *Br J Haematol*. 2003; 121 (3): 396-404.
 41. Webster SJ, Todd SJ, Wright CR. A retrospective cohort analysis of ionised calcium levels in major trauma patients who have received early blood product transfusion in the Emergency Department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2015; 23 (Suppl 2): O3.
 42. Lau P, Ong V, Tan WT, Koh PL, Hartman M. Use of activated recombinant factor vii in severe bleeding —evidence for efficacy and safety in trauma, postpartum hemorrhage, cardiac surgery, and gastrointestinal bleeding. *Transfus Med Hemother*. 2012; 39 (2): 139-150.
 43. Min JJ, Gil NS, Lee JH, Ryu DK, Kim CS, Lee SM. Predictor of fluid responsiveness in the ‘grey zone’: augmented pulse pressure variation through a temporary increase in tidal volume. *Br J Anaesth*. 2017; 119 (1): 50-56.
 44. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care*. 2016; 20: 100.
 45. Boet S, Boulard MD, Fung L, Qosa H, Perrier L, Tavares W et al. Can J Anaesth. Transfer of learning and patient outcome in simulated crisis resource management: a systematic review. 2014; 61 (6): 571-582.
 46. Abatzis VT, Littlewood KE. Debriefing in simulation and beyond. *Int Anesthesiol Clin*. 2015; 53 (4): 151-162.
 47. Sihler KC, Napolitano LM. Complications of massive transfusion. *Chest*. 2010; 137 (1): 209-220.
 48. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Schultz MJ, Levi M, Mackersie RC et al. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma*. 2008; 64 (5): 1211-1217; discussion 1217.
 49. Bolliger D, Görlinger K, Tanaka KA. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology*. 2010; 113 (5): 1205-1219.
 50. Green L, Tan J, Grist C, Kaur M, MacCallum P. Aetiology and outcome of massive transfusion in two large London teaching hospitals over a 3-year period (2012-2014). *Transfus Med*. 2017; 27 Suppl 5: 342-347.