

Gestion péri opératoire des liquides: solution du IN et du OUT afin d'améliorer le bilan pour les patients

Claudia Cabriotto Gonzalez et Patrick Y Wüthrich

Dans le traitement par perfusion, une distinction doit être faite entre la thérapie «IN» par les liquides et celle par le volume. Les deux ont le même objectif: remplacer les composants «OUT» (perte de sang, urine, transpiration, déshydratation). Ceci doit être compris comme un traitement par perfusion adapté aux pertes. La thérapie par les liquides est utilisée pour remplacer ou maintenir l'eau et les électrolytes, une thérapie par volume est utilisée pour remplacer la perte intravasculaire.

Bases physiologiques de l'équilibre des liquides et des volumes

L'une des tâches centrales de l'anesthésie est le maintien et la garantie d'une perfusion/oxygénation suffisante de tous les organes. Pourtant, la perfusion d'un organe ne dépend pas seulement du contenu vasculaire qui peut être substitué par un volume adéquat, mais aussi du tonus vasculaire (vasodilatation vs. vasoconstriction), en relation avec une barrière du vaisseau intacte (couche glycocalyx endothéliale intacte) et du flux sanguin (Fig. 1) [1].

Distribution physiologique de l'eau

Le total de l'eau contenue dans le corps est d'environ 60% de la masse corporelle (♀ 64%, ♂ 54%). Elle diminue avec l'âge et est distribuée en deux compartiments principaux: le compartiment intracellulaire (CIC) avec 40% de toute l'eau de corps et le compartiment extracellulaire (CEC) avec 20%. Le liquide du CEC est encore partagé une fois en liquide interstitiel (15%) et en volume intravasal (5%).

Osmolarité

Dans le corps humain, règne une osmolarité constante entre 280 et 290 mosmol/l. Si l'osmolarité change dans l'un des deux compartiments, la redistribution de l'eau se fait entre le CIC et le CEC. La redistribution de l'eau a lieu jusqu'à ce que l'équilibre en osmolarité soit établi dans les deux compartiments. Ainsi, une

augmentation de l'osmolarité dans le CEC entraîne un «rétrécissement cellulaire», car l'eau librement perméable cherche à y parvenir de manière extracellulaire. Une diminution de l'osmolarité extracellulaire, à l'inverse, conduit à un «gonflement cellulaire».

Pression osmotique colloïdale

La quantité de liquide extracellulaire intravasal dépend fortement de la pression osmotique colloïdale. La pression osmotique colloïdale est l'inverse de la pression hydrostatique et est principalement

déterminée par l'albumine protéique plasmatique. Elle maintient le liquide constant dans le système vasculaire et est essentielle au maintien du volume intravasculaire.

La barrière vasculaire

La membrane cellulaire de la barrière vasculaire est librement perméable pour l'eau mais les petites-molécules contenues dans le plasma, c.-à-d. des ions comme par exemple le sodium et potassium, peuvent aussi passer la membrane cellulaire via des canaux ioniques. Sous condi-

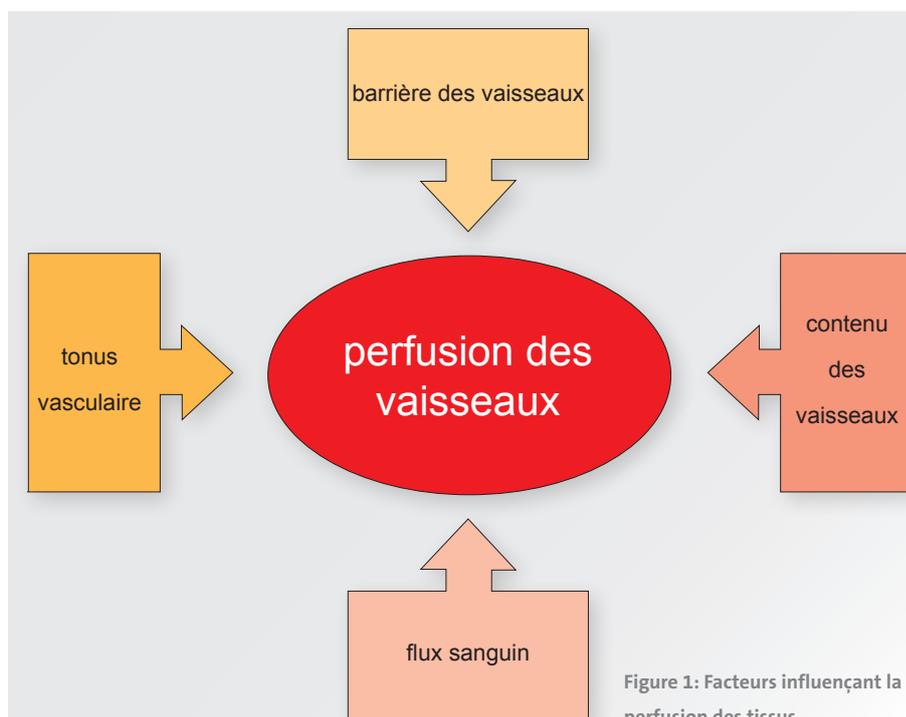


Figure 1: Facteurs influençant la perfusion des tissus

tions physiologiques, la barrière vasculaire est imperméable pour les substances macromoléculaires comme les protéines. Lors d'échange de matière entre les cellules et le CEC, une barrière vasculaire intacte joue un rôle décisif. Les déplacements pathologiques de liquide et de protéine du compartiment intravasal dans l'interstitium sont empêchés par la barrière vasculaire. Un manque de volume intravasal et/ou un œdème interstitiel est ainsi évité.

La couche de glycocalyx endothélial, constituée de protéo- et glycosaminoglycane, est considérée comme une barrière endothéliale luminale dotée de sa propre compétence colloïdale-osmotique et est imperméable aux macromolécules. Mais si le glycocalyx est détruit, par exemple par une hypervolémie intravasculaire aiguë ou une septicémie, un composant important de la barrière vasculaire est perdu. Cela conduit à un déplacement des liquides et des protéines dans l'interstitium.

OUT: Pertes péri-opératoires en liquide et en volume

Il faudrait faire une distinction claire entre les pertes de liquide et les pertes de volume. Les déplacements importants de liquide péri-opératoire se produisent au sein du CEC fonctionnel, c'est-à-dire entre l'espace intravasal et interstitiel.

Pertes de liquide (espace extravasal):

Les pertes de liquide définies sont: la perte d'eau via l'urine, l'évaporation importante (max 1ml/kg/h), la transpiration insensible (max 0,5 ml/kg/h.), et la déshydratation par le jeûne. La période de jeûne avant la chirurgie a toujours été discutée de manière controversée. On a supposé qu'il y aurait, après une période de jeûne de 8 à 12 heures, en raison de l'urine et de la transpiration insensible, un déficit de liquide extracellulaire important avec déshydratation pré-opératoire. Ceci n'est pratiquement plus un sujet: le jeûne a été réduit à 6 heures pour les aliments solides et à 2 heures pour les liquides clairs, conformément aux directives de l'ESA. Si ces directives sont suivies, le taux de déshydratation préopératoire est d'environ 20%.

Fondamentalement, nous supposons que le déficit total dans le CEC est d'environ 700 ml, dont seulement 100 ml sont attribuables au déficit intravasculaire. Ainsi, il n'y a pas d'hypovolémie et de déshydratation pertinentes en préopératoire chez un patient électif.

La transpiration insensible se réfère à la perte invisible de l'eau par évaporation via les muqueuses, la peau et la respiration. Elle dépend de l'activité physique, de la fréquence respiratoire et de la température corporelle. La perte d'eau est d'environ 0,5 ml/kg/h.

On a longtemps supposé que lors d'une opération ou d'un traumatisme similaire, un «troisième espace» non fonctionnel apparaît. En conséquence, ce «troisième espace» enlèverait le liquide de l'échange du CEC. Cependant, les déplacements de liquide péri-opératoires se produisent dans le CEC fonctionnel. Un soi-disant «troisième espace» n'existe pas et ne devrait donc pas être envisagé plus longtemps.

Pertes de volume (espace intravasculaire):

Les pertes de volume sont des pertes pathologiques de l'espace intravasculaire (pertes de sang: comprises par les champs opératoires pesés et les pertes sur le sol/aspiration après déduction des solutions de rinçage, shifts). Ces shifts sont des déplacements d'eau et de molécules de l'espace intravasal vers l'interstitium, qui sont subdivisés en déplacements sans protéines (type 1) et avec protéines (type 2). Dans le déplacement de type 2 (déclenché par un stress chirurgical ou une septicémie), les macromolécules (albumine, HES) peuvent pénétrer dans l'interstitium. Le stress chirurgical se comprend comme une réaction inflammatoire associée à la libération de médiateurs inflammatoires (bradykinine, interleukine 6, substance P). Celles-ci entraînent une augmentation de la perméabilité de la membrane cellulaire et conduisent finalement à des fuites capillaires et à des lésions de la couche de glycocalyx endothélial.

Physiologiquement, le corps réagit à une diminution du volume intravasal en augmentant la sécrétion de l'hormone antidiurétique (ADH) et de l'aldostérone, réduisant ainsi la diurèse. Sous l'influence

du système rénine-angiotensine-aldostérone et de l'ADH, la pression artérielle est stabilisée et l'eau est de plus en plus réabsorbée au niveau du néphron et mise à la disposition de la circulation sanguine. Cependant, ces mécanismes de régulation sont souvent insuffisants pour compenser le déficit intravasculaire et l'homéostasie électrolytique. D'un autre côté, l'hypervolémie aiguë entraîne également des modifications physiologiques significatives: le peptide natriurétique atrial (ANP) est libéré. L'ANP entraîne une altération de la couche de glycocalyx endothélial et donc de la barrière vasculaire. Il s'agit d'un shift de type 2.

IN: Gestion des liquides et des volumes

Une administration excessive de liquide ainsi que de volume entraîne une augmentation des complications postopératoires. Dans le contexte d'une chirurgie colorectale il a été rapporté plus de complications importantes (dysfonctionnement cardio-pulmonaire, réduction de la motilité intestinale, fuite de l'anastomose, problèmes de cicatrisation et troubles de la coagulation) avec un bilan hydrique positif de plus de 2-3 litres et une augmentation de la mortalité avec une prise de poids post-opératoire de plus de 10%. Une administration peropératoire d'environ 6 ml/kg/h en chirurgie thoracique entraîne une atteinte pulmonaire aiguë (SDRA, atelectasie, pneumonie). Il n'y a pas aujourd'hui d'arguments rationnels pour un remplissage liquidien libéral indifférencié [2].

Ainsi, la thérapie hydrique se compose d'abord (taux de base) d'un mélange 1:1 en remplacement de la perte liquidienne (urine: environ 0,2 à 0,5 ml/kg/h, transpiration insensible: 0,5 ml/kg/h) avec une solution cristalloïde iso osmotique physiologiquement équilibrée (p.ex.: Plasmalyte®, Ringerfundin®). L'objectif de ce concept liquidien est un bilan postopératoire zéro. Un contrôle qualité simple pour ce faire est la pesée de l'augmentation de poids du patient au premier jour postopératoire: elle devrait être de 0 à 1 kg. L'objectif visé est d'éviter une hypervolémie et d'atteindre une perfusion suffisante des organes. La solution saline « non physiologique» (NaCl 0,9%) ne convient

pas pour cela, car elle pourrait provoquer, selon la dose (dès environ 1000 à 1500 ml par jour), une acidose hyperchlorémique avec atteinte associée des reins et de la perfusion splanchnique [3]. Même chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère/une transplantation rénale, l'application d'une solution équilibrée est un avantage et ne conduit pas, comme souvent supposé, à une hyperkaliémie menaçante. L'indication de l'utilisation de la solution saline aujourd'hui ne doit être faite que dans le contexte de fortes pertes de sodium et de chlorure (suc gastrique, diarrhée) [4].

L'administration d'anesthésiques, d'analgésiques ou une anesthésie loco-régionale (rachi ou péri) entraînent inévitablement une vasodilatation avec pour conséquence une hypotension: une hypovolémie relative se développe (Fig. 2). Deux stratégies sont possibles pour éviter cela: le volume manquant dans l'espace intravasculaire est remplacé par du liquide. Ceci est également utilisé dans ce que l'on appelle le «goal directed therapy GDT», où en raison de changements dans un paramètre hémodynamique dynamique défini (par exemple, variation de pression du pouls), des bolus de liquides sont administrés. Alors qu'une réduction du taux de complications a été constatée dans les premières études avec le traitement par GDT, les études récentes n'ont pas permis de confirmer les bénéfices. Au contraire, la thérapie GDT a entraîné une augmentation significative de transfusion sanguine, ce que les auteurs N.B. n'ont mentionné que marginalement. Cela peut s'expliquer par le fait que l'administration de perfusion pour le maintien de l'objectif (cardiac output CO_2) entraîne une diminution de l'apport en hémoglobine et en oxygène (O_2). Une alternative élégante à l'administration de perfusion est l'administration continue de vasopresseurs à faible dose: le tonus vasculaire est rétabli et l'espace intravasculaire retrouve sa taille physiologique (Fig. 2). En principe, cela augmente le volume sanguin stressé, c'est-à-dire le volume sanguin impliqué dans le CO. De plus, avec ce traitement (administration minimale de liquide et administration de vasopresseurs), le nombre de transfusions sanguines a pu être considérablement

réduit chez les patients ayant eu une cystectomie. Cette gestion «restrictive» basale des liquides est donc la plus physiologique.

Application d'une gestion «restrictive» des liquides

Aucune charge volumique prophylactique n'est administrée avant l'induction de l'anesthésie chez les patients électifs hydratés. Cette mesure est respectée à la fois dans l'anesthésie rachidienne et dans l'anesthésie péridurale. Des exceptions sont toujours possibles. Un exemple classique est le patient âgé, à jeun, souffrant d'une fracture du col du fémur et qui a attendu son intervention toute la journée: la combinaison d'une fracture (perte de sang), de l'âge avancé (diminution de la sensation de soif) et d'une longue période de jeûne conduisant à une hypovolémie pré-opératoire relative et à la déshydratation, Les deux doivent être corrigées: l'hypovolémie avec, dans le cas positif d'un «leg raising test» (offre réversible du volume sanguin du pool veineux: jambes passivement légèrement surélevées de 45° pendant environ 30 sec) avec des bolus de 250 ml et la déshydratation dans le cas d'une urine concentrée (couleur foncée ou osmolalité de l'urine > 600mosmol correspond à une déficience totale en eau corporelle d'environ 1% du poids) avec une augmentation de la dose de cristalloïdes. Ceci est important car un patient âgé déshydraté avec des fractures présente un risque quatre fois plus élevé de complications postopératoires.

En peropératoire, on recherche une thérapie hydrique de maintien avec une solution cristalline physiologique iso osmotique équilibrée de 1,0 ml/kg/heure. Même lorsque de grandes cavités corporelles sont ouvertes, on évite une augmentation du débit de perfusion. Cette stratégie est particulièrement adaptée aux interventions de plus de 3 heures. Ce traitement peut être poursuivi en postopératoire. De nouvelles études montrent que l'excrétion urinaire de 0,2 ml/kg/h n'est pas un signe d'atteinte rénale et n'affecte également pas négativement la fonction rénale à long terme.

La vasodilatation induite par l'anesthésie est traitée continuellement et avec de

faibles doses de vasopresseurs (noradrénaline 1–2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$), et non pas avec un apport de volume (Fig. 3). La question de l'effet de l'administration continue de noradrénaline sur le flux sanguin microcirculatoire régional (reins, foie, tractus gastro-intestinal) a été étudiée chez les animaux et dans des études cliniques randomisées: avec un dosage compris entre 1-6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, il n'a pas pu être trouvé d'effet négatif [5–7].

Ces mesures thérapeutiques ont un impact positif sur les résultats post-opératoires pour les grandes chirurgies abdominales et urologiques: hospitalisation plus courte grâce au retour plus rapide de la fonction intestinale, moins de complications pulmonaires et cardiaques. De plus, cela réduit la perte de sang peropératoire et réduit le nombre de transfusions sanguines durant l'opération. D'une part par une pression veineuse réduite, d'autre part, par la distribution de catécholamines endogènes et l'administration de catécholamines exogènes qui causent une vasoconstriction microcirculatoire.

Gestion du volume

Volémie:

Le but de la gestion du volume est de viser la normovolémie avec une perfusion tissulaire adéquate et de remplacer la perte sanguine intravasculaire. Le terme de normovolémie donne toujours lieu à discussion. Fondamentalement, on entend par là une perfusion adéquate des organes sans hypoperfusion microvasculaire (hypoxie tissulaire) ou d'hyperperfusion (augmentation du risque de saignements, formation d'œdèmes, hypoxie tissulaire). Cependant, cela ne dépend pas seulement de l'état du volume (Fig. 1). Une catégorisation de l'hypovolémie en «hypovolémie compensée» (réduction du volume sanguin non stressé avec CO compensé: pas d'hypoperfusion tissulaire) vs. «hypovolémie décompensée» (le CO diminue puisque le reflux veineux associé diminue, associé à une hypoperfusion tissulaire potentielle) vs. «hypovolémie relative» (passage d'un volume sanguin stressé à un volume non stressé, diminution de la précharge) vs «hypovolémie centrale» (augmentation de la pression intra-thoracique ou pneumopéritoine avec retour veineux

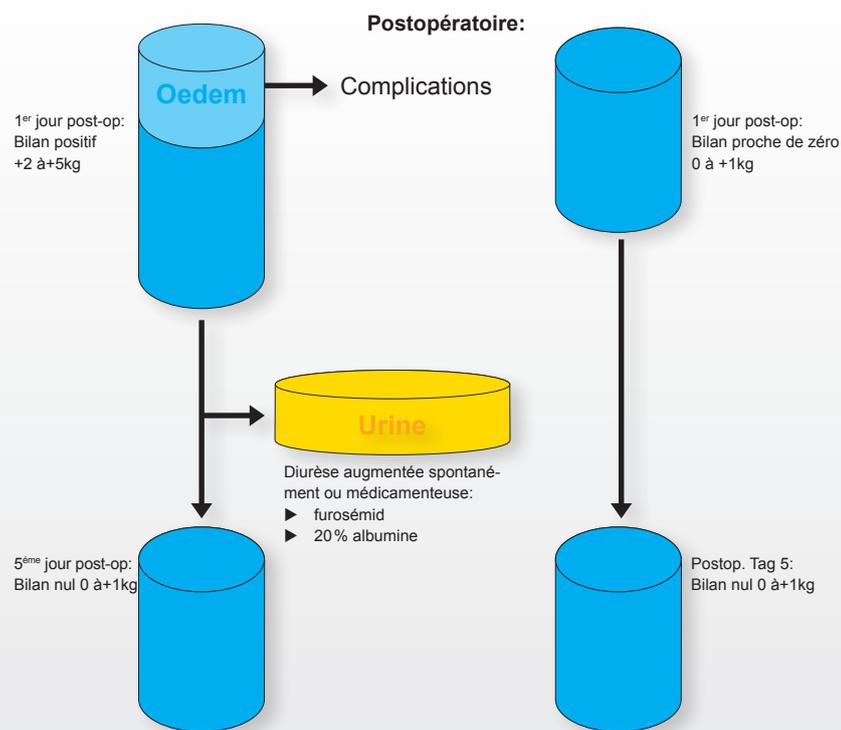
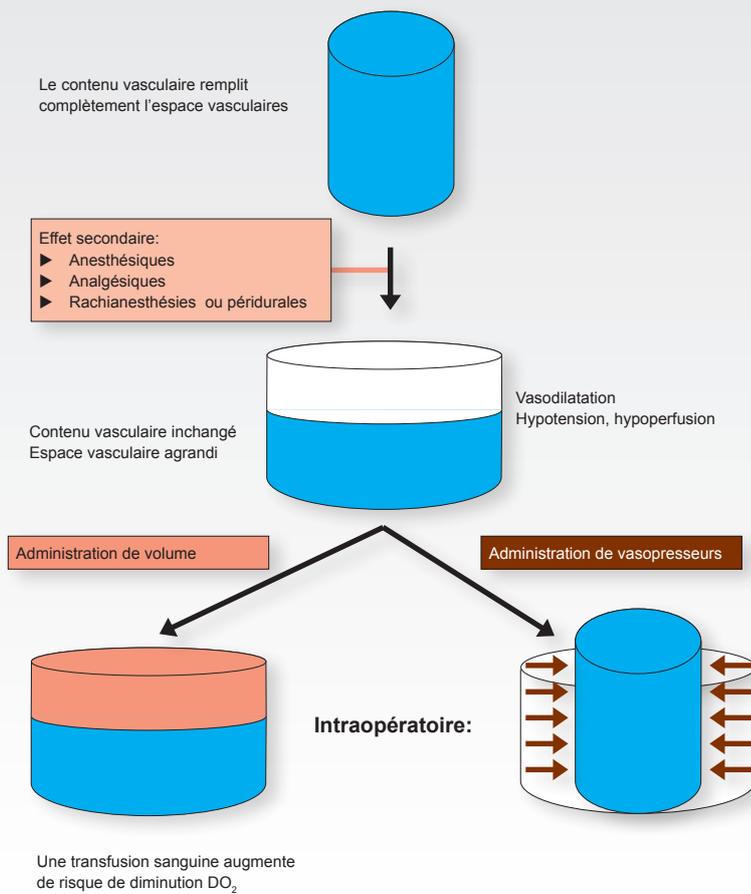


Figure 2: Changements dynamiques péri-opératoires entre l'espace vasculaire et le contenu

réduit) [8]. Cela pose aussi la question de quel état de remplissage est le meilleur pour quelle intervention et quel le patient (p. ex.: un bilan positif lors d'une pneumonectomie est associé à une augmentation de la morbidité/mortalité, Fig 3).

Un monitoring adéquat de la volémie est une condition préalable: les paramètres dynamiques de pré-charge de l'hémodynamique tels que Velocity-Time-Integral (doppler oesophagien), Pulse Pressure Variation (PPV: <10 = pas d'intervention volumique; 11–13 = pas sûr; observation du déroulement, > 13 = intervention volumique) ou variation du volume systolique (SSV: doppler oesophagien, LiDCO®, PiCCO®, Swan-Ganz), sont beaucoup plus sensibles que les paramètres statiques tels que le pouls et la mesure de la pression sanguine artérielle et veineuse centrale. Les paramètres dynamiques de pré-charge sont utilisés dans la gestion des volumes GDT. Des déterminations régulières du lactate plasmatique et un suivi de la SvO_2 reflètent l'établissement du bilan d' O_2 et du métabolisme tissulaire en tant que suivi de la microcirculation.

Perte sanguine:

Une perte de sang limitée de <500 ml peut être compensée par la majorité des patients (autotransfusion sanguine endogène) et ne doit pas être remplacée dans tous les cas.

En revanche, les pertes de sang de >500 ml doivent être remplacées pour prévenir l'hypovolémie. Première mesure: l'administration de cristalloïdes physiologiques iso osmotiques équilibrés: La pharmacocinétique et dynamique des cristalloïdes est différente sous anesthésie peropératoire à celle en état de veille: l'effet volumique initial est de 100% après perfusion et l'effet reste à environ 50–80% aussi longtemps que le débit de perfusion est maintenu [9]. La demi-vie des cristalloïdes est de 80 min. voire plus longtemps (à cause du stress pré-opératoire, de la déshydratation, des pertes sanguines (<1000 ml) et de la grossesse) [10]. Chez des volontaires éveillés, elle dure environ 20 minutes et l'effet s'évanouit rapidement. Ainsi, et au lieu de remplacer la perte de sang rapidement avec un rapport de 1: 3–5, ce qui entraîne une hypervolémie passagère,

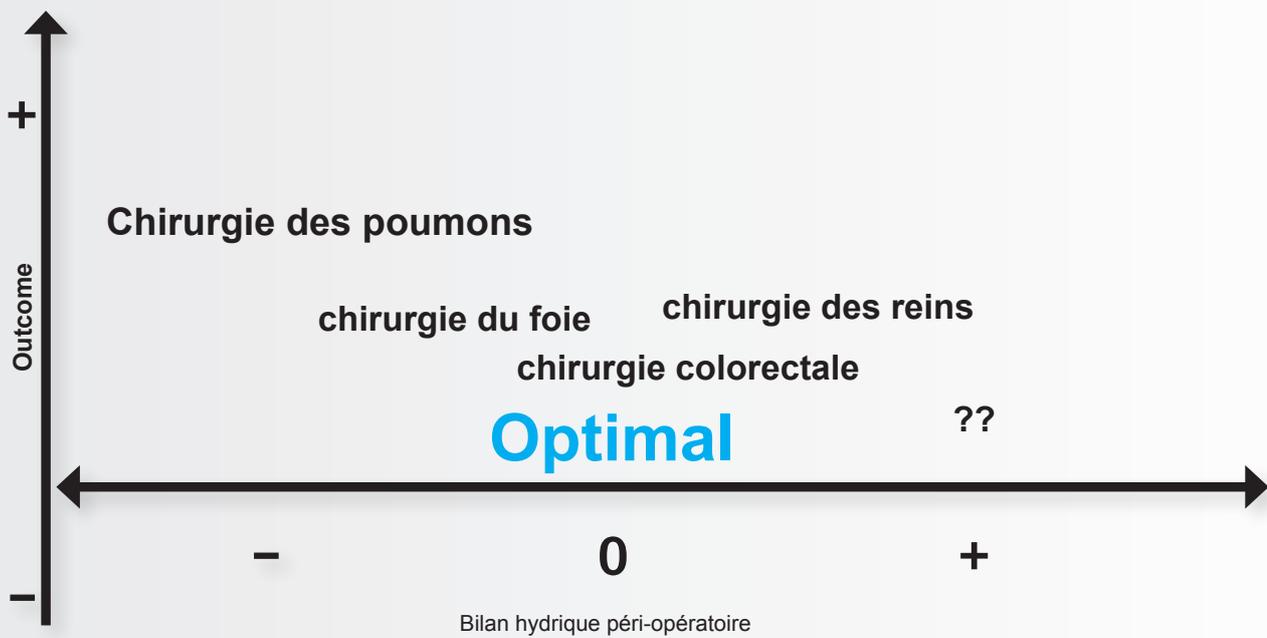
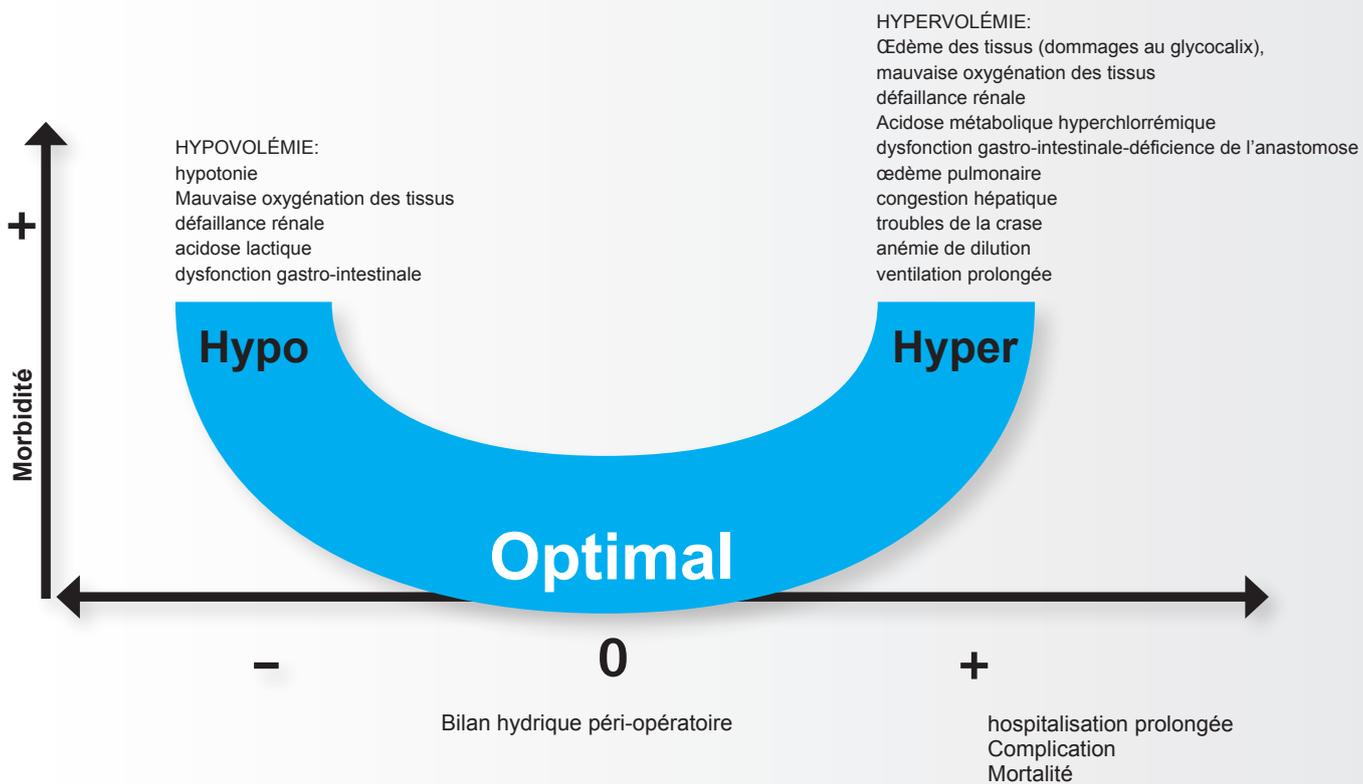


Figure 3: Bilan hydrique péri-opératoire optimal

et peut-être un nouveau saignement ou la limitation de la coagulation (effet de dilution), il est plus conseillé d'administrer initialement un remplacement 1:1, puis d'augmenter le débit de perfusion de base (doublement du débit de perfusion) [11]. En utilisant une augmentation de la dose passagère du vasopresseur, on induit de facto une autotransfusion de sang endogène, puisque nous sommes en mesure de mobiliser environ 500 ml sang de la région splanchnique [12]. En maximisant/optimisant la micro-circulation dans le cadre du GDT, la prudence est requise: Un débit sanguin micro vasculaire lent permet une sortie d'oxygène suffisante de chaque globules rouges, par contre, un flux sanguin élevé permet le passage de plus d'érythrocytes à travers les capillaires.

Lors de grandes interventions abdominales, rétro-péritonéales, et thoraciques, l'hémodynamique est souvent massivement influencée par la chirurgie: il s'agit de choc obstructif par compression de la veine cave inférieure ou supérieure ou épongeage de la cavité abdominale avec des compresses. Ces changements hémodynamiques sont difficiles à compenser par les volumes et, selon les circonstances, le sont peut-être mieux avec les vasopresseurs, sont souvent passagers et peuvent/doivent être tolérés avec surveillance de la perfusion tissulaire (NIRS cérébral et/ou somatique, SvO₂ et lactate). Il est important d'éviter une trop longue (10 min.) hypotension sévère (MAP <55 mmHg), car là, le taux de complications post-opératoires augmente à nouveau. Les signes indirects de la perfusion tissulaire, analyse des gaz du sang artériel, SvO₂ et lactate sont essentiels dans le cadre des opérations plus importantes avec une grande perte de sang et doivent être prélevés à intervalles réguliers.

Perte de sang importante (perte de >20% du volume sanguin): Après le remplacement de la perte sanguine avec jusqu'à 3 litres de cristalloïdes, il faut penser à l'utilisation de produits de remplacement (colloïdes «naturels» (albumine 5% à 20%), colloïdes «synthétiques» (Voluven®), produits sanguins). L'effet de volume (albumine 5%, Voluven®) est d'environ 85 à 100% lors d'hypovolémie et la demi-vie

d'environ 120 minutes. (sujets éveillés) et passe à 12 heures en péri-opératoire. L'utilisation de colloïdes de la dernière génération (Voluven®) peut être indiquée, cependant les contre-indications (d'après l'Agence européenne des médicaments (EMA): patients nécessitant des soins intensifs, septicémie, insuffisance rénale, hémorragie intracrânienne, coagulopathie) et la dose maximale (20 ml/kg de poids corporel) doivent absolument être respectées. Cependant, la fenêtre thérapeutique pour les colloïdes avant que des produits sanguins doivent être administrés est faible. En fin de compte, les données publiées ne montrent pas d'effets néfastes des colloïdes (Voluven®) sur la fonction rénale dans le cadre électif péri-opératoire. En revanche, il a été montré que tous les colloïdes synthétiques ont une influence négative sur la coagulation (clinique: augmentation de saignements, laboratoire: valeurs du thrombo-élastogramme mauvaises) [13,14].

En résumé, le traitement adéquat par perfusion (IN) doit être adapté aux besoins et orienté par la perte (OUT: perte de liquide et de volume) et remplacés d'abord par des solutions cristalloïdes physiologique équilibrées iso-osmotiques. Pour des pertes de sang importantes (>20% de pertes sanguines) se pose ensuite la question des produits de substitution (colloïdes, produits sanguins).

Contact:

Auteur correspondant:
PD Dr. med Patrick Y. Wüthrich
Clinique universitaire pour
l'anesthésie et la thérapie de la douleur, Hôpital de l'île, 3010 Berne
patrick.wuethrich@insel.ch

Co auteure:
Claudia Cabriotto Gonzalez
Experte diplômée en anesthésie EPD ES
claudia.cabriottogonzalez@insel.ch

Références

1. Chawla LS, Ince C, Chappell D, Gan TJ, Kellum JA, Mythen M, Shaw AD, Workgroup AXF (2014) Vascular content, tone, integrity, and haemodynamics for guiding fluid therapy: a conceptual approach. *British journal of anaesthesia* 113 (5):748-755. doi:10.1093/bja/aeu298
2. Licker M, Triponez F, Ellenberger C, Karenovics W (2016) Fluid Therapy in Thoracic Surgery: A Zero-Balance Target is Always Best! *Turkish journal of anaesthesiology and reanimation* 44 (5):227-229. doi:10.5152/TJAR.2016.006
3. Lobo DN, Awad S (2014) Should chloride-rich crystalloids remain the mainstay of fluid resuscitation to prevent 'pre-renal' acute kidney injury?: con. *Kidney international* 86 (6):1096-1105. doi:10.1038/ki.2014.105
4. Awad S, Allison S, Lobo D (2008) The history of 0.9 % saline. *Clin Nutr* 27:179 - 188
5. Hildebrand LB, Koepfli E, Kimberger O, Sigurdsson GH, Brandt S (2011) Hypotension during fluid-restricted abdominal surgery: effects of norepinephrine treatment on regional and microcirculatory blood flow in the intestinal tract. *Anesthesiology* 114 (3):557-564. doi:10.1097/ALN.0b013e31820bf c81
6. Wuethrich PY, Burkhard FC, Studer UE (2014) In reply. *Anesthesiology* 121 (2):434-435. doi:10.1097/ALN.0000000000000323
7. Wuethrich PY, Burkhard FC, Thalmann GN, Stueber F, Studer UE (2014) Restrictive Deferred Hydration Combined with Preemptive Norepinephrine Infusion during Radical Cystectomy Reduces Postoperative Complications and Hospitalization Time: A Randomized Clinical Trial. *Anesthesiology* 120 (2):365-377. doi:10.1097/ALN.0b013e3182 a44440
8. id therapy and the hypovolemic microcirculation. *Current opinion in critical care* 21 (4):276-284. doi:10.1097/MCC.0000000000 000220
9. Hahn RG (2014) Why crystalloids will do the job in the operating room. *Anaesthesiology intensive therapy* 46 (5):342-349. doi:10.5603/AIT.2014.0058
10. Hahn RG, Lyons G (2016) The half-life of infusion fluids: An educational review. *European journal of anaesthesiology* 33 (7):475-482. doi:10.1097 EJA.0000000000000436
11. Hahn RG (2013) Fluid therapy in uncontrolled hemorrhage--what experimental models have taught us. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 57 (1):16-28. doi:10.1111/j.1399-6576.2012.02763.x
12. Gelman S, Mushlin PS (2004) Catecholamine-induced changes in the splanchnic circulation affecting systemic hemodynamics. *Anesthesiology* 100 (2):434-439
13. Perel P, Roberts I (2012) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD000567. doi:10.1002/14651858. CD000567.pub5
14. Kind SL, Spahn-Nett GH, Emmert MY, Eismann J, Seifert B, Spahn DR, Theusinger OM (2013) Is dilutional coagulopathy induced by different colloids reversible by replacement of fibrinogen and factor XIII concentrates? *Anesthesia and analgesia* 117 (5):1063-1071. doi:10.1213/ANE.0b013e3182a52876