

LE SAIGNEMENT AU BLOC OPÉRATOIRE

F. Bonhomme

Service d'Anesthésiologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1211 Genève 14, Suisse

Email: Fanny.Bonhomme@heuge.ch

Points essentiels

- Le risque hémorragique d'un patient lors d'une chirurgie doit être évalué en préopératoire, incluant le risque hémorragique propre à la chirurgie et le risque hémorragique lié au patient lui-même (troubles de l'hémostase, traitement antithrombotiques, etc.).
- En cas de risque hémorragique élevé, une anémie préopératoire doit être recherchée ; si une anémie préopératoire est présente, sa cause doit être identifiée et un traitement (supplémentation ferrique et/ou érythropoïétine) devrait être entrepris pour augmenter l'hémoglobémie avant l'intervention.
- L'utilisation d'acide tranexamique permet de diminuer les pertes sanguines en chirurgie cardiovasculaire et orthopédique majeure.
- En chirurgie hémorragique (notamment cardio-vasculaire, orthopédique, rachidienne, neurologique et transplantation), la récupération de sang périopératoire permet d'éviter le recours à la transfusion homologue de produits sanguins labiles.
- L'hémoglobémie visée en cas d'hémorragie au bloc opératoire est comprise entre 70 et 90 g-l⁻¹.
- L'utilisation des ratios transfusionnels élevés (PFC/Plaquettes/CGR) doit être réservée aux rares situations de choc hémorragique entrant dans le cadre de transfusion massive.
- Au bloc opératoire, l'hémorragie est le plus souvent progressive. Sa prise en charge doit être monitorée et la transfusion de produits sanguins labiles décidée sur la base de critères cliniques et biologiques.

1. Introduction

Dans la Check-list « Sécurité du patient au bloc opératoire » (HAS Version 2011-01), le risque de saignement périopératoire fait partie des éléments indispensables à vérifier au bloc opératoire pour toute intervention chirurgicale, avant même l'induction anesthésique. Les objectifs principaux de cet item de la Check-list sont :

- l'identification préopératoire des interventions chirurgicales à risque hémorragique et/ou des situations cliniques propres au patient qui augmentent le risque de saignement,
- la mise en œuvre de mesures adéquates lorsque ce risque est identifié (disponibilité des documents de groupage sanguin et RAI, accès veineux, produits et matériels de transfusion, etc.).

Plus globalement, la gestion du saignement périopératoire devrait commencer en amont même du bloc opératoire par l'implémentation de stratégies d'identification et de correction des facteurs de risque de saignement et des critères de tolérance à l'anémie, afin de prévenir le saignement périopératoire et le recours à la transfusion homologue de produits sanguins labiles (PSL).

2. Situations à risque hémorragique

Le saignement au bloc opératoire peut être lié soit à la procédure chirurgicale elle-même soit à des facteurs propres au patient qui augmentent le risque de saignement pour une intervention habituellement non hémorragique.

2.1. Facteurs de risque liés à la procédure

Selon la Check-list HAS 2011, le saignement périopératoire est important lorsqu'il dépasse 500 ml ou 7 ml.kg⁻¹ en pédiatrie. Ce volume est différent des pertes sanguines autorisées calculées selon la formule :

$$\text{Pertes sanguines autorisées (en ml de globules rouges)} = \text{VST} \times (\text{Ht}_{\text{initial}} - \text{Ht}_{\text{seuil}})$$

où VST représente le volume sanguin total (70ml.kg⁻¹ pour un homme, 65ml.kg⁻¹ pour une femme), Ht_{initial} l'hématocrite initial du patient et Ht_{seuil} l'hématocrite minimal toléré (seuil transfusionnel).

Les chirurgies les plus à risque de saignement sont la chirurgie cardiaque et la chirurgie orthopédique, et les situations obstétricales. En dehors du type même de chirurgie, d'autres

facteurs peuvent faire varier le volume de sang épanché en périopératoire comme la technique chirurgicale, les interventions de reprise chirurgicale (plus hémorragiques que les chirurgies de première intention), l'expérience du chirurgien et la qualité de l'hémostase locale.

Les volumes des pertes sanguines peropératoires sont très variables dans la littérature (123 à 1172 ml pour la chirurgie prothétique de hanche, 100 à 3631 ml pour la chirurgie du rachis, 155 à 3200 ml pour la chirurgie cardio-vasculaire, 125 à 1500 ml pour la chirurgie obstétricale) de même que les pertes sanguines postopératoires (315 à 929 ml pour la chirurgie prothétique de hanche, 112 à 1125 ml pour la chirurgie du rachis, 220 à 4340 ml pour la chirurgie prothétique de genou, 1463 à 2763 ml pour la chirurgie cardio-vasculaire). Ces données rapportées par l'HAS en 2006 proviennent d'études déjà anciennes, publiées entre 1992 et 2003. Même si certains agents pharmacologiques comme l'acide tranexamique ont permis de diminuer les pertes sanguines de certaines de ces interventions, la chirurgie cardiaque et la chirurgie orthopédique lourde restent associées à un taux de transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) élevé : jusqu'à 70 % pour la chirurgie de fracture fémorale ou les révisions de prothèse de hanche et 50 % pour la chirurgie de prothèse totale de hanche [1], autour de 60 % pour la chirurgie de pontage coronaire [2].

2.2. Facteurs de risques liés au patient

L'évaluation du risque de saignement périopératoire doit également tenir compte des facteurs de risque liés au patient, essentiellement les troubles de l'hémostase, qu'ils soient acquis ou congénitaux, et qui peuvent entraîner des complications hémorragiques per- ou postopératoires en cas de chirurgie habituellement non hémorragique.

Les troubles acquis de l'hémostase sont les plus fréquents, liés à une prise médicamenteuse dans la très grande majorité des cas : 5 % de la population française prend un traitement antiplaquettaire et près de 2 % sont traités par anticoagulants oraux. Les chirurgies et procédures invasives associées à un risque hémorragique augmenté en cas de traitement antithrombotique incluent en plus de la chirurgie cardiaque et de la chirurgie orthopédique lourde : la chirurgie urologique (résection transurétrale de prostate, résection de vessie, néphrectomie), les résections de polypes larges, les chirurgies majeures étendues, la neurochirurgie notamment intracrânienne pour laquelle même un saignement minime peut avoir de graves conséquences [3].

Les thrombopénies modérées ou sévères peuvent augmenter le risque hémorragique en cas d'acte invasif. Globalement, le risque hémorragique est estimé faible pour une thrombopénie

isolée entre 50 et 100 G.l⁻¹. Ce risque devient important lorsque la numération plaquettaire est inférieure à 50 G.l⁻¹ ou si elle est associée à d'autres troubles de la crase.

Il faut toutefois noter que tous les déficits de l'hémostase n'augmentent pas le risque hémorragique même en cas d'allongement des temps de coagulation. Ainsi en cas de déficits rares en facteurs de la coagulation, le taux du facteur déficitaire seul ne permet pas de prédire le risque hémorragique et un grand nombre de gestes invasifs (chirurgie mineure ou majeure, anesthésie neuraxiale, accouchement, etc.) peuvent être réalisés chez les patients asymptomatiques avec un déficit modéré [4].

3. Moyens de prévention du saignement périopératoire

3.1. Corriger les facteurs de risque préexistants

Les conditions cliniques qui augmentent le risque hémorragique doivent être identifiées et si possible corrigées avant l'intervention. Cela implique de détecter les anomalies congénitales à risque hémorragique, de corriger ces éventuels troubles de l'hémostase si nécessaire, et d'assurer la gestion périopératoire des médicaments antithrombotiques.

Détection d'une anomalie de l'hémostase à risque hémorragique

La réalisation systématique d'un bilan biologique d'hémostase (TP, TCA, Plaquettes) ne permet pas de prédire le risque hémorragique périopératoire [5]. La Société française d'anesthésie et de réanimation a publié en 2012 des recommandations formalisées d'experts sur les examens préinterventionnels (<http://www.sfar.org/article/901/examens-pre-interventionnels-systematiques-rfe-2012>) pour rationaliser et limiter ces prescriptions systématiques. Ainsi il est recommandé de ne pas prescrire de façon systématique un bilan d'hémostase chez les patients dont l'anamnèse et l'examen clinique ne font pas suspecter un trouble de l'hémostase, quel que soit le grade ASA ou l'âge des patients (à l'exclusion des enfants qui n'ont pas acquis la marche), quel que soit le type d'intervention ou le type d'anesthésie choisi (anesthésie générale, anesthésie neuraxiale, blocs périphériques ou techniques combinées), y compris en obstétrique [6]. L'évaluation du risque hémorragique péri-interventionnel lors de la consultation d'anesthésie doit être basée sur un interrogatoire détaillé des antécédents personnels et familiaux, et sur l'examen physique.

Correction des troubles de l'hémostase à risque hémorragique

Chez les patients porteurs d'un déficit congénital de l'hémostase primaire (maladie de von Willebrand) ou en facteurs de la coagulation (hémophilie A ou B, déficits rares en facteurs de la coagulation), il est préférable de se référer au spécialiste en charge du patient avant tout acte invasif, de façon à effectuer le bilan préopératoire adéquat et à disposer d'un schéma de traitement (substitution en facteurs, traitements prohémostatiques) adapté au type de geste invasif envisagé.

En cas de thrombopénie, la transfusion plaquettaire prophylactique se justifie selon la profondeur de la thrombopénie en fonction du geste invasif : en général, on considère qu'un chiffre de plaquettes supérieur à 50 G.l⁻¹ fournit une hémostase adéquate pour une intervention chirurgicale, sauf pour la neurochirurgie où le seuil recommandé est entre 75 et 100 G.l⁻¹ [7]. Par contre, la transfusion prophylactique de plaquettes (avant un saignement) chez des patients traités par antiplaquettaires n'est pas recommandée.

D'après les recommandations ANSM/HAS 2012 [8], l'administration prophylactique de plasma avant la survenue du saignement chez un patient ayant des concentrations modérément altérées de facteurs n'est pas indiquée. En cas d'insuffisance hépatocellulaire chronique, la correction du temps de prothrombine (TP) en prévision d'un geste à risque hémorragique n'est pas justifiée, d'autant que la balance hémostatique est souvent conservée [9].

Management préopératoire des traitements antithrombotiques

La gestion préopératoire des antiagrégants plaquettaires ou des anticoagulants, en chirurgie programmée ou en chirurgie urgente, a fait l'objet de nombreuses recommandations que nous n'aborderons pas ici [3,10].

Correction d'une anémie préopératoire

La détection d'une anémie préopératoire et sa correction avant une intervention à risque hémorragique ne modifient pas le risque hémorragique en lui-même, mais permettent une augmentation de l'hémoglobine et par-là diminuent le recours à la transfusion sanguine périopératoire [11]. Plusieurs études ont montré un bénéfice du traitement préopératoire par fer ou érythropoïétine en cas d'anémie avant chirurgie orthopédique (prothèse totale de hanche ou de genou), chirurgie colorectale, chirurgie gynécologique (hystérectomie) ou chirurgie cardiaque, avec une diminution des taux de transfusion périopératoire de CGR ; selon ces études le nombre de patients à traiter (NNT) varie entre 3 et 7. Dans l'optique d'un

traitement de l'anémie par supplémentation ferrique en cas de carence en fer, ou par érythropoïétine en l'absence de carence en fer, le diagnostic de l'anémie devrait être fait 4 à 8 semaines avant l'intervention à risque hémorragique.

3.2. Prévenir la survenue d'une coagulopathie

Facteurs participants à l'apparition ou au maintien de troubles de l'hémostase

Au bloc opératoire, l'apparition d'une coagulopathie lors d'hémorragies sévères est le plus souvent progressive, et à la phase initiale d'une hémorragie, l'hémostase peut être normale. Ceci est bien différent de la coagulopathie précoce et quasi immédiate observée chez les polytraumatisés graves ou en cas d'hémorragie du post-partum. De nombreux facteurs participent à l'apparition ou l'entretien de troubles de l'hémostase lors d'une hémorragie.

L'hypothermie diminue la génération de thrombine et la synthèse de fibrinogène par dysfonction des facteurs de la coagulation, entraîne une dysfonction plaquettaire et une dysfonction endothéliale et augmente la fibrinolyse. La diminution même minime de la température corporelle ($<1\text{ }^{\circ}\text{C}$) augmente les pertes sanguines de près de 16 %, et augmente le risque relatif de transfusion de CGR de 22 % [12]. Le maintien de la normothermie est donc essentiel.

L'acidose sévère ($\text{pH}<7.1$) inhibe également la génération de thrombine, entraîne une dysfonction plaquettaire et accélère la dégradation du fibrinogène. La correction de l'acidose par l'apport de bicarbonates ne réverse pas immédiatement les troubles de l'hémostase induits par l'acidose.

L'hypocalcémie inhibe la polymérisation de la fibrine et diminue l'activité des facteurs de coagulation (l'activité du facteur VIIa notamment est dépendante du calcium) et des plaquettes. En cas d'hémorragie, la calcémie doit donc être monitorée (mesure du calcium ionisé) et corrigée précocement.

Agents prohémostatiques

L'acide tranexamique est un analogue de la lysine qui inhibe la fibrinolyse. Une méta-analyse regroupant 65 études [13] a montré que l'acide tranexamique réduisait le risque relatif de transfusion de CGR de 32 % en chirurgie cardiaque et de 51 % en chirurgie orthopédique (prothèse totale de genou ou de hanche, chirurgie du rachis). En pédiatrie, l'acide tranexamique diminue les pertes sanguines et la transfusion de CGR au cours des chirurgies rachidiennes et craniofaciales [14].

Les protocoles d'administration de l'acide tranexamique dans toutes ces études sont très variables : le plus souvent la dose de charge est de l'ordre de 10 à 25 mg.kg⁻¹, suivie d'une dose d'entretien entre 1 et 4 mg.kg⁻¹.h⁻¹.

En obstétrique, peu d'études de bonne qualité ont démontré une efficacité de l'acide tranexamique pour prévenir l'hémorragie du post-partum ; en cas d'hémorragie avérée, l'acide tranexamique réduirait les pertes sanguines et les transfusion de CGR [15].

Le fibrinogène est le facteur de coagulation qui atteint le plus rapidement des taux critiques en cas d'hémodilution, et une hypofibrinogénémie est fréquente en cas d'hémorragie massive. De nombreuses études sont en faveur d'un apport précoce de fibrinogène en cas d'hémorragie massive, et les taux minimaux à maintenir en cas d'hémorragie ont été progressivement relevés ces dernières années. Quelques études ont même cherché à démontrer une efficacité des concentrés de fibrinogène en prévention du saignement dans des chirurgies à risque hémorragique. Dans une étude randomisée en chirurgie urologique (20 cystectomies), après hémodilution par des colloïdes en compensation des pertes sanguines, l'administration de 45 mg.kg⁻¹ de fibrinogène a montré une amélioration de la fermeté du caillot en thromboélastométrie et une diminution des transfusions postopératoires [16]. Dans une étude randomisée ayant inclus 20 patients opérés d'une chirurgie coronarienne, l'administration préopératoire de 2 g de fibrinogène, quelle que soit la fibrinogénémie initiale, réduisait les pertes sanguines postopératoires de 32 % [17]. Ces petites études nécessitent d'être confirmées par des études de grande ampleur. L'apport prophylactique de fibrinogène n'est pour l'instant pas suffisamment validé et ne peut donc pas être recommandé. L'apport de concentrés de fibrinogènes est pour l'instant réservé aux situations de saignement actif associé à un déficit en fibrinogène, quantitatif (hypofibrinogénémie) ou qualitatif (anomalies thromboélastographiques).

4. Effets bénéfiques et délétères de la transfusion

Dans l'approche décrite par Erber [18], la gestion d'un saignement au bloc opératoire est graduelle : les pertes sanguines sont d'abord compensées par la perfusion de cristalloïdes ou de colloïdes, puis par la transfusion de CGR lorsque l'hématocrite atteint un seuil limite ; la transfusion de plasma frais congelé (PFC) est proposée lorsqu'apparaissent les troubles de la coagulation, et l'apport de plaquettes est proposé encore plus tardivement. Le bénéfice des ratios transfusionnels élevés (CGR/PFC/Unités plaquettaires proches de 1/1/1) et des protocoles de transfusion massive dans la prise en charge de l'hémorragie massive du

polytraumatisé conduit à réfléchir à un apport plus précoce et plus important de PFC, de plaquettes, et de facteurs de coagulation lors d'une hémorragie au bloc opératoire. Il n'y a pas actuellement de preuve d'un bénéfice des ratios transfusionnels élevés lors de la gestion d'un saignement au bloc opératoire, en dehors de situations bien particulières comme la rupture d'anévrismes de l'aorte abdominale.

Les recommandations récentes de la Société européenne d'anesthésiologie (ESA) sont en faveur d'une stratégie de transfusion plutôt restrictive [19].

Ces dernières années, les « seuils transfusionnels » sont le sujet de nombreux débats, consécutifs à plusieurs études aux résultats contradictoires. Deux stratégies s'opposent : une stratégie dite « restrictive » où le seuil transfusionnel est fixé autour de 70-80 g.l⁻¹ d'hémoglobine (en l'absence de signes cliniques de mauvaise tolérance à l'anémie), et une stratégie dite « libérale » où le seuil est plus haut, autour de 90-100 g.l⁻¹ [20].

Chez les patients hémodynamiquement stables et qui ne saignent pas activement, la stratégie transfusionnelle restrictive n'est pas inférieure, voire même serait supérieure en terme de réduction de la mortalité hospitalière (mais pas de la mortalité à 30 jours), à une stratégie libérale. Par contre, en cas d'hémorragie active, le volume de saignement semble être un facteur à prendre en compte pour décider du seuil transfusionnel. Une large étude sur plus de 46 000 patients des hôpitaux des vétérans américains (âge >65 ans) a montré que la mortalité était corrélée de manière inverse avec le taux de transfusion intraopératoire chez les patients dont les pertes sanguines étaient supérieures à 500 ml : lorsque le taux de transfusion intraopératoire était plus élevé, la mortalité à 30 jours était diminuée [21]. Mais, des résultats inverses ont été montrés dans une étude randomisée récente chez des patients présentant une hémorragie digestive haute aiguë, puisque la morbi-mortalité était augmentée dans le groupe stratégie libérale (seuil transfusionnel à 90 g.l⁻¹) par rapport au groupe restrictif.

Les recommandations européennes de l'ESA préconisent une stratégie transfusionnelle restrictive pour maintenir un taux d'hémoglobine entre 70 et 90 g.l⁻¹ en cas de saignement actif [19]. Néanmoins, en cas d'hémorragie active associée à des troubles de l'hémostase, certains auteurs suggèrent que des seuils plus hauts (autour de 90 à 100 g.l⁻¹) pourraient être bénéfiques, car la transfusion de CGR améliore l'hémostase primaire (effet rhéologique et activation plaquettaire) et la génération de thrombine.

La transfusion de CGR expose à de nombreuses complications, classiquement : transmission d'agents infectieux viraux (VIH, VHB, VHC, dont le risque est devenu infime), contamination bactérienne, syndrome de détresse respiratoire post-transfusionnel (TRALI=

transfusion related acute lung injury), surcharge volémique, réactions transfusionnelles hémolytiques et non hémolytiques, allo-immunisation, réactions allergiques. Plusieurs études essentiellement en chirurgie cardiaque adulte et pédiatrique ont montré une association entre la transfusion de CGR et les infections bactériennes postopératoires (pneumonies ou infections du site chirurgical), la survenue d'une insuffisance rénale, la durée de ventilation mécanique, la durée d'hospitalisation voire la mortalité ; mais ces études ne permettent pas d'établir un lien de causalité entre la transfusion de CGR et la morbi-mortalité postopératoire.

La transfusion de PFC à ratios élevés a montré un bénéfice chez les patients polytraumatisés en situation d'hémorragie massive et bénéficiant d'une transfusion massive, avec une diminution de la mortalité chez les patients recevant des ratios PFC/CGR entre 1/1 et 1/2 [22]. Par contre, la transfusion de PFC chez les patients de chirurgie avec une hémorragie active, mais sans transfusion massive ou chez les polytraumatisés non transfusés massivement s'avère sans bénéfice et augmenterait même les complications postopératoires (défaillance multiviscérale, ARDS, TRALI) voire la mortalité [23,24].

Ainsi, d'après les recommandations de l'ANSM 2012, en cas d'hémorragie modérée, peu évolutive ou rapidement contrôlée, l'administration de PFC doit être guidée par des anomalies biologiques (ratio $TP_{\text{patient}}/TP_{\text{témoin}} > 1.5$, ou $TP < 40\%$) avec une posologie initiale de 10 à 15 $ml \cdot kg^{-1}$. En cas de choc hémorragique ou de situation à risque de transfusion massive, les PFC sont alors associés à la transfusion de CGR avec des ratios élevés (1/1 ou 1/2).

Les recommandations de l'ESA sur l'hémorragie massive au bloc opératoire ne préconisent pas de ratios PFC/CGR élevés, en l'absence d'essais randomisés de bonne qualité, à l'exception du contexte particulier de l'hémorragie du post-partum.

5. Conclusion

Le saignement au bloc opératoire reste une préoccupation majeure des anesthésistes, avec comme objectif principal la diminution de la morbi-mortalité liée à l'anémie ou à l'utilisation des produits sanguins labiles. La connaissance des situations à risque hémorragique, l'optimisation périopératoire des patients (correction de l'anémie, optimisation de la tolérance au saignement), l'utilisation d'agents prohémostatiques ou le recours à la récupération de sang périopératoire devraient permettre d'une part de diminuer les pertes sanguines périopératoires et d'autre part diminuer le recours à la transfusion homologue de produits sanguins labiles.

Références

- [1] Verlicchi F, Desalvo F, Zanotti G, Morotti L, Tomasini I. Red cell transfusion in orthopaedic surgery: a benchmark study performed combining data from different data sources. *Blood Transfus* 2011;9:383–7.
- [2] Bennett-Guerrero E, Zhao Y, O'Brien SM, Ferguson TB, Peterson ED, Gammie JS, et al. Variation in use of blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2010;304:1568–75.
- [3] Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e326S–e350S.
- [4] Bonhomme F, Schved J-F, Giansily-Blaizot M, Samama CM, de Moerloose P. [Rare bleeding disorders and invasive procedures]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013;32:198–205.
- [5] Eckman MH, Erban JK, Singh SK, Kao GS. Screening for the risk for bleeding or thrombosis. *Ann Intern Med* 2003;138:W15–24.
- [6] Bonhomme F, Ajzenberg N, Schved J-F, Molliex S, Samama C-M, for the French Anaesthetic and Intensive Care Committee on Evaluation of Routine Preoperative Testing. Pre-interventional haemostatic assessment: Guidelines from the French Society of Anaesthesia and Intensive Care. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:142–62.
- [7] Marret E, Ohana M. Gestion d'une thrombopénie en anesthésie. *Conférences d'actualisation SFAR* 2006:95–112.
- [8] ANSM. Transfusion de plasma thérapeutique : Produits, indications. 2012:1–15.
- [9] Warnaar N, Lisman T, Porte RJ. The two tales of coagulation in liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2008;13:298–303.
- [10] Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:999–1015.
- [11] Lin DM, Lin ES, Tran M-H. Efficacy and safety of erythropoietin and intravenous iron in perioperative blood management: a systematic review. *Transfus Med Rev* 2013;27:221–34.
- [12] Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology*

- 2008;108:71–7.
- [13] Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD001886.
 - [14] Faraoni D, Goobie SM. The Efficacy of Antifibrinolytic Drugs in Children Undergoing Noncardiac Surgery. *Anesth Analg* 2014;118:628–36.
 - [15] Roberts I, Ker K. Tranexamic acid for postpartum bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;115:220–1.
 - [16] Fenger-Eriksen C, Jensen TM, Kristensen BS, Jensen KM, Tonnesen E, Ingerslev J, et al. Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Thromb and Haemost* 2009;7:795–802.
 - [17] Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, Baghaei F, Flinck A, Skrtic S, et al. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study. *Thromb Haemost* 2009.
 - [18] Erber WN. Massive blood transfusion in the elective surgical setting. *Transfus Apher Sci* 2002;27:83–92.
 - [19] Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CAA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:270–382.
 - [20] Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD002042.
 - [21] Wu WC, Trivedi A, Friedmann PD, Henderson WG, Smith TS, Poses RM, et al. Association between hospital intraoperative blood transfusion practices for surgical blood loss and hospital surgical mortality rates. *Ann Surg* 2012;255:708–14.
 - [22] Murad MH, Stubbs JR, Gandhi MJ, Wang AT, Paul A, Erwin PJ, et al. The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2010;50:1370–83.
 - [23] Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR, Minei JP, Harbrecht BG, Moore EE, et al. Fresh Frozen Plasma Is Independently Associated With a Higher Risk of Multiple Organ Failure and Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Trauma* 2009;67:221–30.
 - [24] Inaba K, Branco BC, Rhee P, Blackbourne LH, Holcomb JB, Teixeira PGR, et al.

Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion. *J Am Coll Surg* 2010;210:957–65.