

Rapport d'expert

Bénéfices attendus du remplissage vasculaire

Beneficial effects expected from vascular filling

J. Duranteau ^{a,*}, C. Richard ^b

^a Département d'anesthésie-réanimation chirurgicale, CHU de Bicêtre,
78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex, université Paris Sud, France

^b Service de réanimation médicale, CHU de Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex, université Paris Sud, France

Reçu et accepté le 15 mars 2004

Disponible sur internet le 26 avril 2004

Résumé

La survenue d'une hypovolémie absolue ou relative entraîne une diminution du retour veineux systémique et une chute du volume d'éjection systolique. Chez des patients vigiles sans antécédents cardiovasculaires, la réponse sympathique vasculaire parvient à maintenir la pression artérielle moyenne (PAM) jusqu'à des diminutions de volume intravasculaire de l'ordre de 25 %. Cependant, l'anesthésie, la sédation, le sepsis ou certaines lésions traumatiques peuvent altérer cette réponse sympathique. Le bénéfice attendu du remplissage vasculaire concerne l'augmentation du retour veineux, l'augmentation du volume d'éjection systolique, l'augmentation de la pression artérielle (systolique, moyenne et pulsée), et l'augmentation de la délivrance en oxygène aux tissus. Ce bénéfice est jugé sur la régression des signes cliniques d'hypovolémie, l'amélioration de la perfusion tissulaire et la correction de l'acidose lactique. Dans le sepsis, la correction de la vasoplégie par un vasopresseur doit être souvent associée au remplissage vasculaire car elle améliore le rendement et l'efficacité de ce dernier.

© 2004 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The expected benefits of vascular filling are mainly an increase in venous return, systolic volume, arterial pressure (systolic, diastolic and mean) and oxygen delivery. This benefit is assessed by the regression of clinical features of hypovolemia, the improvement of tissular perfusion and of lactic acidosis. In severe sepsis, the treatment of vasoplegia by vaso-active drugs must be frequently associated with vascular filling to strengthen its effect.

© 2004 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Remplissage vasculaire ; Hypotension ; Retour veineux ; Transport artériel en oxygène

Keywords: Vascular filling; Hypotension; Venous return; Arterial oxygen transport

1. Conséquences physiopathologiques de l'hypovolémie

La survenue d'une hypovolémie absolue ou relative entraîne en raison de la diminution du retour veineux une chute du volume d'éjection systolique, conséquence directe du principe de Frank-Starling, à l'origine d'une baisse du débit cardiaque [1]. Cette baisse du débit cardiaque survient en dépit de l'augmentation de la fréquence cardiaque, secon-

naire à l'activation du système sympathique et du système rénine-angiotensine-aldostérone. Les conséquences de la baisse du débit cardiaque concernent la pression artérielle, le transport artériel en oxygène, les débits régionaux et l'impact de cette baisse sur la microcirculation.

Chez des patients vigiles dénués de tout antécédent cardiovasculaire, pour des réductions du volume intravasculaire de l'ordre de 25 %, la réponse sympathique vasculaire parvient à maintenir la pression artérielle moyenne (PAM) en dépit de la chute du retour veineux et du débit cardiaque [2]. La vasoconstriction induite par la stimulation sympathique

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jacques.duranteau@bct.ap-hop-paris.fr (J. Duranteau).

touche préférentiellement les circulations musculocutanée, splanchnique et rénale [2,3]. Elle permet une redistribution du débit cardiaque et du transport artériel en oxygène vers les circulations dites protégées que sont les circulations coronarienne et cérébrale, pour assurer les besoins métaboliques de ces circulations lors de la période d'hypovolémie. Cette vasoconstriction s'exerce sur les fibres musculaires lisses artérielles et veineuses. Au niveau des circulations capacitives (circulations musculocutanée et splanchnique), la vasoconstriction veineuse conduit à une mobilisation du volume sanguin contenu dans ces circulations et contribue ainsi au maintien du retour veineux [4,5]. Les α_1 -adrénorécepteurs sont responsables de la vasoconstriction artérielle ; la vasoconstriction veineuse est le résultat d'une activation conjointe des α_1 et α_2 -adrénorécepteurs [6]. La vasoconstriction sympathique favorise également les mouvements liquidiens transcapillaires, par le biais d'une diminution de la pression hydrostatique capillaire qui favorise un passage liquidien de l'interstitium vers le capillaire. Ces mouvements transcapillaires produisent également une baisse de l'hématocrite qui induit une diminution des résistances au retour veineux. Ainsi, ces mouvements transcapillaires participent à la reconstitution du retour veineux et du volume plasmatique.

Cependant, plusieurs facteurs extrinsèques peuvent altérer cette réponse sympathique, comme l'anesthésie, la sédation, le sepsis ou les lésions traumatiques. L'anesthésie modifie profondément la réponse à l'hypovolémie [7–9]. Quel que soit l'agent anesthésique utilisé, il existe un certain degré d'inhibition de la réponse sympathique, à laquelle se surajoutent les effets propres de certains agents anesthésiques : vasodilatation, dépression myocardique. De même, le sepsis est susceptible d'induire une baisse de la réactivité aux agents vaso-actifs [10,11]. Enfin, Les lésions traumatiques peuvent interférer de manière importante avec l'hypovolémie : lésions médullaires avec sympatholyse sous-lésionnelle, contusion myocardique et syndrome inflammatoire lié au traumatisme [12,13]. Ainsi, dans ces situations, même pour de faibles réductions du volume intravasculaire, une diminution de la PAM peut être observée.

Face à la diminution du transport artériel en oxygène (TaO_2), les tissus mettent en place une série de mécanismes compensatoires visant à maintenir un équilibre entre la production d'ATP et les besoins métaboliques. Ainsi, une augmentation de l'extraction en oxygène (EO_2) permet, jusqu'à un certain seuil (transport artériel en oxygène critique), de maintenir une consommation tissulaire en oxygène (VO_2) constante [14]. Au niveau de la microcirculation, le sang apporté par les macrovaisseaux se répartit dans une arborescence complexe où chaque débit local dépend du tonus vasculaire dans les microvaisseaux d'amont et d'aval, de la viscosité sanguine, des demandes métaboliques locales, des conditions existant dans l'environnement des capillaires. Il existe donc une hétérogénéité importante des débits locaux au sein de la microcirculation. Au cours d'une baisse du TaO_2 , le réseau microcirculatoire augmente son nombre de

microvaisseaux perfusés, assurant ainsi une capacité d'extraction en oxygène supérieure. Ce recrutement microvasculaire est sous la dépendance du tonus artériolaire. Le mécanisme précis par lequel une vasodilatation artériolaire s'instaure en réponse à une baisse du TaO_2 demeure discuté. Parallèlement au recrutement microvasculaire, une diminution de l'hétérogénéité des débits microcirculatoires est observée en réponse à une baisse du TaO_2 et permet ainsi d'assurer une meilleure adéquation des apports aux besoins. Au delà de ce seuil critique, l'augmentation de l' EO_2 est insuffisante pour permettre un maintien de la VO_2 . À ce stade, pour maintenir ses fonctions essentielles, la cellule utilise le métabolisme anaérobie pour assurer une production minimale d'ATP. La mise en jeu de ce métabolisme anaérobie se traduit par la formation de lactate et de protons. Plusieurs études [15,16] suggèrent que les cellules seraient capables de diminuer leur métabolisme (suppression de certaines synthèses) (phénomène adaptatif appelé conformance [17]) face à une baisse des apports énergétiques, afin de mettre en adéquation leurs besoins métaboliques et la production limitée d'ATP par voie anaérobie. Malgré ces mécanismes adaptatifs, une diminution brutale des apports en oxygène et en autre substrat tel le glucose expose à des lésions cellulaires et à une dysfonction des organes.

L'endothélium, interface entre les tissus et le sang, est la première cible des phénomènes d'hypoperfusion-reperfusion [18]. Les cellules endothéliales jouent un rôle majeur dans la régulation de la perfusion tissulaire. L'altération de ces cellules provoque une perte de leurs propriétés structurelles et membranaires aboutissant à un œdème cellulaire et à une fuite plasmatique du secteur intravasculaire vers le secteur interstitiel. La constitution de ces œdèmes cellulaires endothéliaux et interstitiels peut provoquer une diminution de la lumière capillaire et une augmentation des résistances hydrauliques capillaires qui contribuent à l'altération de la perfusion capillaire. En plus de cette altération de la perfusion microcirculatoire, les œdèmes interstitiels peuvent contribuer au développement d'une hypoxie tissulaire par le biais de troubles de la diffusion de l'oxygène (augmentation des distances intercapillaires). L'altération des cellules endothéliales provoque également une perte des propriétés anticoagulantes de l'endothélium, avec une activation de facteurs procoagulants [19]. Ainsi, des phénomènes de coagulation intravasculaire peuvent participer aux altérations de la microcirculation.

2. Le bénéfice attendu du remplissage vasculaire

Le bénéfice attendu du remplissage vasculaire concerne l'augmentation du retour veineux, l'augmentation du volume d'éjection systolique, l'augmentation de la pression artérielle (systolique, moyenne et pulsée), et l'augmentation de la délivrance en oxygène aux tissus.

Ce bénéfice attendu devra s'assortir de l'établissement d'objectifs réalistes, cliniques, hémodynamiques et biologi-

ques, afin qu'une fois ces objectifs atteints, le bénéfice attendu puisse être considéré comme obtenu.

Ce bénéfice est jugé sur la régression des signes cliniques d'hypovolémie, l'amélioration de la perfusion tissulaire et la correction de l'acidose lactique. La régression des signes cliniques et l'amélioration de la perfusion tissulaire se traduisent par l'augmentation de la pression artérielle, la diminution de la fréquence cardiaque, la diminution ou la disparition des marbrures, au niveau cérébral par une amélioration des fonctions cognitives, au niveau rénal par une reprise de la diurèse avec correction des signes biologiques d'insuffisance rénale fonctionnelle, au niveau hépato-splanchnique par la régression des anomalies biologiques hépatiques et pancréatiques et par celles des marqueurs biologiques de lyse cellulaire. Ces signes reflètent l'augmentation du débit cardiaque et du TaO_2 . Un monitoring du débit cardiaque (cathétérisme droit, thermodilution transpulmonaire, échocardiographie ou doppler œsophagien) permet rapidement de juger de l'efficacité du remplissage vasculaire (augmentation de plus de 15 % du VES et/ou du débit cardiaque après 500 ml de remplissage vasculaire).

La rapidité avec laquelle ces objectifs seront atteints lors de la prise en charge initiale de l'hypovolémie constitue un élément déterminant du pronostic en termes de morbidité et de mortalité [20].

Dans certaines situations cliniques rencontrées en réanimation, le remplissage vasculaire ne peut pas à lui seul assurer la réalisation de l'ensemble des objectifs préalablement établis, et ce en dépit de l'augmentation du volume d'éjection systolique.

Dans le choc hémorragique, tant que le saignement n'est pas contrôlé, le fait de restaurer une pression artérielle « normale » peut favoriser et entretenir le saignement [21,22]. En effet, la restauration de la pression artérielle peut nécessiter une expansion volémique importante qui pourra induire une dilution des facteurs de la coagulation avec une altération des capacités de coagulation. De plus, une élévation excessive du niveau de pression artérielle peut théoriquement favoriser une reprise du saignement par dislocation du caillot. Donc, tant que le saignement n'est pas contrôlé, l'objectif est de maintenir une pression artérielle suffisante pour limiter les hypoperfusions tissulaires, sans essayer de normaliser cette pression artérielle au prix d'une dilution excessive. Il n'existe pas actuellement de consensus sur le niveau optimal de PAM à atteindre. Les études expérimentales animales suggèrent qu'en dessous d'une PAM < 60 mmHg la vasodilatation secondaire à l'autorégulation de la circulation coronaire et cérébrale est maximale et, qu'en dessous de cette valeur de PAM, le débit au sein de ces circulations est compromis. Il conviendrait donc de maintenir la PAM au-dessus de cette limite inférieure d'autorégulation. Ainsi, tant que l'hémostase n'est pas réalisée, il paraît raisonnable de proposer un but de PAM compris entre 60 et 65 mmHg [22,23]. Cette recommandation n'est évidemment valable qu'en dehors d'un traumatisme crânien car, dans ce cas, la

priorité est de rechercher une pression de perfusion cérébrale au moins supérieure à 70 mmHg avec un but de PAM ≥ 90 mmHg [24]. L'expansion volémique est bien évidemment la première thérapeutique à entreprendre, mais le recours à des vasopresseurs peut être rapidement nécessaire dans les chocs hémorragiques sévères. En effet, à la phase précoce, l'absence de restauration rapide d'une pression artérielle par le seul remplissage vasculaire impose l'utilisation de vasopresseurs pour limiter les hypoperfusions des circulations régionales. L'effet recherché est un effet α -adrénergique prédominant afin de restaurer la pression artérielle grâce à une vasoconstriction artérielle et à une augmentation du retour veineux secondaire à une vasoconstriction veineuse. Pour cette raison, la noradrénaline paraît être une catécholamine de choix dans cette indication. Le recours rapide aux vasopresseurs se justifie d'autant plus que le patient est anesthésié avec une réponse sympathique altérée. Les catécholamines permettent alors de rendre plus efficace le remplissage vasculaire. En effet, la veinocstriction induite permet de réduire la capacitance du système veineux, en particulier du système veineux splanchnique, et ainsi le volume liquidien perfusé est directement « utilisé » pour augmenter le retour veineux [25,26].

Dans le choc septique, étant donné la vasodilatation systémique et les troubles de la perméabilité capillaire, les patients sont en hypovolémie tant absolue que relative. Le remplissage vasculaire ne corrige qu'un des troubles induits par le choc septique : l'hypovolémie vraie due aux troubles de la perméabilité, sans corriger la vasoplégie et la diminution de réactivité vasculaire aux agents vasoconstricteurs. Le risque d'une expansion volémique isolée est de réaliser un remplissage vasculaire plus important pour restaurer une volémie que celui qui serait nécessaire si la vasoplégie était corrigée, même partiellement, par un agent vasopresseur. Ce « sur-remplissage » peut aggraver les œdèmes des cellules endothéliales et les œdèmes interstitiels tissulaires, et risque de limiter la diffusion tissulaire de l'oxygène par diminution du réseau capillaire (diminution des lumières capillaires et compression extrinsèque des capillaires par l'œdème interstitiel) et augmentation des distances intercapillaires [27]. De plus, une expansion volémique isolée ne parviendra à restaurer une pression artérielle chez un patient septique qu'au prix d'une élévation importante du débit cardiaque et on peut s'interroger sur le bien fondé d'une augmentation du travail cardiaque et de la demande métabolique de l'organisme dans ce contexte de choc septique où il existe un risque important d'inadéquation entre les apports et la demande en oxygène. Il apparaît donc prudent de corriger précocement la vasoplégie induite par le sepsis en associant au remplissage vasculaire un vasopresseur.

Les effets hémodynamiques du remplissage vasculaire sont influencés par le choix des solutés de remplissage (cristalloïdes ou colloïdes), mais les méta-analyses comparant l'effet du remplissage vasculaire par cristalloïdes vs colloïdes n'ont pu clairement mettre en évidence une différence de

mortalité. Dans le choc hémorragique, le sérum salé hypertonique (SSH) apparaît comme un outil supplémentaire intéressant dans l'arsenal thérapeutique dont nous disposons pour restaurer la volémie. En effet, le SSH possède plusieurs effets potentiellement bénéfiques. Un bolus de 250 mL de 7,5 % NaCl (habituellement associé à des macromolécules) induit une expansion volumique de huit à dix fois supérieure à celle provoquée par une expansion comparable de sérum physiologique. Ceci est dû à un transfert liquidien du secteur interstitiel et intracellulaire (endothélium) vers le secteur vasculaire [28,29]. Par ailleurs, des études récentes mettent en évidence des effets bénéfiques aux niveaux microcirculatoire et cellulaire du SSH avec des propriétés potentiellement anti-inflammatoires [30–32]. La vitesse d'administration du soluté influence également l'effet d'expansion intravasculaire [33,34].

3. Conclusions

- La survenue d'une hypovolémie absolue ou relative entraîne en raison de la diminution du retour veineux une chute du volume d'éjection systolique, conséquence directe du principe de Frank-Starling, à l'origine d'une baisse du débit cardiaque
- Les conséquences de la baisse du débit cardiaque concernent la pression artérielle, le transport artériel en oxygène, les débits régionaux et l'impact de cette baisse sur la microcirculation.
- Le bénéfice attendu du remplissage vasculaire concerne l'augmentation du retour veineux, l'augmentation du volume d'éjection systolique, l'augmentation de la pression artérielle (systolique, moyenne et pulsée), et l'augmentation de la délivrance en oxygène aux tissus.
- Ce bénéfice attendu devra s'assortir de l'établissement d'objectifs réalistes, cliniques, hémodynamiques et biologiques, afin qu'une fois ces objectifs atteints, le bénéfice attendu puisse être considéré comme obtenu.
- Ce bénéfice est jugé sur la régression des signes cliniques d'hypovolémie, l'amélioration de la perfusion tissulaire et la correction de l'acidose lactique.
- La rapidité avec laquelle ces objectifs seront atteints lors de la prise en charge initiale de l'hypovolémie constitue un élément déterminant du pronostic en terme de morbidité et de mortalité.
- Dans certaines situations cliniques rencontrées en réanimation, comme le choc traumatique et le choc septique, le remplissage vasculaire ne peut pas à lui seul assurer la réalisation de l'ensemble des objectifs préalablement établis, et ce en dépit de l'augmentation du volume d'éjection systolique.
- Les effets hémodynamiques du remplissage vasculaire sont influencés par le choix des solutés de remplissage et la vitesse d'administration du soluté.

Références

- [1] Braunwald ESE, Ross J. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. Heart disease. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 1988.
- [2] Schadt JC, Ludbrook J. Hemodynamic and neurohumoral responses to acute hypovolemia in conscious mammals. *Am J Physiol*, 260(2 Pt 2). 1991. p. H305–18.
- [3] Edouard AR, Degremont AC, Duranteau J, Pussard E, Berdeaux A, Samii K. Heterogeneous regional vascular responses to simulated transient hypovolemia in man. *Intensive Care Med* 1994;20(6):414–20.
- [4] Drees JA. R.C. Reflex venoconstriction and capacity vessel pressure-volume relationships in dogs. *Circ Res* 1974;34:360–73.
- [5] Jacobsohn E, Chorn R, O'Connor M. The role of the vasculature in regulating venous return and cardiac output: historical and graphical approach. *Can J Anaesth* 1997;44(8):849–67.
- [6] Greenway CVSK, Innes IR. Norepinephrine on venous compliance and unstressed volume in cat liver. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1985;248:H468–76.
- [7] Horan BF, Prys-Roberts C, Hamilton WK, Roberts JG. Haemodynamic responses to enflurane anaesthesia and hypovolaemia in the dog, and their modification by propranolol. *Br J Anaesth* 1977;49(12):1189–97.
- [8] Martner J, Biber B. Anaesthesia and cardiovascular regulation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982;76(Suppl):20–31.
- [9] Morita H, Vatner SF. Effects of hemorrhage on renal nerve activity in conscious dogs. *Circ Res* 1985;57(5):788–93.
- [10] Ricard-Hibon A, Losser MR, Kong R, Beloucif S, Teisseire B, Payen D. Systemic pressure-flow reactivity to norepinephrine in rabbits: impact of endotoxin and fluid loading. *Intensive Care Med* 1998;24(9):959–66.
- [11] Terborg C, Schummer W, Albrecht M, Reinhart K, Weiller C, Rother J. Dysfunction of vasomotor reactivity in severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27(7):1231–4.
- [12] Faist ENJ, Green D. Immune consequences of trauma, shock and sepsis. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1989.
- [13] Xu YX, Ayala A, Chaudry IH. Prolonged immunodepression after trauma and hemorrhagic shock. *J Trauma* 1998;44(2):335–41.
- [14] Schumacker PT, Cain SM. The concept of a critical oxygen delivery. *Intensive Care Med* 1987;13(4):223–9.
- [15] Arai AE, Pantely GA, Anselone CG, Bristow J, Bristow JD. Active downregulation of myocardial energy requirements during prolonged moderate ischemia in swine. *Circ Res* 1991;69(6):1458–69.
- [16] Lee SC, Downey HF. Downregulation of oxygen demand in isoprenaline stimulated canine myocardium. *Cardiovasc Res* 1993;27(8):1542–50.
- [17] Duranteau J, Chandel NS, Kulisz A, Shao Z, Schumacker PT. Intracellular signaling by reactive oxygen species during hypoxia in cardiomyocytes. *J Biol Chem* 1998;273(19):11619–24.
- [18] Terada LS. Oxidative stress and endothelial activation. *Crit Care Med* 2002;30(5 Suppl):S186–91.
- [19] Levi M, de Jonge E, van der Poll T, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 1999;82(2):695–705.
- [20] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345(19):1368–77.
- [21] Gross D, Landau EH, Klin B, Krausz MM. Quantitative measurement of bleeding following hypertonic saline therapy in 'uncontrolled' hemorrhagic shock. *J Trauma* 1989;29(1):79–83.
- [22] Mapstone J, Roberts I, Evans P. Fluid resuscitation strategies: a systematic review of animal trials. *J Trauma* 2003;55(3):571–89.
- [23] Sondeen JL, Coppes VG, Holcomb JB. Blood pressure at which rebleeding occurs after resuscitation in swine with aortic injury. *J Trauma* 2003;54(5 Suppl):S110–7.

- [24] Recommandations pour la pratique clinique prise en charge des traumatisés crâniens graves à la phase précoce. *Ann Fr Anesth Reanim* 1999;18(1):11–159.
- [25] Imai YSK, Taira N. Role of the peripheral vasculature in changes in venous return caused by isoproterenol, norepinephrine, and methoxamine in anesthetized dogs. *Circ Res* 1978;43:553–61.
- [26] Appleton CPLR, Martin GV, Olajos M, Goldman S. α_1 - And α_2 -adrenoceptor stimulation: changes in venous capacitance in intact dogs. *Am J Physiol* 1986;250:H1071–8.
- [27] Lam C, Tymi K, Martin C, Sibbald W. Microvascular perfusion is impaired in a rat model of normotensive sepsis. *J Clin Invest* 1994; 94(5):2077–83.
- [28] Mazzoni MC, Borgstrom P, Arfors KE, Intaglietta M. Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *Am J Physiol* 1988;255(3 Pt 2):H629–37.
- [29] Mazzoni MC, Borgstrom P, Intaglietta M, Arfors KE. Capillary narrowing in hemorrhagic shock is rectified by hyperosmotic saline-dextran reinfusion. *Circ Shock* 1990;31(4):407–18.
- [30] Oreopoulos GDJ, Hamilton SB, Rizoli J, Fan Z, Lu YH, Li J, et al. Rotstein. In vivo and in vitro modulation of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 expression by hypertonicity. *Shock* 2000;14(3): 409–14 discussion 414–5.
- [31] Junger WG, Hoyt DB, Davis RE, Herdon-Remelius C, Namiki S, Junger H, et al. Hypertonicity regulates the function of human neutrophils by modulating chemoattractant receptor signaling and activating mitogen-activated protein kinase p38. *J Clin Invest* 1998;101(12): 2768–79.
- [32] Rizoli SB, Rotstein OD, Parodo J, Phillips MJ, Kapus A. Hypertonic inhibition of exocytosis in neutrophils: central role for osmotic actin skeleton remodeling. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000;279(3):C619–33.
- [33] Brauer LP, Svensen CH, Hahn RG, Kilicurgay S, Kramer GC, Prough DS. Influence of rate and volume of infusion on the kinetics of 0.9% saline and 7.5% saline/6.0% dextran 70 in sheep. *Anesth Analg* 2002;95(6):1547–56 table of contents.
- [34] Hahn RG. The use of volume kinetics to optimize fluid therapy. *J Trauma* 2003;54(5 Suppl):S155–8.