

Raccomandazioni SIMTI sulla trasfusione perioperatoria

Gruppo di Redazione

G.M. Liumbruno, F. Bennardello,
A. Lattanzio, P. Piccoli, G. Rossetti

Raccomandazioni SIMTI
sulla trasfusione perioperatoria

TESTO ONLINE

Società Italiana di
Medicina Trasfusionale
e Immunoematologia



Raccomandazioni SIMTI sulla trasfusione perioperatoria

1^a Edizione
Giugno 2010

Gruppo di Redazione

G.M. Liumbruno, F. Bennardello,
A. Lattanzio, P. Piccoli, G. Rossetti

Edizioni SIMTI

TESTO ONLINE

© Copyright SIMTI Servizi Srl - Via Desiderio, 21 - 20131 Milano

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta o fotocopiata senza autorizzazione scritta dell'Editore.

I edizione giugno 2010

ISBN 978-88-87075-35-9

PREFAZIONE

Le Raccomandazioni sulla trasfusione perioperatoria che vengono presentate in questo volume rappresentano un importante, ulteriore momento di crescita per la Medicina Trasfusionale italiana.

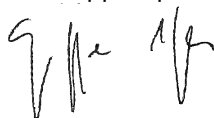
Dietro a questo lavoro c'è un progetto editoriale che la nostra Società scientifica ha perseguito con determinazione e tenacia: ieri con la pubblicazione delle "Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati" per la promozione di politiche trasfusionali di appropriatezza terapeutica all'interno di scelte cliniche scientificamente corrette ed eticamente ineccepibili, oggi con la presentazione di un puntuale e minuzioso riferimento professionale per la pratica trasfusionale in un momento particolarmente delicato del percorso clinico del paziente chirurgico.

Così come per le "Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati" anche il testo che oggi viene proposto e che di quelle "Raccomandazioni" riprende ed approfondisce molti passaggi, non vuole essere un testo conclusivo: nelle nostre intenzioni rappresenta solo il materiale indispensabile attorno a cui edificare un progetto di crescita nel quale possano essere coinvolte le Istituzioni e tutte le discipline mediche e chirurgiche che si giovano della terapia trasfusionale, prime fra tutte l'Anestesiologia e la Chirurgia Generale, discipline con le quali abbiamo già iniziato un proficuo ed aperto confronto.

L'elaborazione finale del testo è frutto del lavoro intelligente e tenace di molti: Consiglio Direttivo, Delegati regionali, Soci, Esperti, Istituzioni, e a tutti va la nostra riconoscenza.

Un grazie particolarmente affettuoso a Francesco Bennardello, Angela Lattanzio, Pierluigi Piccoli, Gina Rossetti, componenti di uno splendido, affiatatissimo gruppo di redazione, e a Giancarlo Liumbruno che di questo gruppo è stato, ancora una volta, attento, rigoroso e infaticabile coordinatore.

Il Presidente SIMTI
Giuseppe Aprili



INDICE

PREMESSA	IX
INTRODUZIONE	XI
CAPITOLO 1 VALUTAZIONE E <i>MANAGEMENT</i> PERIOPERATORIO	1
CAPITOLO 2 STRATEGIE E APPROCCI NEL PRE-OPERATORIO: MSBOS, DONAZIONE PREOPERATORIA DI SANGUE AUTOLOGO E STRATEGIE FARMACOLOGICHE	25
CAPITOLO 3 LA TRASFUSIONE INTRAOPERATORIA	47
CAPITOLO 4 LA GESTIONE DEL PAZIENTE CHIRURGICO NELLA FASE POSTOPERATORIA	107
CAPITOLO 5 CHIRURGIA EPATICA, ORTOPEDICA, CARDIACA: ASPETTI SALIENTI DELLA STRATEGIA TRASFUSIONALE.....	141
APPENDICE	147

PREMESSA

L'utilizzo e lo sviluppo di strategie di prevenzione e riduzione del sanguinamento, nonché la promozione dell'impiego di alternative alla trasfusione allogenica, sono tra i principi che la Raccomandazione Europea Rec (2002) 11 prevede siano applicati per migliorare il livello qualitativo ed elevare l'intensità assistenziale delle prestazioni sanitarie di medicina trasfusionale.

Queste indicazioni sono state successivamente riprese dalla Legge 21 ottobre 2005, n. 219 (Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati), che include l'autotrasfusione e il coordinamento e l'organizzazione delle attività di recupero perioperatorio tra le prestazioni terapeutiche di medicina trasfusionale.

Nell'ultimo ventennio abbiamo assistito alla nascita, allo sviluppo e al successivo graduale declino della pratica del predeposito; il ridimensionamento del suo ruolo, in buona parte causato dal notevole incremento del livello di sicurezza della terapia trasfusionale omologa, è stato anche sancito da recenti linee guida internazionali, che non lo raccomandano se non "in circostanze cliniche eccezionali" e che suggeriscono, ove appropriato, il ricorso a tecniche di recupero del sangue nel perioperatorio.

Il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, nel "Manuale per la sicurezza in sala operatoria: raccomandazioni e checklist", pubblicato nel novembre 2009, indica nella disponibilità di sistemi per il recupero perioperatorio del sangue uno degli strumenti che è opportuno avere a disposizione negli interventi chirurgici in cui è previsto il rischio di perdita di grandi volumi ematici.

Nell'ottica della crescente integrazione multidisciplinare della moderna medicina trasfusionale e con l'obiettivo di adattarsi ai diversi contesti sanitari e di essere applicabili alla loro specifica complessità assistenziale, le "Raccomandazioni SIMTI sulla trasfusione perioperatoria" mirano a fornire al lettore indicazioni pratiche, basate sulle evidenze scientifiche disponibili e sul consenso di esperti, per l'utilizzo di strategie multimodali finalizzate al corretto approccio al paziente chirurgico e all'ottimale gestione perioperatoria delle risorse terapeutiche trasfusionali; esse includono inoltre l'utilizzo di plasmaderivati, di presidi farmacologici e tecniche volte a contenere il fabbisogno perioperatorio di emocomponenti omologhi.



Giancarlo Maria Liumbruno
Coordinatore Gruppo di Redazione

INTRODUZIONE

Queste raccomandazioni sono state elaborate per supportare in modo pratico medici e pazienti in merito alle decisioni cliniche relative all'efficace gestione della terapia trasfusionale nel periodo perioperatorio. In aggiunta, scopo di questo documento è di fornire degli aggiornamenti sui rischi e sui benefici associati alla trasfusione e alle terapie adiuvanti.

Esse non intendono configurare criteri standard o affermazioni incontrovertibili, saranno oggetto di revisione periodica in rapporto all'evoluzione delle conoscenze, della tecnologia e della pratica medica. Sono state sviluppate sulla scorta dell'analisi della letteratura corrente (mediante ricerca bibliografica sui database di Medline, PubMed e Ovid), dell'opinione di esperti, sottoposta al consenso derivato da un *forum* aperto sul sito *web* della Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI), nonché sulla base della loro applicabilità clinica.

L'utilizzo della terapia trasfusionale nel periodo perioperatorio varia ampiamente sulla base delle condizioni cliniche del paziente, delle differenti tecniche chirurgiche e anestesiologiche adottate, del carattere di urgenza, dei differenti protocolli di utilizzo del sangue e, non ultimo, della disponibilità di emocomponenti e di alternative alla trasfusione¹.

La medicina perioperatoria sta assumendo sempre maggiore rilievo, tanto da configurare un ambito quasi specialistico, in relazione al crescente numero di pazienti anziani, spesso affetti da patologie multiple, sottoposti a procedure chirurgiche complesse². Una valutazione preoperatoria accurata e tempestiva e un'assistenza medica perioperatoria puntuale permettono di ridurre il numero di interventi rimandati e di prevenire la maggior parte delle complicanze e delle loro sequele³⁻⁵.

DEFINIZIONE DI TRASFUSIONE PERIOPERATORIA E DELLE TERAPIE ADIUVANTI

In queste raccomandazioni per periodo perioperatorio si intende l'intervallo che va da 30 giorni prima a 30 giorni dopo l'intervento. La trasfusione perioperatoria può essere effettuata mediante sangue intero (SI) autologo e/o emocomponenti autologhi o allogenici, quali emazie concentrate (EC), plasma fresco congelato (PFC), concentrati piastrinici (CP) e crioprecipitato.

Per terapie adiuvanti si intendono farmaci e tecniche atti a ridurre e prevenire l'emorragia e contenere il fabbisogno trasfusionale⁶.

APPLICABILITÀ

Queste raccomandazioni sono applicabili alla gestione di pazienti adulti, candidati a interventi chirurgici o procedure invasive, nei quali sia prevista o si verifichi un'emorragia significativa tale da richiedere un supporto trasfusionale.

PREVALENZA ED EPIDEMIOLOGIA DELL'ANEMIA NEL PERIODO PERIOPERATORIO

L'anemia nel periodo perioperatorio rappresenta una condizione frequente e si associa ad un aumentato fabbisogno trasfusionale e, di conseguenza, ad aumentata morbilità e mortalità dei pazienti chirurgici⁷. Alcuni studi indicano che livelli più elevati di emoglobina (Hb) correlano con un più precoce recupero funzionale nel periodo postoperatorio^{8,9}.

L'anemia perioperatoria e l'aumentato fabbisogno trasfusionale che ne deriva sono fattori di rischio indipendenti per infezioni postoperatorie, prolungamento della degenza ospedaliera e decesso in pazienti non cardiocirurgici^{10,11}; nei paesi ad elevato tenore socio-economico si stima che oltre il 40% delle trasfusioni di globuli rossi (GR) siano somministrate a pazienti chirurgici¹².

La prevalenza di anemia nel periodo perioperatorio varia in relazione a tre fattori¹³: 1) le diverse definizioni di anemia adottate; 2) le differenze nelle procedure chirurgiche e nelle entità delle emorragie ad esse associate; 3) le differenze nella tipologia dei pazienti e delle loro comorbidità.

METODOLOGIA DI LAVORO DEL GRUPPO DI STUDIO E GRADI DI RACCOMANDAZIONE

Il processo di sviluppo di queste Raccomandazioni, conformemente alle indicazioni contenute nel manuale metodologico del programma nazionale per le linee guida (PNLG)¹⁴, si è avvalso delle revisioni sistematiche della letteratura o dell'aggiornamento di raccomandazioni già esistenti sull'argomento; le raccomandazioni verranno discusse in ambito multidisciplinare in fase successiva e negli ambiti istituzionali competenti. Viene fornita, inoltre, una valutazione esplicita della qualità delle prove e della forza con la quale sono state adottate e implementate le singole raccomandazioni¹⁴. La metodologia impiegata nella preparazione dei gradi di raccomandazione si è ispirata a quella utilizzata dalla *Consensus Conference dell'American College of Chest Physicians* del 2004¹⁵.

Le raccomandazioni seguono il sistema di classificazione per **gradi**, espressi in numeri arabi (**1, 2**), in funzione della forza, e in **lettere (A, B, C)**, in funzione dell'evidenza emersa e del tipo di studi.

In particolare (tabella I – appendice):

- **Grado 1:** gli autori sono certi che i benefici sono superiori o inferiori ai costi in termini di rischio e di costo economico. Si tratta quindi di una **raccomandazione forte**.
- **Grado 2:** gli autori sono meno certi di quanto sopra, pertanto formulano una raccomandazione meno forte.

Per quanto riguarda la classificazione mediante le lettere:

- **Grado A:** la raccomandazione deriva dall'analisi di numerosi e consistenti studi randomizzati.
- **Grado C+:** le raccomandazioni derivano dall'analisi di studi clinici osservazionali, ma con risultati molto consistenti, o da risultati che possono essere estrapolati senza equivoci da studi randomizzati.
- **Grado B:** gli studi clinici utilizzati sono randomizzati, ma con importanti limitazioni (risultati discordi, problemi metodologici).

- **Grado C:** le raccomandazioni derivano dall'analisi di studi clinici osservazionali, con risultati meno consistenti, o da risultati che possono essere estrapolati con un livello inferiore di certezza da studi randomizzati; anche raccomandazioni basate sull'esperienza clinica/opinione degli esperti sono classificate con il grado C.

Viene usato il verbo "**raccomandare**" per i gradi più alti (1A, 1C+, 1B, 1C), e il verbo "**suggerire**" per i gradi più deboli (2A, 2C+, 2B e 2C).

In generale, ogni raccomandazione diversa dal Grado 1A presuppone che gli autori riconoscono che altre interpretazioni dell'evidenza disponibile e altre "*clinical policies*" possono essere ragionevolmente appropriate. Inoltre, anche le raccomandazioni di Grado 1A possono non essere applicabili indiscriminatamente in ogni circostanza e in ogni paziente.

La classificazione convenzionale dell'evidenza si fonda su criteri matematico-statistici, assegnando la "forza" dell'evidenza, nell'ordine, a: meta-analisi, studi sperimentali randomizzati controllati, analisi retrospettive, *follow-up* prospettico, studi trasversali di popolazione, rassegne, evidenza aneddotica. Ciò è corretto per quanto riguarda gli studi di natura rigorosamente clinica, soprattutto se focalizzati su valutazioni obiettive di esito, in particolare per gli studi di tipo terapeutico.

In alcuni campi le raccomandazioni sono comunque deboli; in altri, invece, la disponibilità di studi clinici, eseguiti con metodologia rigorosa e con casistica numerosa, ha permesso di formulare raccomandazioni specifiche e più certe.

Inoltre, non sempre si sono potuti utilizzare i dati aggregati forniti dalle meta-analisi: queste variabili aumentano i margini di decisione individuale per ogni singolo medico e per ogni singolo paziente.

Alla fine di ogni capitolo è riportata la tabella riepilogativa delle raccomandazioni formulate e della loro classificazione per grado di evidenza.

Il presente documento sarà oggetto di periodica revisione, alla luce delle nuove informazioni scientifiche che diverranno disponibili.

I singoli membri che compongono il gruppo di studio, hanno sottoscritto una dichiarazione di assenza di conflitto di interessi, conforme a quella adottata dal PNLG¹⁴.

BIBLIOGRAFIA

- 1) World Health Organisation. *The Clinical Use of Blood Handbook*. Geneva: WHO; 2005.
- 2) Scott IA, Lodge RS, Russell DM. Evidence-based guide to perioperative medicine. *Intern Med J* 2007; **37**: 389-401.
- 3) Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, et al; Participants in the VA National Surgical Quality Improvement Program. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg* 2005; **242**: 326-43.
- 4) Pasternak LR. Preoperative assessment: guidelines and challenges. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; **111**: 318-20.
- 5) Cohn SM, Smetana GW, Weed H. *Perioperative Medicine – Just the Facts*. New York: McGraw-Hill Medical; 2006.
- 6) Nuttall GA, Brost BC, Connis RT, et al. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. *Anesthesiology* 2006; **105**: 198-208.
- 7) Kuriyan M, Carson JL. Anemia and clinical outcomes. *Anesthesiol Clin North America* 2005; **23**: 315-25.
- 8) Lawrence VA, Silverstein JH, Cornell JE, et al. Higher Hb level is associated with better early functional recovery after hip fracture repair. *Transfusion* 2003; **43**: 1717-22.
- 9) Carson JL, Terrin ML, Jay M. Anemia and postoperative rehabilitation. *Can J Anaesth* 2003; **50** (6 Suppl): S60-4.
- 10) Dunne J, Malone D, Tracy JK, et al. Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality and resource utilization in surgery. *J Surg Res* 2002; **102**: 237-44.
- 11) Shen JG, Cheong JH, Huyng WJ, et al. Pretreatment anemia is associated with poorer survival in patients with stage I and II gastric cancer. *J Surg Oncol* 2005; **91**: 126-30.
- 12) World Health Organization - Department of Essential Health Technologies. Blood transfusion safety. Disponibile all'indirizzo web: http://www.who.int/bloodsafety/en/Blood_Transfusion_Safety.pdf. Ultimo accesso: 23/02/2010.
- 13) Napolitano LM. Perioperative anemia. *Surg Clin N Am* 2005; **85**: 1215-27.
- 14) Istituto Superiore di Sanità, Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali. *Programma Nazionale per le Linee Guida – Manuale Metodologico*. Milano, Italia, Arti Grafiche Passoni srl; 2002. Disponibile all'indirizzo web: http://www.snlg-iss.it/cms/files/Manuale_PNLG_0.pdf. Ultimo accesso: 25/03/2010.
- 15) Guyatt G, Schünemann HJ, Cook D, et al. Applying the grades of recommendation for antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; **126**: S179-87.



CAPITOLO 1

VALUTAZIONE E *MANAGEMENT* PREOPERATORIO

INTRODUZIONE

Una valutazione preoperatoria approfondita è fondamentale per la stratificazione del rischio emorragico, per la previsione del fabbisogno trasfusionale connesso alla tipologia di intervento chirurgico, nonché per valutare l'indicazione e l'eleggibilità del paziente a procedure di autotrasfusione, ovvero la necessità di instaurare eventuali terapie adiuvanti (*Grado di raccomandazione: 2C*)¹⁻³.

La valutazione preoperatoria deve includere l'attenta revisione della documentazione clinica del paziente, un'accurata anamnesi personale e familiare, volta soprattutto a rilevare una sospetta diatesi emorragica, nonché il controllo dei test di laboratorio. Questa valutazione deve essere eseguita con sufficiente anticipo rispetto alla data programmata dell'intervento, per esempio 30 giorni prima, in modo da consentire un approfondimento diagnostico o la pianificazione di adeguate misure terapeutiche (*Grado di raccomandazione: 2C*)⁴.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO EMORRAGICO

In tutti i pazienti candidati ad interventi chirurgici o procedure invasive deve essere eseguita una raccolta approfondita dell'eventuale storia emorragica personale e familiare (figure 1-3, tabella I) (*Grado di raccomandazione: 2C*)⁵⁻¹⁰. Un'anamnesi ben condotta dovrebbe rilevare eventuali emorragie spontanee, post-traumatiche o post-chirurgiche, l'eventuale uso di farmaci anticoagulanti e antiaggreganti (*Grado di raccomandazione: 2C*)² e comprendere la storia familiare (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{2,11}.

Nei pazienti con anamnesi positiva, per una valutazione quantitativa del rischio emorragico, può essere utile l'adozione di un questionario strutturato¹², come suggerito in tabella I¹³, e di uno schema per la valutazione della menorragia (figura 2) (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{14,15}.

Lo *screening* coagulativo indiscriminato, per pazienti non selezionati, candidati a interventi chirurgici o procedure invasive, in assenza di una storia emorragica suggestiva, non è raccomandabile (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{2,16,17}.

In presenza di storia emorragica o di chiara indicazione clinica (per esempio epatopatia) è necessario un approfondimento diagnostico mediante l'esecuzione di test di laboratorio, orientati dai rilievi clinici ed anamnestici e dalle caratteristiche cliniche del paziente (*Grado di raccomandazione: 2C*)².

L'esecuzione della conta piastrinica è tuttavia suggerita prima di interventi chirurgici e manovre invasive (escluse le endoscopie diagnostiche) (*Grado di raccomandazione: 2C*)¹⁸.



La presenza contemporanea di anemia e piastrinopenia aumenta il rischio emorragico¹⁹⁻³¹. Nei pazienti anemici e piastrinopenici (conta piastrinica $\leq 20 \times 10^9/L$), candidati a interventi chirurgici o procedure invasive, un incremento dell'ematocrito (Htc) intorno al 30% (oltre alla correzione della conta piastrinica a livelli adeguati alla gestione della procedura da effettuare) può ridurre il rischio emorragico (*Grado di raccomandazione: 1C+*)¹⁹⁻³¹.

Test di laboratorio

I test di laboratorio comunemente utilizzati per una valutazione del rischio emorragico sono il tempo di protrombina (PT)³², il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), che esplorano, rispettivamente, la via estrinseca e comune e la via intrinseca e comune della coagulazione, e la conta piastrinica.

Sia il PT che l'aPTT possono essere alterati in diverse situazioni, che possono determinare un mascheramento della risposta fisiologica.

Per esempio, il fattore VIII (FVIII) aumenta in gravidanza e in risposta a stress e stati infiammatori in senso lato. Questo determina un accorciamento dell'aPTT, che può mascherare una forma lieve di emofilia A o di malattia di von Willebrand.

Per contro, l'allungamento dell'aPTT, sostenuto dalla presenza di inibitore lupico, non si associa a rischio emorragico.

Ulteriori esami sono rappresentati dal dosaggio del fibrinogeno e dei fattori della coagulazione [fattore von Willebrand (FvW), fattore II (FII), fattore V (FV), fattore VII (FVII), FVIII, fattore IX (FIX), fattore X (FX), fattore XI (FXI)], dal tempo di emorragia, dai test di funzionalità piastrinica^{33,34}.

Il tempo di emorragia, anche se standardizzato, è caratterizzato da scarsa sensibilità e specificità².

In figura 3 viene illustrato il flusso da adottare per la valutazione iniziale e di approfondimento della coagulazione (*Grado di raccomandazione: 2C*)³⁵⁻³⁷.

La carenza di fattore XII (FXII) non induce un aumento del rischio emorragico, mentre, in casi selezionati, in cui non si riscontri nessuna anomalia di laboratorio, a fronte di una storia emorragica significativa, si suggerisce di valutare la funzione piastrinica e quindi il dosaggio del fattore XIII (FXIII) (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{38,39}.

Domande per il paziente

1. È mai stato diagnosticato un disordine emorragico a lei o a un suo familiare?
2. Le è mai stata riscontrata un'anormalità dei test di laboratorio per la coagulazione o un'anemia inspiegata?
3. Ha mai sofferto di un problema di sanguinamento:
 - in occasione di interventi chirurgici?
 - dopo estrazioni dentarie?
 - per traumi?
 - dopo il parto o per menorragia?
 - per ematomi patologici o per difficoltà alla guarigione delle ferite?
4. Ha o ha avuto malattie del fegato o del rene, malattie del sangue o del midollo osseo, conte basse o alte delle piastrine?
5. Assume aspirina, antiaggreganti piastrinici, antinfiammatori non steroidei, clopidogrel (Plavix), antagonisti della vitamina K (Coumadin, Sintrom), eparina?
6. Per le donne: ha (ha avuto) mestruazioni prolungate e abbondanti?

NO

Nessuna valutazione,
cure usuali.

SÌ

Risposta alle domande della tabella 1
ed ottenimento della storia delle terapie
(per esempio trasfusioni).

**Ricerca di segni di sanguinamento
o della malattia evidenziata.**

Negativo

Nessuna ulteriore
valutazione.

Positivo

Valutazioni supplementari:
test di laboratorio
e ulteriori approfondimenti
(vedi figura 3).

Figura 1 - Valutazione iniziale dei disordini emorragici³⁵

Tabella I - **Bleeding score**¹²

ID paziente _____ sesso _____ data di nascita _____

Epistassi	Sanguinamento per ferite minori	Cavità orale
0 No o rare (meno di 5 episodi)	0 No o lieve (meno di 5 episodi)	0 No
1 > 5 o durata > di 10' per episodio	1 > 5 o > 5' per episodio	1 Riportato almeno 1 episodio
2 Solo consultazione del medico	2 Solo consultazione del medico	2 Solo consultazione del medico
3 Tamponamento o cauterizzazione o antifibrinolitico	3 Emostasi chirurgica	3 Emostasi chirurgica o antifibrinolitico
4 Trasfusione o terapia sostitutiva o DDAVP	4 Trasfusione o terapia sostitutiva o DDAVP	4 Trasfusione o terapia sostitutiva o DDAVP

Menorragia	Ematomi muscolari	Ematridi
0 No	0 Nessuno	0 Nessuno
1 Solo consultazione del medico	1 Dopo trauma, no terapia	1 Dopo trauma, no terapia
2 Antifibrinolitico e pillola	2 Spontaneo, no terapia	2 Spontaneo, no terapia
3 DDAVP o terapia sostitutiva o terapia marziale	3 Spontaneo o traumatico, richiesta terapia	3 Spontaneo o traumatico, richiesta terapia
4 Trasfusione o terapia sostitutiva o DDAVP o isterectomia	4 Spontaneo o traumatico, richiesto intervento chirurgico o trasfusioni	4 Spontaneo o traumatico, richiesto intervento chirurgico o trasfusioni

Estrazioni dentarie	Chirurgia	Emorragia post-partum
-1 No emorragie in almeno 2 estrazioni	-1 No emorragia in almeno 2 chirurgie	-1 No emorragie in almeno 2 parti
0 Non eseguite o no emorragia in 1 estrazione	0 Non eseguita o no emorragia in almeno 1 chirurgia	0 No parti o no emorragia in 1 parto
1 Riferita in < 25% di tutte le procedure	1 Riferita in < 25% di tutte le chirurgie	1 Solo consultazione del medico
2 Riferita in > 25% di tutte le procedure, no intervento	2 Riferita in > 25% di tutte le chirurgie	2 DDAVP o terapia sostitutiva o terapia marziale o antifibrinolitico
3 Risutura o tamponamento	3 Emostasi chirurgica o antifibrinolitico	3 Trasfusione o terapia sostitutiva o DDAVP
4 Trasfusione o terapia sostitutiva o DDAVP	4 Trasfusione o terapia sostitutiva o DDAVP	4 Isterectomia

Cutaneo	Emorragia gastrointestinale	Emorragie del SNC
0 No o lievi (< 1 cm)	0 No	0 nessuno
1 > 1 cm e senza trauma	1 Associate ad ulcera, ipertensione portale, emorroidi, angioidisplasia	1 -
2 Solo consultazione del medico	2 Spontanea	2 -
3 -	3 Emostasi chirurgica o trasfusione o terapia sostitutiva o DDAVP o antifibrinolitico	3 Sottodurale, qualunque intervento
4 -	4 -	4 Intracerebrale, qualunque intervento

Legenda:

DDAVP: desmopressina

ID: codice identificativo

SNC: sistema nervoso centrale

Punteggio totale: _____
(attenzione se > 0)

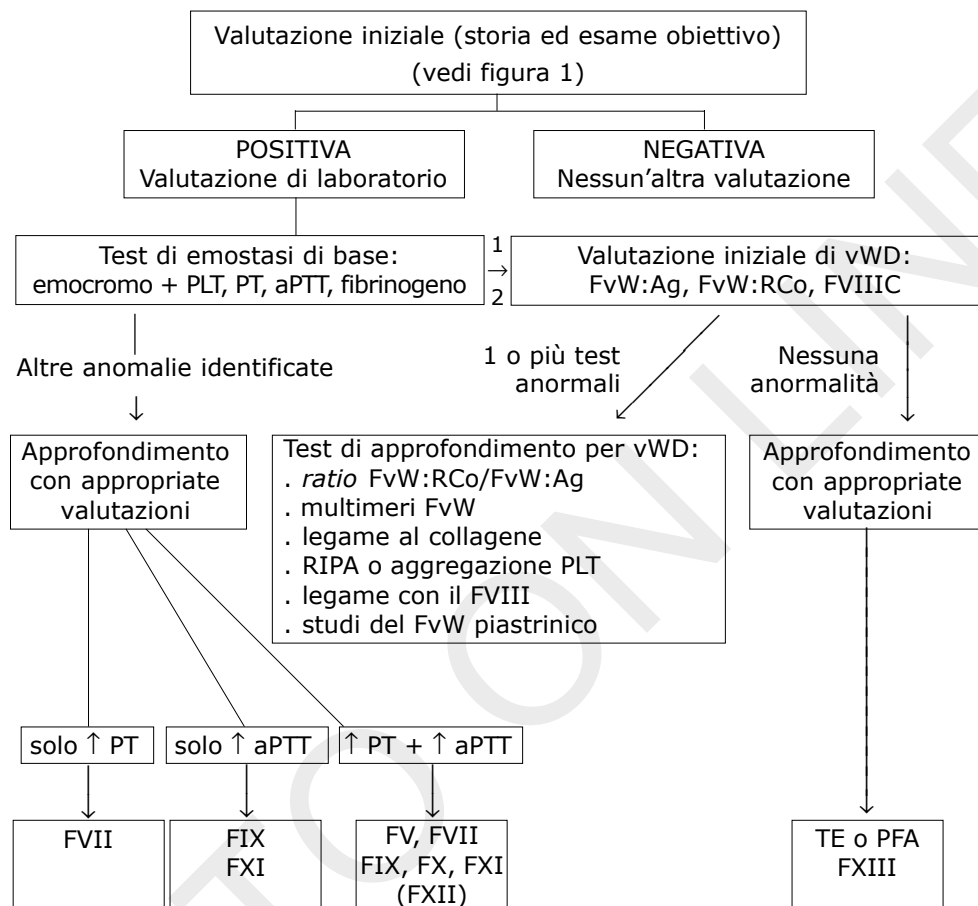
Punteggio	Numero di assorbenti/giorno	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°
x1									
x5									
x20									
totale	_____								

Valori di attenzione per punteggio > 100.

Punteggio	Numero di tamponi/giorno	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°
x1									
x5									
x20									
totale	_____								

Valori di attenzione per punteggio > 100.

Figura 2 - Valutazione della menorragia¹⁴



1: se la storia emorragica è significativa, test per vWD

2: se aPTT lungo, che corregge nei test di miscela 1:1 o no anormalità

Legenda:

aPTT: tempo di tromboplastina parziale attivato
FV: fattore V
FVII: fattore VII
FVIII: fattore VIII
FVIIIIC: fattore VIII coagulante
FIX: fattore IX
FX: fattore X
FXI: fattore XI
FXII: fattore XII
FXIII: fattore XIII

FvW: fattore von Willebrand
PFA: *platelet function analyzer*
PLT: piastrine
PT: tempo di protrombina
RIPA: *ristocetin induced platelet aggregation*
TE: tempo di emorragia
vWD: von Willebrand *disease*
vWF:Ag: von Willebrand *antigen*
vWF:RCo: von Willebrand *ristocetin cofactor*

Figura 3 - Valutazione di laboratorio della Malattia di von Willebrand e degli altri disordini emorragici³⁶

TRATTAMENTO DEI DEFICIT DELL'EMOSTASI

In caso di deficit coagulativo, va attuata terapia sostitutiva del fattore carente (*Grado di raccomandazione: 1A*)⁴⁰⁻⁴⁴.

In tabella II vengono elencate le coagulopatie ereditarie, i livelli plasmatici emostatici di fattore carente e la dose media di concentrato specifico o di plasma, rispettivamente necessari per la terapia sostitutiva⁴¹.

Nella malattia di von Willebrand tipo 1, con livelli di FvW pari o superiori a 10 UI/dL, il farmaco di prima scelta è rappresentato dalla desmopressina (DDAVP) (*Grado di raccomandazione: 2B*)⁴². I concentrati di FvW/FVIII sono indicati per i pazienti non responsivi alla DDAVP (tipo 1 grave, tipi 2 e tipo 3) (*Grado di raccomandazione: 2B*)⁴².

I concentrati di FvW privi di FVIII possono essere un'alternativa ai concentrati di FvW/FVIII come profilassi antiemorragica nella chirurgia elettiva (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{42,45}.

Piastrinopenia

In caso di piastrinopenia si suggerisce il seguente **approccio profilattico**¹⁹:

- interventi di chirurgia maggiore o manovre invasive quali rachicentesi, anestesia epidurale, biopsia epatica, endoscopia con biopsia, posizionamento di catetere venoso centrale (CVC): si suggerisce di portare la conta piastrinica al di sopra di $50 \times 10^9/L$ (*Grado di raccomandazione: 2C+*)⁴⁶⁻⁵¹.
- Interventi chirurgici in sedi critiche, in oculistica e neurochirurgia: si suggerisce una soglia trasfusionale di $100 \times 10^9/L$ (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{19,46-49}.
- Nei pazienti con coagulazione intravascolare disseminata (CID) acuta, in assenza di sanguinamento, si suggerisce di riservare la trasfusione profilattica di piastrine (PLT) ai casi nei quali la piastrinopenia e la stratificazione del rischio emorragico depongano per un'elevata probabilità di sanguinamento (*Grado di raccomandazione: 2C*)⁵².

L'**approccio terapeutico** suggerito è il seguente:

- il paziente chirurgico con sanguinamento in atto richiede usualmente la trasfusione di PLT se la conta è $< 50 \times 10^9/L$ e raramente la richiede se la conta è $> 100 \times 10^9/L$ (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{19,46-48,53}.
- Durante le trasfusioni massive, quando siano trasfusi globuli rossi concentrati per un volume approssimativamente doppio di quello ematico, è atteso un valore di PLT di $50 \times 10^9/L$; si suggerisce quindi una soglia trasfusionale di $75 \times 10^9/L$ in quei pazienti con emorragia in atto, per garantire loro un margine di sicurezza e impedire che le PLT scendano sotto le $50 \times 10^9/L$, soglia critica per l'emostasi. Una conta piastrinica più elevata è stata raccomandata per i pazienti con politraumi subiti in incidenti con elevata velocità o con lesioni che interessano il sistema nervoso centrale (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{19,54}.
- Nella CID acuta, in presenza di emorragia importante e piastrinopenia, oltre al trattamento della malattia di base e al ripristino di normali livelli di fattori della coagulazione, è necessario monitorare la conta piastrinica e i test di screening della coagulazione [PT, aPTT, fibrinogeno, antitrombina (AT), D-dimero]. Non c'è consenso sulla conta piastrinica *target*, ma in presenza di emorragia importante, può essere ragionevole mantenerla intorno alle $50 \times 10^9/L$ (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{19,52,55}.

Piastrinopatie

Nei deficit funzionali piastrinici (congeniti o acquisiti) le trasfusioni piastriniche sono indicate, indipendentemente dalla conta, per la profilassi di eventi emorragici nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento e che debbano essere sottoposti a interventi chirurgici o procedure invasive ad elevato rischio emorragico, nonché in presenza di emorragia perioperatoria (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{19,50}.

Fattore VII attivato ricombinante

La principale indicazione all'impiego del fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa) è la profilassi perioperatoria e il trattamento dell'emorragia in pazienti affetti da emofilia A o B con inibitori, nei quali non sia possibile o non sia indicato il trattamento sostitutivo con il fattore carente (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{56,57}, in pazienti affetti da emofilia acquisita (*Grado di raccomandazione: 2C+*)⁵⁷, da deficit congenito di FVII (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{41,58,59}, da tromboastenia di Glanzmann associata a refrattarietà alla trasfusione piastrinica (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{19,46,60}.

Negli ultimi anni l'uso di rFVIIa in indicazioni "off label" ha fatto registrare un notevole incremento per il trattamento di eventi emorragici da coagulopatia secondaria in pazienti sottoposti a interventi chirurgici o politraumatizzati⁶¹, nonostante le incertezze sul reale rischio di complicanze trombotiche associate all'impiego di questo farmaco per indicazioni non registrate^{62,63}.

L'impiego del rFVIIa, principalmente nell'ambito di studi non controllati, è stato oggetto anche di raccomandazioni, basate sul consenso di esperti, per il trattamento di emorragie massive in ambito chirurgico e ostetrico-ginecologico⁶⁴⁻⁶⁶.

Una recente revisione sistematica *Cochrane* ne ha raccomandato l'impiego solo nell'ambito di *trial* clinici, essendo ancora incerta la sua reale efficacia come farmaco emostatico, sia per la profilassi che per il trattamento di eventi emorragici maggiori⁶⁷. Tuttavia, la registrazione degli eventi avversi tromboembolici arteriosi ha recentemente indotto l'EMA (*European Medicines Agency*) a controindicare l'impiego del rFVIIa al di fuori delle indicazioni approvate^{68,69}.

Desmopressina

Secondo una recente revisione della *Cochrane Library*⁷⁰, l'uso della DDAVP limita le perdite ematiche nel perioperatorio, ma in modo clinicamente non importante, né tantomeno riduce in modo significativo il consumo trasfusionale di concentrati eritrocitari. Gli autori concludono quindi che non vi sono attualmente evidenze a sostegno dell'uso di DDAVP per il contenimento delle perdite e del fabbisogno trasfusionale perioperatorio nei pazienti che non presentino disordini congeniti della coagulazione (*Grado di raccomandazione: 1C*)⁷⁰⁻⁷³.

CARENZA DI ANTITROMBINA

L'AT, impiegata come terapia sostitutiva, trova quasi esclusiva indicazione nelle condizioni di carenza congenita, in particolari situazioni, caratterizzate da uno squilibrio della bilancia emostatica in senso trombotico (*Grado di raccomandazione: 2C*)⁷⁴⁻⁷⁶.

Non c'è alcuna evidenza clinica che livelli sopranormali di AT garantiscano una migliore protezione rispetto ai livelli fisiologici^{75,77,78}.

Una recente meta-analisi sull'impiego di AT nel paziente critico non ha evidenziato^{77,78}, anche nei sottogruppi di studi condotti in pazienti ostetriche o in traumatizzati, alcun effetto significativo sulla riduzione globale della mortalità; emerge invece un incremento del rischio emorragico^{75,77,78}.

Calcolo della dose di antitrombina da somministrare

Prima di iniziare la terapia sostitutiva con concentrato specifico, è consigliato eseguire un dosaggio di AT funzionale (*Grado di raccomandazione: 2C*)⁷⁵.

In considerazione del fatto che la somministrazione di 1 UI/kg di peso aumenta l'attività dell'AT plasmatica di 1,5%, la dose da somministrare risulta così calcolata:

UI di AT = peso corporeo (kg) x [livello desiderato - attività dosata (%)]/1,5

Esempio: 60 kg x (100 - 38%)/1,5 = 2.480 UI.

La dose e il *timing* delle successive somministrazioni sono legate al monitoraggio dell'attività plasmatica dell'AT ogni 12-48 ore.

Effetti collaterali e reazioni avverse

In genere l'infusione di AT è ben tollerata; sono possibili comunque reazioni di tipo allergico⁷⁵.

L'uso di concentrati di AT, in contemporanea con la somministrazione di eparina, aumenta il rischio di emorragia e, pertanto, è necessario un attento controllo clinico e laboratoristico (*Grado di raccomandazione: 2C*)⁷⁵.

VALUTAZIONE DELLA TERAPIA IN ATTO

Farmaci antiplastrinici

Si raccomanda di raccogliere l'anamnesi farmacologica, mirata ad escludere l'assunzione di farmaci antiaggreganti (*Grado di raccomandazione: 1C+*)⁷⁹.

Oltre ai farmaci propriamente antiaggreganti (aspirina, clopidogrel, dipiridamolo, ticlopidina, abciximab), che inibiscono la funzione piastrinica con meccanismo, efficacia e durata diversi⁸⁰⁻⁸², hanno effetto antiplastrinico anche i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), per effetto dell'inibizione della ciclo-ossigenasi (COX1)^{45,83}.

Gli antiaggreganti e i FANS hanno un effetto irreversibile e non hanno antidoti, per cui devono essere sospesi alcuni giorni prima dell'intervento (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{17,45,84-87}.

Anticoagulanti orali

Analogamente ai farmaci antiipiastrinici, va sospesa la terapia anticoagulante orale (warfarina, acenocumarolo), almeno 4 giorni prima di un intervento chirurgico, per riportare PT e INR alla norma (*Grado di raccomandazione: 2C*)⁸⁸. In preparazione di intervento chirurgico indifferibile, i pazienti in terapia con antagonisti della vitamina K, devono essere trattati con somministrazione di concentrati di complesso protrombinico (CCP), che costituisce la prima scelta terapeutica, o con PFC, se non è disponibile il CCP, allo scopo di normalizzare i parametri della coagulazione (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{19,75,89-94}.

Eparina e farmaci trombolitici

L'eparina non frazionata (ENF) a basse dosi (profilattiche) pare determinare un basso rischio emorragico durante l'anestesia e l'intervento chirurgico⁹⁵.

Nei pazienti in trattamento eparinico vanno tuttavia evitati l'anestesia spinale e gli interventi neurochirurgici per almeno 6 ore dopo la sospensione dell'ultima dose di ENF e per almeno 12 ore dopo trattamento con eparine a basso peso molecolare (EBPM), che presentano un picco di attività dopo 4 ore dall'iniezione, con persistenza per 24 ore.

I pazienti in terapia con dosi terapeutiche di eparina presentano elevato rischio emorragico intra e postoperatorio, per cui è necessaria la sospensione, rispettivamente per 6 e 12 ore, per le ENF e per le EBPM (*Grado di raccomandazione: 2C+*)⁹⁵.

In caso di emergenza, l'effetto anticoagulante dell'eparina può essere antagonizzato dal solfato di protamina (*Grado di raccomandazione: 2C+*)⁹⁵.

Quando necessario, la somministrazione di eparina può essere ripresa approssimativamente dopo 12 ore dalla fine dell'intervento (*Grado di raccomandazione: 2C+*)⁹⁶⁻⁹⁸.

Nei pazienti che ricevono farmaci trombolitici, che presentano tuttavia emivita breve, le procedure chirurgiche dovrebbero essere, generalmente, rimandate (*Grado di raccomandazione: 2C*)⁹⁶⁻⁹⁸.

Gli effetti dell'assunzione di erbe

L'uso di erbe come terapia supplementare o alternativa è molto diffuso nella popolazione⁹⁹⁻¹⁰².

Spesso la loro assunzione non viene riferita, in quanto vengono considerati integratori alimentari, anche se la maggior parte si associa a problemi coagulativi, per cui se ne raccomanda la sospensione prima dell'intervento, in tempi differenziati a seconda della durata d'azione (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{103,104}. L'aglio potenzia l'effetto della warfarina ed ha un effetto antiipiastrinico, tale da consigliarne la sospensione 7 giorni prima dell'intervento (*Grado di raccomandazione: 2C*)¹⁰⁵.

Il *ginkgo biloba* ha effetto antiipiastrinico, per cui se ne suggerisce la sospensione 36 ore prima dell'intervento (*Grado di raccomandazione: 2C*)¹⁰⁵.

L'effetto antiipiastrinico irreversibile del *ginseng* ne indica la sospensione per 7 giorni (*Grado di raccomandazione: 2C*)¹⁰⁵.

Altre erbe ad effetto antiipiastrinico sono i mirtilli, la bromelina, l'olio di semi di lino, il ginger, l'estratto di semi d'uva¹⁰⁴. L'erba di San Giovanni e il the verde, al contrario, accelerano il metabolismo della warfarina, riducendone l'effetto.



VALUTAZIONE DELL'EMOGLOBINA

Il livello di Hb, correlato ad altre condizioni che determinano ischemia d'organo, quali ad esempio malattie cardiorespiratorie, influenza la soglia trasfusionale per la trasfusione di GR^{106,107}.

I pazienti con bassi livelli di Hb (< 130 g/L nell'uomo e < 120 g/L nella donna) presentano un rischio più elevato di ricevere trasfusioni allogeniche; per minimizzare questa eventualità la loro massa eritrocitaria andrebbe corretta con misure farmacologiche prima dell'intervento (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{1,4}. Una semplice strategia per risparmiare il sangue del paziente è il contenimento del numero di controlli laboratoristici, del volume di sangue prelevato e dei test ematici richiesti (*Grado di raccomandazione: 2C*)¹⁰⁸.

La trasfusione di sangue è associata ad un aumento della morbidità e della mortalità in tutti i pazienti chirurgici, per cui il contenimento o l'eliminazione della trasfusione allogenica sono oggetto di numerose ricerche^{63,109,110}.

Il riscontro di anemia è frequente nei pazienti candidati ad un intervento chirurgico d'elezione^{111,112}.

La relazione fra eritropoiesi, eritropoietina (EPO) e ferro, studiata in pazienti sottoposti ad autodonazione per predeposito, illustra la risposta midollare all'anemia postemorragica¹¹³.

L'EPO endogena, in risposta al predeposito, nelle condizioni standard di uno schema di autodonazione, con raccolta di un'unità alla settimana, stimola la produzione di 397-568 mL di GR, equivalenti a 2-3 unità di SI.

La terapia con EPO esogena in pazienti sottoposti a predeposito, produce da 358 a 1.102 mL di GR, equivalenti a 2-5 unità di sangue intero^{33,114}.

La risposta alla terapia con EPO esogena¹¹⁵, nei pazienti con adeguato patrimonio marziale, è indipendente dall'apporto di ferro, come è dimostrato in una coorte di pazienti affetti da emocromatosi, che non presentavano una risposta superiore rispetto ai controlli¹¹⁶.

I soggetti sani, tuttavia, difficilmente riescono ad aumentare l'apporto di ferro fino al livello necessario a supportare un tasso di eritropoiesi di questa portata, condizione che può essere realizzata in situazioni quali l'emocromatosi o la somministrazione endovenosa (ev) di ferro¹¹⁷.

Esiste infatti una buona correlazione fra la dose di EPO e la produzione eritrocitaria¹¹⁸, che può essere stimata in 4 volte quella basale, indipendentemente da sesso ed età¹¹⁹.

In circostanze in cui si realizza una significativa carenza marziale, il ferro per os non è sufficiente per correggere la diseritropoiesi indotta e dovrebbe essere presa in considerazione la sua somministrazione ev (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{117,120-123}.

Anche la cosiddetta eritropoiesi "ferro limitata", che insorge in corso di terapia con EPO, dovrebbe essere corretta con l'apporto ev di ferro (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{116,117}.

Numerosi studi, ben disegnati, hanno focalizzato l'attenzione sui rischi e gli eventi avversi correlati all'uso di ferro per via ev, rappresentati soprattutto da reazioni allergiche e vasomotorie, che hanno la caratteristica di essere dose-indipendenti e che insorgono in circa il 5% dei pazienti: lo 0,7% di queste reazioni possono essere pericolose per la vita¹²³⁻¹²⁵.

Il ferro gluconato e il ferro sucrosio presentano un miglior profilo di sicurezza rispetto al ferro destrano¹²³⁻¹²⁸.

Il tasso di eventi avversi, in particolar modo di reazioni allergiche, al ferro gluconato (unica preparazione disponibile in Italia per la somministrazione ev) appare più basso (3,3 episodi per milione di dosi) del tasso di reazioni avverse al ferro destrano (8,7 episodi per milione di dosi)³³.

In tabella III sono riportate le raccomandazioni formulate nel capitolo e la loro classificazione per grado di evidenza.

Tabella II - Trattamento delle coagulopatie ereditarie in base ai livelli plasmatici emostatici di fattore carente in ambito chirurgico⁴¹

Fattore carente	Livelli plasmatici emostatici UI/dL	Emivita fattore (ore)	Dose di concentrato specifico (UI/kg)	CCP (UI/kg)	Dose di plasma (mL/kg)
Fibrinogeno	30-50 mg/dL	72	20-30 mg/kg	-	15-20
Protrombina	20-30	72	-	20-30	15-20
Fattore V	10-15	36	-	-	15-20
Fattore VII	10-15	4-6	30-40	-	-
Fattore VIII	50-100	8-12	50-100	-	-
Fattore IX	50-100	20-24	50-100	-	-
Fattore X	10-15	40	-	20-30	15-20
Fattore XI	5-10	60	15-20	-	15-20

Legenda:

CCP: concentrato di complesso protrombinico

Tabella III - Riepilogo delle raccomandazioni formulate per la valutazione e il *management* preoperatorio

RACCOMANDAZIONE	GdR
VALUTAZIONE E MANAGEMENT PREOPERATORIO	
Si suggerisce una valutazione preoperatoria per stratificare il rischio emorragico, per la previsione del fabbisogno trasfusionale connesso alla tipologia di intervento chirurgico, nonché per valutare l'indicazione e l'eleggibilità del paziente a procedure di autotrasfusione, ovvero la necessità di instaurare eventuali terapie adiuvanti.	2C
Si suggerisce di eseguire la valutazione preoperatoria del paziente con sufficiente anticipo rispetto alla data programmata dell'intervento, per esempio 30 giorni prima, in modo da consentire un approfondimento diagnostico o la pianificazione di adeguate misure terapeutiche.	2C
VALUTAZIONE DEL RISCHIO EMORRAGICO	
Si suggerisce di raccogliere l'anamnesi emorragica personale e familiare in tutti i pazienti candidati ad interventi chirurgici o procedure invasive.	2C
Si suggerisce che l'anamnesi sia volta a rilevare eventuali emorragie spontanee, post-traumatiche o post-chirurgiche, l'eventuale uso di farmaci anticoagulanti e antiaggreganti.	2C
Si suggerisce che l'anamnesi comprenda la storia familiare.	2C
In caso di anamnesi emorragica positiva, per una valutazione quantitativa del rischio emorragico, si suggerisce di adottare un questionario strutturato (tabella I) ed uno schema per la valutazione della menorragia (figura 2).	2C
Si suggerisce di non ricorrere ad uno <i>screening</i> coagulativo indiscriminato, per pazienti non selezionati, candidati a interventi chirurgici o procedure invasive, in assenza di una storia emorragica suggestiva.	2C+
In presenza di storia emorragica o di chiara indicazione clinica (per esempio epatopatia) si suggerisce un approfondimento diagnostico mediante l'esecuzione di test di laboratorio, orientati dai rilievi clinici ed anamnestici e dalle caratteristiche cliniche del paziente.	2C
Si suggerisce l'esecuzione della conta piastrinica prima di interventi chirurgici e manovre invasive (escluse le endoscopie diagnostiche).	2C
Nei pazienti anemici e piastrinopenici (conta piastrinica $\leq 20 \times 10^9/L$), candidati a interventi chirurgici o procedure invasive, si raccomanda un incremento dell'Htc intorno al 30% (oltre alla correzione della conta piastrinica a livelli adeguati alla gestione della procedura da effettuare) allo scopo di ridurre il rischio emorragico.	1C+

segue

Test di laboratorio

Si **suggerisce** di adottare il flusso diagnostico illustrato in figura 3 per la valutazione iniziale e di approfondimento della coagulazione. 2C

In caso di test di *screening* negativi ed anamnesi emorragica suggestiva si **suggerisce** di eseguire test di funzionalità piastrinica e dosaggio del fattore XIII. 2C

TRATTAMENTO DEI DEFICIT DELL'EMOSTASI

In caso di deficit coagulativo, si **raccomanda** di attuare terapia sostitutiva del fattore carente. 1A

Nella malattia di von Willebrand tipo 1, con livelli di FvW pari o superiori a 10 UI/dL, si **suggerisce** di utilizzare la DDAVP come farmaco di prima scelta. 2B

Si **suggerisce** l'utilizzo dei concentrati di FvW/FVIII per i pazienti non responsivi alla DDAVP (tipo 1 grave, tipi 2 e tipo 3). 2B

Si **suggerisce**, come alternativa terapeutica ai concentrati di FvW/FVIII, l'uso di concentrati di FvW privi di FVIII come profilassi antiemorragica nella chirurgia elettiva. 2C

Piastrinopenie e piastrinopatie

Si **suggerisce** di portare la conta piastrinica $> 50 \times 10^9/L$ per interventi di chirurgia maggiore e manovre invasive quali rachicentesi, anestesia epidurale, biopsia epatica, endoscopia con biopsia, posizionamento di CVC. 2C+

Si **suggerisce** di portare la conta piastrinica $> 100 \times 10^9/L$ per interventi in sedi critiche (occhio e SNC). 2C

Nei pazienti con CID acuta, in assenza di sanguinamento, si **suggerisce** di riservare la trasfusione profilattica di PLT ai casi nei quali la piastrinopenia e la stratificazione del rischio emorragico depongano per un'elevata probabilità di sanguinamento. 2C

Nel paziente chirurgico con sanguinamento in atto si **suggerisce** la trasfusione di PLT se la conta è $< 50 \times 10^9/L$. 2C

Nel paziente chirurgico con sanguinamento in atto si **suggerisce** di non ricorrere alla trasfusione di PLT se la conta è $> 100 \times 10^9/L$, salvo circostanze particolari. 2C

Si **suggerisce** una soglia trasfusionale piastrinica pari a $75 \times 10^9/L$ nei pazienti con emorragia in atto e sottoposti a trasfusione massiva. 2C

Per i pazienti con politraumi subiti in incidenti con elevata velocità, o con lesioni che interessano il SNC, si **suggerisce** l'adozione di una soglia trasfusionale piastrinica superiore a $75 \times 10^9/L$. 2C

Nella CID acuta, in presenza di emorragia importante e piastrinopenia, si **suggerisce** di mantenere la conta piastrinica intorno alle $50 \times 10^9/L$. 2C

segue

Nei deficit funzionali piastrinici, congeniti ed acquisiti, si **suggerisce** la trasfusione di concentrati piastrinici, indipendentemente dalla conta, per la profilassi di eventi emorragici nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento e che debbano essere sottoposti a procedure invasive ad elevato rischio emorragico, nonché in presenza di emorragia perioperatoria. 2C

Fattore VII attivato ricombinante

Si **suggerisce** l'impiego del rFVIIa per la profilassi perioperatoria e il trattamento dell'emorragia in pazienti affetti da emofilia A o B con inibitori, nei quali non sia possibile o non sia indicato il trattamento sostitutivo con il fattore carente. 2C

Si **suggerisce** l'impiego del rFVIIa per la profilassi perioperatoria e il trattamento dell'emorragia in pazienti affetti da emofilia acquisita. 2C+

Si **suggerisce** l'impiego del rFVIIa per la profilassi perioperatoria e il trattamento dell'emorragia in pazienti affetti da deficit congenito di fattore VII. 2C+

Si **suggerisce** l'impiego del rFVIIa per la profilassi perioperatoria e il trattamento dell'emorragia in pazienti affetti da tromboastenia di Glanzmann associata a refrattarietà alla trasfusione piastrinica. 2C

Desmopressina

Non vi sono attualmente evidenze a sostegno dell'uso di DDAVP per il contenimento delle perdite e del fabbisogno trasfusionale perioperatorio nei pazienti che non presentano disordini congeniti della coagulazione, per cui si **raccomanda** di non utilizzarla indiscriminatamente. 1C

CARENZA DI ANTITROMBINA

Si **suggerisce** l'impiego di AT come terapia sostitutiva nelle condizioni di carenza congenita, in particolari situazioni, caratterizzate da uno squilibrio della bilancia emostatica in senso trombotico. 2C

Prima di iniziare la terapia sostitutiva con concentrato specifico, si **suggerisce** di eseguire un dosaggio di AT funzionale. 2C

Si **suggerisce** un attento controllo clinico e laboratoristico in caso di associazione di AT ed eparina, per l'aumentato rischio emorragico. 2C

VALUTAZIONE DELLA TERAPIA IN ATTO

Farmaci antiplastrinici

Si **raccomanda** di raccogliere l'anamnesi farmacologica, mirata ad escludere l'assunzione di farmaci antiaggreganti. 1C+

Si **suggerisce** di sospendere gli antiaggreganti e i FANS (che hanno un effetto irreversibile e non hanno antidoti) alcuni giorni prima dell'intervento. 2C

Anticoagulanti orali

Analogamente ai farmaci antiplastrinici, si **suggerisce** la sospensione della terapia anticoagulante orale almeno 4 giorni prima dell'intervento. 2C

segue

Per interventi urgenti indifferibili si **raccomanda** di antagonizzare l'effetto degli anticoagulanti orali con concentrati di complesso protrombinico (terapia di 1^a scelta) o, se indisponibili, con plasma fresco congelato, allo scopo di normalizzare i parametri della coagulazione. 1C+

Eparina e farmaci trombolitici

Per l'elevato rischio emorragico intra e postoperatorio si **suggerisce** la sospensione rispettivamente per 6 e 12 ore delle ENF e delle EBPM. 2C+

In caso di emergenza, si **suggerisce** di antagonizzare l'effetto dell'eparina con solfato di protamina. 2C+

Quando necessario, si **suggerisce** di riprendere la somministrazione di eparina dopo circa 12 ore dalla fine dell'intervento. 2C+

Nei pazienti che ricevono farmaci trombolitici, pur avendo essi emivita breve, si **suggerisce**, generalmente, di rimandare le procedure chirurgiche. 2C

Assunzione di erbe

Si **suggerisce** di sospendere l'assunzione di erbe interferenti con la coagulazione prima dell'intervento, a tempi differenziati secondo il tipo. 2C

L'aglio potenzia l'effetto della warfarina ed ha un effetto antiplastrinico, per cui se ne **suggerisce** la sospensione 7 giorni prima dell'intervento. 2C

Il *ginko biloba* ha effetto antiplastrinico, per cui se ne **suggerisce** la sospensione 36 ore prima dell'intervento. 2C

L'effetto antiplastrinico irreversibile del *ginseng* ne **suggerisce** la sospensione per 7 giorni. 2C

VALUTAZIONE DELL'EMOGLOBINA

Per ridurre il fabbisogno di trasfusioni allogeniche, si **suggerisce** di intervenire farmacologicamente, prima dell'intervento, se l'Hb risulta < 130 g/L nell'uomo e < 120 g/L nella donna. 2C

Si **suggerisce** di ridurre il numero di controlli laboratoristici, il numero dei test ematici richiesti e il volume di sangue prelevato, come semplice strategia per ridurre il fabbisogno trasfusionale. 2C

Quando si realizza una significativa carenza marziale, il ferro per os non è sufficiente per correggere la disritropoiesi indotta e si **raccomanda** di prendere in considerazione la somministrazione endovenosa di ferro. 1C+

Si **raccomanda** di correggere la cosiddetta eritropoiesi "ferro limitata", che insorge in corso di terapia con EPO, con l'apporto di ferro per via endovenosa. 1C+

Legenda:

AT: antitrombina
CID: coagulazione intravascolare disseminata
CVC: catere venoso centrale
DDAVP: 1-desamino-8-D-arginine
vasopressin (desmopressina)
EBPM: eparine a basso peso molecolare
ENF: eparine non frazionate
EPO: eritropoietina
FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei

FVIII: fattore VIII
FvW: fattore von Willebrand
GdR: grado di raccomandazione
Hb: emoglobina
Htc: ematocrito
PLT: piastrine
rFVIIa: fattore VII attivato ricombinante
SNC: sistema nervoso centrale



BIBLIOGRAFIA

- 1) Goodnough LT, Shander A. Blood management. Arch Pathol Lab Med 2007; **131**: 695-701.
- 2) Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. Br J Haematol 2008; **140**: 496-504.
- 3) American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Anesthesiology 2006; **105**: 198-208.
- 4) Goodnough LT, Shander A, Spivak JL, et al. Detection, evaluation, and management of anemia in the elective surgical patient. Anesth Analg 2005; **101**: 1858-61.
- 5) Koh MBC, Beverley J. The management of perioperative bleeding. Blood Rev 2003; **17**: 179-85.
- 6) Dean JA, Blanchette VS, Carcao MD, et al. von Willebrand disease in a pediatric-based population: comparison of type 1 diagnostic criteria and use of the PFA-100® and a von Willebrand factor/collagen binding assay. Thromb Haemost 2000; **3**: 401-9.
- 7) Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: The Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Guidelines. Ann Thorac Surg 2007; **83**: S27-86.
- 8) Drews CD, Dilley AB, Lally C, et al. Screening question to identify women with von Willebrand Disease. J Am Med Women Assoc 2002; **57**: 217-8.
- 9) Laffan M, Brown SA, Collins PW, et al. The diagnosis of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. Haemophilia 2004; **10**: 199-217.
- 10) Lee JW. Von Willebrand disease, hemophilia A and hemophilia B, and other factor deficiencies. Int Anesthesiol Clin 2004; **42**: 59-76.
- 11) Zahreddine I, Atassi K, Fuhrman C, et al. Impact of prior biological assessment of coagulation on the hemorrhagic risk of fiberoptic bronchoscopy. Rev Mal Respir 2003; **20**: 341-6.
- 12) Tosi A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). J Thromb Haemost 2006; **4**: 766-73.
- 13) Rodeghiero F, Castaman G, Tosi A, et al. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of von Willebrand disease type 1: an international, multicenter study. J Thromb Haemost 2005; **3**: 2619-26.
- 14) Higham JM, O'Brien PM, Shav RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. Br J Obstet Gynaecol 1990; **97**: 734-9.
- 15) James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, et al. Von Willebrand disease and other bleeding disorders in women: consensus on diagnosis and management from an international expert panel. Am J Obstet Gynecol 2009; **201**: 12.e1-8.

 Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia	Raccomandazioni SIMTI sulla trasfusione perioperatoria Capitolo 1 - Valutazione e <i>management</i> preoperatorio	1 ^a Edizione
--	--	-------------------------

- 16) Asaf T, Reuveni H, Yermiahu T, et al. The need for routine pre-operative coagulation screening tests (prothrombin time PT/partial thromboplastin time PTT) for healthy children undergoing elective tonsillectomy and/or adenoidectomy. *Int J Ped Otor* 2001; **61**: 217-22.
- 17) Segal JB, Dzick WH. Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion* 2005; **45**: 1413-25.
- 18) Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET). Valutazione del rischio emorragico in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici o procedure invasive. SISSET; 2007. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.siset.org/lineeguida/LG3.pdf>. Ultimo accesso: 25/03/2010.
- 19) Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus* 2009; **7**: 132-50.
- 20) Schiffer AC, Anderson KC, Bennet CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 1519-38.
- 21) Livio M, Gotti E, Marchesi D, et al. Uraemic bleeding: role of anemia and beneficial effect of red cell transfusions. *Lancet* 1982; **2**: 1013-5.
- 22) Small M, Lowe GD, Cameron E, Forbes CD. Contribution of the haematocrit to the bleeding time. *Haemostasis* 1983; **13**: 379-84.
- 23) Fernandez F, Goudable C, Sie P, et al. Low haematocrit and prolonged bleeding time in uraemic patients: effect of red cell transfusions. *Br J Haematol* 1985; **59**: 139-48.
- 24) Escolar G, Garrido M, Mazzara R, et al. Experimental basis for the use of red cell transfusion in the management of anemic-thrombocytopenic patients. *Transfusion* 1988; **28**: 406-11.
- 25) Burns ER, Lawrence C. Bleeding time. A guide to its diagnostic and clinical utility. *Arch Pathol Lab Med* 1989; **113**: 1219-24.
- 26) Ho CH. The hemostatic effect of adequate red cell transfusion in patients with anemia and thrombocytopenia. *Transfusion* 1996; **36**: 290.
- 27) Crowley JP, Metzger JB, Valeri CR. The volume of blood shed during the bleeding time correlates with the peripheral venous hematocrit. *Am J Clin Pathol* 1997; **108**: 579-84.
- 28) Valeri CR, Cassidy G, Pivacek LE, et al. Anemia-induced increase in the bleeding time: implications for treatment of nonsurgical blood loss. *Transfusion* 2001; **41**: 977-83.
- 29) Eugster M, Reinhart WH. The influence of the hematocrit on primary haemostasis in vitro. *Thromb Haemost* 2005; **94**: 1213-8.
- 30) Webert KE, Cook RJ, Sigouin CS, et al. The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukaemia. *Haematologica* 2006; **41**: 1530-7.
- 31) Webert KE, Cook RJ, Couban S, et al. A multicenter pilot-randomized controlled trial of the feasibility of an augmented red blood cell transfusion strategy for patients treated with induction chemotherapy for acute leukemia or stem cell transplantation. *Transfusion* 2008; **48**: 81-91.

 Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia	Raccomandazioni SIMTI sulla trasfusione perioperatoria Capitolo 1 - Valutazione e <i>management</i> preoperatorio	1^a Edizione
---	--	-------------------------------

- 32) Samama CM, Ozier Y. Near-patient testing of haemostasis in the operating theatre: an approach to appropriate use of blood in surgery. *Vox Sang* 2003; **84**: 251-5.
- 33) Waters JH. *Perioperative Blood Management. A Physician's Handbook*. 1st ed, Bethesda, Maryland, AABB; 2006.
- 34) Federici AB, Castaman G, Thompson A, et al. Von Willebrand disease: clinical management. *Haemophilia* 2006; **12** (Suppl 3): 152-8.
- 35) Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. von Willebrand disease (vWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008; **14**: 171-232.
- 36) Nichols WL, Rick ME, Ortel TL, et al. Clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease: a synopsis of the 2008 NHLBI/NIH guidelines. *Am J Haematol* 2009; **84**: 366-70.
- 37) Metjian AD, Wang C, Sood SL, et al. Bleeding symptoms and laboratory correlation in patients with severe von Willebrand disease. *Haemophilia* 2009; **15**: 1-8.
- 38) Lim W, Moffat K, Hayward CP. Profilactic and perioperative replacement therapy for acquired factor XIII deficiency. *J Thromb Haemost* 2004; **2**: 1017-9.
- 39) Anwar R, Miloszewski KJ. Factor XIII deficiency. *Br J Haematol* 1999; **107**: 468-84.
- 40) Keeling D, Tait C, Makris M. Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* 2008; **14**: 671-84.
- 41) Santagostino E. Linee guida per la terapia sostitutiva dell'emofilia e dei difetti ereditari della coagulazione. Associazione Italiana dei Centri Emofilia, 2003. Disponibile all'indirizzo web: http://www.aiceonline.it/documenti/LineeGuida/ITALIA_Coagulopatie.pdf. Ultimo accesso: 25/03/2010.
- 42) Mannucci PM, Franchini M, Castaman G, et al. Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy. *Blood Transfus* 2009; **7**: 117-26.
- 43) Lethagen S, Kyrle PA, Castaman G, et al. The Haemate P Surgical Study Group. Von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Haemate P) dosing based on pharmacokinetics: a prospective multicenter trial in elective surgery. *J Thromb Haemost* 2007; **5**: 1420-30.
- 44) Federici AB, Castaman G, Franchini M, et al. Clinical use of Haemate P in inherited von Willebrand disease: a cohort study on 100 Italian patients. *Haematologica* 2007; **92**: 944-51.
- 45) Borel-Derlon A, Federici AB, Roussel-Robert V, et al. Treatment of severe von Willebrand disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate (Wilfactin®): a prospective study of 50 patients. *J Thromb Haemost* 2007; **5**: 1115-24.
- 46) British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003; **122**: 10-23.
- 47) Bosly A, Muylle L, Noens L, et al. Guidelines for the transfusion of platelets. *Acta Clin Belg* 2007; **62**: 36-47.
- 48) Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1997; **337**: 1870-5.

- 49) Rebullà P. Platelet transfusion trigger in difficult patients. *Transfus Clin Biol* 2001; **8**: 249-54.
- 50) Tositto A, Balduini CL, Cattaneo M, et al. Management of bleeding and of invasive procedures in patients with platelet disorders and/or thrombocytopenia: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res* 2009; **124**: e13-8.
- 51) American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. Practice guidelines for obstetric anesthesia: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. *Anesthesiology* 2007; **106**: 843-63.
- 52) Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol* 2009; **145**: 24-33.
- 53) Callow CR, Swindell R, Randall W, Chopra R. The frequency of bleeding complications in patients with haematological malignancy following the introduction of a stringent prophylactic platelet transfusion policy. *Br J Haematol* 2002; **118**: 677-82.
- 54) British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol* 2006; **135**: 634-41.
- 55) Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 2004; **124**: 567-76.
- 56) Gringeri A. Linee guida per la diagnosi ed il trattamento di pazienti con inibitori dei fattori plasmatici della coagulazione. Associazione Italiana dei Centri Emofilia, 2004. Disponibile all'indirizzo web: http://www.aiceonline.it/documenti/LineeGuida/AICE_guida_inib_2004_finale.pdf. Ultimo accesso: 25/03/2010.
- 57) Hay CR, Brown S, Collins PW, et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol* 2006; **133**: 591-605.
- 58) Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, et al. The rare coagulation disorders: review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004; **10**: 593-628.
- 59) Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Mannucci PM. Introduction. Rare bleeding disorders: general aspects of clinical features, diagnosis, and management. *Semin Thromb Hemost* 2009; **35**: 349-55.
- 60) Miller Y, Bachowski G, Benjamin R, et al. *Practice Guidelines for Blood Transfusion. A Compilation from Recent Peer-Reviewed Literature*. 2nd ed, American National Red Cross; 2007. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.redcross.org/www-files/Documents/WorkingWiththeRedCross/practiceguidelinesforbloodtrans.pdf>. Ultimo accesso: 25/03/2010.
- 61) Vincent JL, Rossaint R, Riou B, et al. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding: a European perspective. *Crit Care* 2006; **10**: R120.
- 62) Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med* 2007; **356**: 2301-11.

 Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia	Raccomandazioni SIMTI sulla trasfusione perioperatoria Capitolo 1 - Valutazione e <i>management</i> preoperatorio	1 ^a Edizione
--	--	-------------------------

- 63) Cardone D, Klein AA. Perioperative blood conservation. *Eur J Anaesthesiol* 2009; **26**: 722-9.
- 64) Shander A, Goodnough LT, Ratko T, et al. Consensus recommendations for the off-label use of recombinant human factor VIIa (NovoSeven) therapy. *Pharma Ther* 2005; **30**: 644-58.
- 65) Welsh A, McIntock C, Gatt S, et al. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; **48**: 12-6.
- 66) Stanworth SJ, Birchall J, Doree CJ, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **2**: CD005011.
- 67) Ranucci M, Isgrò G, Soro G, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII in major surgical procedures. *Arch Surg* 2008; **143**: 296-304.
- 68) Franchini M, Zaffanello M, Veneri D. Recombinant factor VIIa. An update on its clinical use. *Thromb Haemost* 2005; **93**: 1027-35.
- 69) Franchini M, Franchi M, Bergamini V, et al. A critical review on the use of recombinant factor VIIa in life-threatening obstetric postpartum hemorrhage. *Semin Thromb Hemost* 2008; **34**: 104-12.
- 70) Carless PA, Stokes BJ, Moxey AJ, et al. Desmopressin use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Sys Rev* 2004; **1**: CD 001884.
- 71) Mannucci PM. Desmopressin: an historical introduction. *Haemophilia* 2008; **14** (Suppl 1): 1-4.
- 72) Franchini M. The use of desmopressin as a hemostatic agent: a concise review. *Am J Hemat* 2007; **82**: 731-5.
- 73) Cattaneo M. The use of desmopressin in open-heart surgery. *Haemophilia* 2008; **14** (Suppl 1): 40-7.
- 74) German Medical Association. Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives. 4th revised edition; 2009. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/LeitCrossBloodComponents4ed.pdf>. Ultimo accesso: 25/03/2010.
- 75) Liumbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the use of antithrombin concentrates and prothrombin complex concentrates. *Blood Transfus* 2009; **7**: 325-34.
- 76) Hathaway WE, Goodnight SH Jr. *Malattie dell'Emostasi e Trombosi*. Milano, Italia, McGraw-Hill Companies Italia; 1994.
- 77) Afshari A, Wetterslev J, Brok J, Møller AM. Antithrombin III for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; **3**: CD005370.
- 78) Afshari A, Wetterslev J, Brok J, Møller A. Antithrombin III in critically ill patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2007; **335**: 1248-51.

- 79) Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA. Current concepts of hemostasis: implication for therapy. *Anesthesiology* 2004; **100**: 722-30.
- 80) Russell MW, Jobes D. What should we do with aspirin, NSAIDs, and glycoprotein-receptor inhibitors? *Int Anesthesiol Clin* 2002; **40**: 63-76.
- 81) Schroeder WS, Gandhi PJ. Emergency management of hemorrhagic complications in the era of glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists, clopidogrel, low molecular weight heparin, and third-generation fibrinolytic agents. *Curr Cardiol Rep* 2003; **5**: 310-7.
- 82) Patrono C, Rocca B. Aspirin 110 years later. *J Thromb Haemost* 2009; **7** (Suppl 1): 258-61.
- 83) Strom BL, Berlin JA, Kinman JL, et al. Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study. *JAMA* 1996; **275**: 376-82.
- 84) Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, et al. Guidelines on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; **34**: 73-92.
- 85) Lecompte T, Hardy F. Antiplatelets agents and perioperative bleeding. *Can J Anesth*; **53**: S103-16.
- 86) Gresele P. Perioperative handling of antiplatelet therapy: watching the two sides of the coin. *Intern Emerg Med* 2009; **4**: 275-6.
- 87) Di Minno NMD, Prisco D, Ruocco AL, et al. Perioperative handling of patients on antiplatelet therapy with need for surgery. *Intern Emerg Med* 2009; **4**: 279-88.
- 88) Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003; **163**: 901-8.
- 89) NIH - Consensus Conference. Fresh-frozen plasma. Indications and risks. *JAMA* 1985; **253**: 551-3.
- 90) British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of fresh frozen plasma. *Transfus Med* 1992; **2**: 57-63.
- 91) Vorstand und wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Gefrorenes Frischplasma. In: *Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (Revision 2003)*. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln; 2003.
- 92) Ortiz P, Mingo A, Lozano M, et al. Guide for transfusion of blood components. *Med Clin (Barc)* 2005; **125**: 389-96.
- 93) Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al. Appraisal of the evidence for the clinical use of FFP and plasma fractions. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; **19**: 67-82.
- 94) Dzick WH. The NHLBI Clinical Trials Network in transfusion medicine and hemostasis: an overview. *J Clin Apher* 2006; **21**: 57-9.
- 95) Warkentin TE, Crowther MA. Reversing anticoagulants both old and new. *Can J Anaesth* 2002; **49** (Suppl): S11-25.
- 96) Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med* 2004; **164**: 1319-26.

 Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia	Raccomandazioni SIMTI sulla trasfusione perioperatoria Capitolo 1 - Valutazione e <i>management</i> preoperatorio	1 ^a Edizione
--	--	-------------------------

- 97) Cohen AT, Hirst C, Sherril B, et al. Meta-analysis of trials comparing ximelagatran with low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism after major orthopaedic surgery. *Br J Surg* 2005; **92**: 1335-44.
- 98) O'Donnell M, Linkins LA, Kearon C, et al. Reduction of out-of-hospital symptomatic venous thromboembolism by extended thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin following elective hip arthroplasty: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003; **163**: 1362-6.
- 99) Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006; **105**: 198-208.
- 100) Wang SM, Caldwell-Andrews AA, Kain ZN. The use of complementary and alternative medicines by surgical patients: a follow-up survey study. *Anesth Analg* 2003; **97**: 1010-5.
- 101) Kaye AD, Clarke RC, Sabar R, et al. Herbal medicines: current trends in anesthesiology practice. A hospital survey. *J Clin Anesth* 2000; **12**: 468-71.
- 102) Cheng B, Hung CT, Chiu W. Herbal medicine and anaesthesia. *Hong Kong Med J* 2002; **8**: 123-30.
- 103) Tsen LC, Segal S, Pothier M, et al. Alternative medicine use in presurgical patients. *Anesthesiology* 2000; **93**: 148-51.
- 104) Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA* 2001; **286**: 208-16.
- 105) German K, Kumar U, Blackford HN. Garlic and the risk of TURP bleeding. *Br J Urol* 1995; **76**: 518.
- 106) Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion of red blood cells. *Blood Transfus* 2009; **7**: 49-64.
- 107) Gurusami KS, Osmani B, Shara, et al. Non-surgical interventions to decrease blood loss and blood transfusion requirements for liver resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; **3**: CD7378.
- 108) Smoller BR, Krushall MS. Phlebotomy for diagnostic laboratory tests in adults: pattern of use and effect on transfusion requirements. *N Engl J Med* 1986; **314**: 1233-5.
- 109) Alvarez GG, Fergusson DA, Neilpovitz DT, et al. Cell salvage does not minimize perioperative allogeneic blood transfusion in abdominal vascular surgery: a systematic review. *Can J Anesth* 2004; **51**: 425-31.
- 110) Tinmouth AT, McIntyre LA, Fowler RA. Blood conservation strategies to reduce the need for red blood cell transfusion in critically ill patients. *CMAJ* 2008; **178**: 49-57.
- 111) Napolitano LM. Perioperative anemia. *Surg Clin N Am* 2005; **85**: 1215-27.
- 112) Shermack KM, Horn E, Rice TL. Erythropoietic agents for anemia of critical illness. *Am J Health Syst Pharm* 2008; **65**: 540-6.
- 113) Goodnough LT, Skine B, Brugnara C. Erythropoietin, iron and erythropoiesis. *Blood* 2000; **96**: 823-33.

- 114) Crosby E. Perioperative use of erythropoietin. *Am J Ther* 2002; **9**: 371-6.
- 115) Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, et al. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Eng J Med* 2007; **357**: 965-76.
- 116) Goodnough LT, Marcus RE. Erythropoiesis in patients stimulated with erythropoietin: the relevance of storage iron. *Vox Sang* 1998; **75**: 128-33.
- 117) Madore F, Whiter CT, Foley RB, et al. Clinical practice guidelines for assessment and management of iron deficiency. *Kidney Int* 2008; **74** (Suppl 110): S7-S11.
- 118) Goodnough LT, Verbrugge D, Marcus RE, et al. The effect of patient size and dose of recombinant human erythropoietin therapy on red blood cell expansion. *J Am Coll Surg* 1994; **179**: 171-6.
- 119) Goodnough LT, Price TH, Parvin CA. The endogenous erythropoietin response and the erythropoietic response to blood loss anemia: the effects of age and gender. *J Lab Clin Med* 1995; **126**: 57-64.
- 120) Beris P, Munoz M, Garcia-Erce JA, et al. Perioperative anemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anesth* 2008; **100**: 599-604.
- 121) Auerbach M, Goodnough LT, Picard D, et al. The role of intravenous iron in anemia management and transfusion avoidance. *Transfusion* 2008; **48**: 988-1000.
- 122) Auerbach M, Cuyen D, Ballard H. Intravenous iron: from anathema to standard of care. *Am J Hematol* 2008; **83**: 580-8.
- 123) Fishbane S, Ungureanu VD, Maeska JK, et al. The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; **28**: 529-34.
- 124) Kim YH, Chung HH, Kang SB, et al. Safety and usefulness of intravenous iron sucrose in the management of preoperative anemia in patients with menorrhagia: a phase IV, open label, prospective, randomized study. *Acta Haematol* 2009; **121**: 37-41.
- 125) Fishbane S. Safety in iron management. *Am J Kidney Dis* 2003; **41**: S18-26.
- 126) Hayat A. Safety issues with intravenous iron products in the management of anemia in chronic kidney disease. *Clin Med Res* 2008; **34**: 93-102.
- 127) Aronoff GR. Safety of intravenous iron in clinical practice: implications for anemia management protocols. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: S99-106.
- 128) Notebaert E, Chauny JM, Albert M, et al. Short-term benefits and risks of intravenous iron: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2007; **47**: 1905-18.



CAPITOLO 2

STRATEGIE E APPROCCI NEL PREOPERATORIO: MSBOS, DONAZIONE PREOPERATORIA DI SANGUE AUTOLOGO E STRATEGIE FARMACOLOGICHE

INTRODUZIONE

La maggior parte dei soggetti adulti in buone condizioni di salute e con valori basali di Hb normali, sottoposti ad intervento chirurgico, di norma non richiede trasfusioni, se nel corso dell'intervento non si verifica una perdita di sangue superiore a 1.000 mL ed il volume intravascolare viene mantenuto con soluzioni cristalloidi o colloidi^{1,2}.

MAXIMUM SURGICAL BLOOD ORDERING SCHEDULE

Per le procedure chirurgiche che necessitano regolarmente di trasfusioni, un *team* multidisciplinare, formato da anestesisti, chirurghi e trasfusionisti, dovrebbe adottare un protocollo standard di richiesta di sangue, che rifletta il fabbisogno locale abituale di sangue per ogni tipo di intervento, il cosiddetto MSBOS – *Maximum Surgical Blood Order Schedule* (Grado di raccomandazione: 2C)³⁻⁷.

Le indicazioni del *British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force*⁵, che riporta la richiesta massima accettabile, in condizioni operatorie standard e in presenza di una buona pratica trasfusionale (tabella II in appendice), possono essere prese come riferimento iniziale (Grado di raccomandazione: 2C).

E' auspicabile che in ogni struttura sanitaria l'MSBOS sia adattato alla realtà locale e sia rivisto periodicamente sulla base di un audit interno sull'uso del sangue (Grado di raccomandazione: 2C)⁸⁻¹¹.

TYPE AND SCREEN

Molti interventi chirurgici raramente necessitano di terapia trasfusionale e pertanto non esiste alcuna necessità di riservare delle unità di sangue compatibili per pazienti candidati a tali interventi¹².

Nei casi in cui la probabilità trasfusionale (numero di pazienti trasfusi sul totale degli operati) è inferiore al 10%, dovrebbe essere utilizzata la procedura del *type and screen* (T&S) (Grado di raccomandazione: 2C)¹³⁻¹⁷.

Il T&S consiste nella determinazione del gruppo sanguigno ABO ed Rh del paziente e nella ricerca di anticorpi antieritrocitari clinicamente significativi e permette, in caso di negatività, l'assegnazione di unità di GR senza l'esecuzione di prove crociate^{18,19}.



Se la ricerca anticorpale risulta positiva, deve essere identificato l'anticorpo e bisogna procedere alla ricerca di unità di GR, che siano prive dell'antigene corrispondente all'anticorpo identificato, da riservare al paziente (*Grado di raccomandazione: 1A*)^{17,20}.

ALTERNATIVE ALLA TRASFUSIONE DI SANGUE ALLOGENICO

Deve sempre essere messo in atto ogni ragionevole sforzo per evitare o ridurre le trasfusioni di sangue; per i pazienti che rifiutano tale pratica, per credenze religiose o per altri motivi, si suggerisce, inoltre, di prevedere delle alternative terapeutiche alla trasfusione di sangue allogenico (*Grado di raccomandazione: 2C*).

Prima di ogni intervento di chirurgia maggiore, è auspicabile che le condizioni cliniche del paziente siano ottimizzate, così come il livello di Hb preoperatorio e le riserve di ferro (*Grado di raccomandazione: 2C+*)²¹.

Per ogni intervento chirurgico elettivo, per il quale è prevedibile che siano necessarie trasfusioni di sangue, dovrebbe essere predisposto un programma integrato di gestione della possibile anemia perioperatoria che miri a limitare l'esposizione al sangue allogenico e che includa la valutazione dell'opportunità di utilizzo di ematinici, EPO, agenti farmacologici per supportare l'emostasi, *volume expanders* e l'eventuale raccolta di sangue autologo (pre, intra, e/o postoperatorio) (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{1,22,23}.

Il ruolo del ferro

Nelle situazioni in cui si hanno continue perdite di ferro, la sua assunzione per via orale non è in grado, generalmente, di garantire un apporto sufficiente a correggere l'anemia ferro carenziale che si instaura, mentre dovrebbe essere presa in considerazione la terapia marziale ev. I pazienti con insufficienza renale in dialisi presentano continue perdite di ferro ed il ruolo di questa modalità di trattamento è stato ben definito in numerosi *trial* clinici^{24,25}.

La terapia con ferro ev può essere utilizzata in caso di emorragie, sia in campo medico che chirurgico, per i pazienti che rifiutano di sottoporsi a trasfusioni di sangue (*Grado di raccomandazione: 2C+*)²⁶⁻²⁸.

Studi recenti hanno dimostrato che i benefici del ferro somministrato per via ev, in queste situazioni, sono notevoli e hanno generato un rinnovato interesse per questa importante modalità terapeutica^{27,28}. Il ferro per via ev potenzia inoltre la risposta eritropoietica da EPO e ciò ha un'importante implicazione in termini di costi-benefici, in quanto, con tale associazione, le quantità di EPO utilizzate possono essere ridotte²⁹⁻³¹.

Tuttavia, il ferro somministrato per via ev è stato associato ad un aumentato rischio di eventi avversi, quali reazioni allergiche, infezioni, reazioni emodinamiche³², di cui alcune fatali³³⁻³⁶. La prevalenza di queste reazioni non sembra essere associata alle dosi di infusione (basse dosi, pari a 100 mg, o alte dosi, pari a 250-500 mg)³⁷ e la forma farmaceutica più frequentemente responsabile di questi eventi avversi è il ferro destrano ad alto peso molecolare. Altre preparazioni (ferro destrano a basso peso molecolare, ferro sucroso, gluconato ferrico) presentano migliori profili di sicurezza^{38,39}.

Eritropoietina

Uno stato anemico precedentemente non diagnosticato è presente in una percentuale compresa tra il 5% e il 75% dei pazienti sottoposti a chirurgia elettiva⁴⁰. L'ottimizzazione dei livelli di Hb rappresenta pertanto un'importante strategia per ridurre la necessità di trasfusione di sangue allogenico durante e dopo l'intervento chirurgico.

L'EPO è il principale regolatore della produzione di GR e l'ipossia rappresenta il principale stimolo per incrementarne la produzione. Questo ormone si lega a specifici recettori presenti sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo, aumentando la produzione di GR⁴¹.

L'effetto dell'EPO ricombinante è rapido; entro 2-3 giorni si registra un aumento della quota reticolocitaria, l'Htc inizia a salire e l'equivalente di un'unità di sangue viene prodotta in circa 7 giorni⁴²⁻⁴⁴.

Sono possibili due strategie nell'uso dell'EPO nel periodo perioperatorio: essa può essere somministrata per ottimizzare la donazione autologa o può venire utilizzata in pazienti da sottoporre a chirurgia di elezione che non possono effettuare un programma di predeposito⁴¹; tuttavia, attualmente, la prescrizione di EPO α , β e zeta è a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) se utilizzata come trattamento per incrementare la quantità di sangue autologo nell'ambito di programmi di predonazione, con le limitazioni previste in scheda tecnica. L'EPO α può inoltre essere prescrivibile a carico del SSN per ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogenico in pazienti adulti, candidati ad interventi maggiori di chirurgia ortopedica elettiva ritenuti ad elevato rischio di complicazioni da trasfusione, per i quali non sia disponibile un programma di predeposito.

Si suggerisce la somministrazione di EPO nei pazienti candidati a chirurgia elettiva e sottoposti ad un programma di predeposito in cui si preveda un fabbisogno trasfusionale di almeno tre unità di SI (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{42,45}.

L'utilizzo dell'EPO in entrambe le strategie porta ad una riduzione delle trasfusioni di sangue allogenico in chirurgia ortopedica e cardiaca^{42,46-53}. Tuttavia, non c'è unanimità di consenso sulla dose ottimale di EPO da utilizzare in un programma di predeposito e il rapporto costo-beneficio è negativo^{21,45,47,54}. Pertanto, a meno che non esistano altre indicazioni associate, quali un'insufficienza renale oppure una controindicazione o un rifiuto della trasfusione, il suo uso routinario in fase preoperatoria non è raccomandabile (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{55,56}.

AGENTI FARMACOLOGICI PER SUPPORTARE L'EMOSTASI

L'emorragia perioperatoria è un problema clinico molto comune affrontato da chirurghi, anestesisti ed ematologi che assistono pazienti traumatizzati e pazienti sottoposti ad interventi chirurgici. L'emorragia post-chirurgica può essere causata da diversi fattori. Nella chirurgia cardiaca, con o senza *bypass* cardiopolmonare (BCP), compaiono frequenti e multiple anomalie emostatiche, dovute al rilascio di fattori tissutali e all'attivazione della cascata fibrinolitica, fattori tutti che contribuiscono all'instaurarsi di difetti emostatici multipli^{57,58}. Dopo interventi di chirurgia cardiaca sono state dimostrate anche alterazioni piastriniche ed inoltre è da considerare che numerosi pazienti, per la loro patologia di base, assumono regolarmente inibitori delle piastrine (ad esempio clopidogrel) che contribuiscono all'aumento del sanguinamento⁵⁹⁻⁶¹.

Diversi farmaci emostatici possono essere somministrati in maniera preventiva negli interventi chirurgici ad alto rischio emorragico o come terapia in caso di emorragia massiva⁶².

Gli approcci farmacologici per ridurre il sanguinamento e il fabbisogno trasfusionale sono stati ampiamente studiati in chirurgia cardiaca ed ortopedica e sono basati sia sulla prevenzione che sulla correzione dei difetti associati con la coagulopatia^{63,64}. La fibrinolisi rappresenta un'importante causa di sanguinamento e quindi gli inibitori della fibrinolisi^{63,65}, sia gli analoghi della lisina, come l'acido epsilon aminocaproico (AEAC) o l'acido tranexamico (ACT), che gli inibitori ad ampio spettro della serin proteasi, come l'aprotinina, sono stati ampiamente utilizzati e hanno rappresentato la terapia standard in queste situazioni.

Revisioni sistematiche di *trial* clinici randomizzati controllati, soprattutto in chirurgia cardiaca ed ortopedica, indicano che l'uso di questi farmaci è associato ad una riduzione del numero dei pazienti trasfusi e del loro fabbisogno trasfusionale^{8,66-70}.

Anche gli agenti topici, come la colla di fibrina (CDF), sono stati usati con successo in una varietà di procedure chirurgiche, ma pochi sono i *trial* clinici realizzati e poche le evidenze scientifiche che ne supportano l'impiego⁷¹.

Aprotinina

L'aprotinina è un inibitore ad ampio spettro della serin proteasi ed inibisce la plasmina, la tripsina, la callicreina, la chimotripsina, la proteina C attivata e la trombina^{72,73}. Questo farmaco è stato ampiamente studiato in chirurgia cardiaca, ortopedica e nel trapianto di fegato.

Numerose meta-analisi di *trial* controllati hanno mostrato risultati favorevoli per l'aprotinina nel ridurre la mortalità e nel diminuire il rischio di *stroke* e di emorragie massive⁷⁴⁻⁷⁶.

Tuttavia, uno studio osservazionale pubblicato nel 2006, riguardante la sicurezza dell'aprotinina, ha riportato che il suo utilizzo era associato ad un aumentato rischio di insufficienza renale, infarto del miocardio, *stroke* ed encefalopatia cerebrale^{77,78}. L'aprotinina è stata ritirata dal mercato a causa dell'aumento di mortalità riscontrato durante un *trial* randomizzato multicentrico in cardiocirurgia^{79,80}.

Acido epsilon aminocaproico e acido tranexamico

L'AEAC (non più commercializzato in Italia dal 2006) e l'ACT sono analoghi sintetici della lisina che inibiscono la fibrinolisi mediata dal plasminogeno e/o dalla plasmina. L'ACT è 10 volte più potente dell'AEAC e il suo uso è associato ad una diminuzione del sanguinamento e delle trasfusioni in chirurgia cardiaca con BCP^{81,82}.

In una *review* che analizza più di 200 *trial* clinici⁷⁰, non limitati alla chirurgia cardiaca, gli antifibrinolitici utilizzati durante interventi di chirurgia maggiore hanno ridotto il sanguinamento, la necessità di trasfusioni e i reinterventi dovuti a sanguinamento. Gli analoghi della lisina sono probabilmente altrettanto efficaci dell'aprotinina e molto più economici; l'evidenza per l'ACT è più forte rispetto a quella per l'AEAC e, pertanto, se ne suggerisce l'impiego in cardiocirurgia, in



chirurgia ortopedica e nel trapianto di fegato (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{70,78,81,83}.

Ampie differenze nei dosaggi utilizzati tra i vari lavori analizzati rendono impossibile valutare la relazione tra la dose e l'efficacia^{57,64,70,84-87}.

Desmopressina

La DDAVP favorisce il rilascio dalle cellule endoteliali del FvW, e determina un suo aumento in circolo unitamente ad un incremento del FVIII, contribuendo all'emostasi primaria⁶².

Essa rappresenta il trattamento di scelta nei pazienti con emofilia A moderata e lieve e nelle forme responsive di malattia di von Willebrand (*Grado di raccomandazione: 2B*)⁸⁸⁻⁹⁰.

La DDAVP, inoltre, è stata spesso utilizzata in pazienti con uremia, con difetti emostatici associati a epatopatie e in pazienti con deficit congeniti della funzione piastrinica o con sanguinamento associato all'utilizzo di antiaggreganti piastrinici^{89,90}, ma non esistono evidenze che dimostrino la sua efficacia in queste condizioni⁹¹.

In pazienti che non presentino difetti emorragici congeniti, l'efficacia della DDAVP negli interventi chirurgici non è pertanto dimostrata e il suo uso routinario non è indicato (*Grado di raccomandazione: 1C*)⁹¹⁻⁹⁷.

DONAZIONE PREOPERATORIA DI SANGUE AUTOLOGO

La donazione preoperatoria di sangue autologo (DPSA) è il processo di raccolta e conservazione del sangue del paziente prima di un intervento chirurgico programmato, allo scopo di realizzare una riserva dedicata in caso di anemizzazione post-chirurgica⁴⁵. Gli emocomponenti autologhi possono essere ottenuti mediante donazioni preoperatorie di SI nelle settimane che precedono l'intervento.

In particolari condizioni e per pazienti selezionati, concentrati eritrocitari (CE) possono essere prelevati anche con l'uso di separatori cellulari: con una singola procedura è possibile ottenere l'equivalente di 2 o 3 CE (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{98,99}.

Durante gli anni '80 le procedure di DPSA furono raccomandate a causa dell'allarme derivante dal rischio di trasmissione trasfusionale del virus HIV¹⁰⁰. Negli ultimi anni, si è osservata invece, a livello internazionale, una diminuzione notevole del ricorso alla DPSA, dovuta all'aumento della sicurezza del sangue allogeneico, all'adozione di procedure di recupero del sangue intra e postoperatorio, nonché a valutazioni di costo-beneficio legate ad un basso rapporto tra le unità predepositate e quelle effettivamente trasfuse^{101,102}.

Sebbene la DPSA riduca la quota di GR allogenici trasfusi, diversi studi hanno dimostrato che il numero totale di unità di GR utilizzate (sia autologhe che allogeniche) è di norma più alto nei pazienti che si sottopongono alla DPSA rispetto a un gruppo di controllo^{8,74}. Ciò aumenta i dubbi circa la reale utilità della donazione di sangue autologo preoperatorio⁵⁴.

Le specialità più interessate alle procedure di DPSA sono la chirurgia ortopedica, vascolare, urologica e cardiotoracica.

Come tutte le procedure, la DPSA presenta sia vantaggi che svantaggi.

Il vantaggio più importante della DPSA è dato dalla riduzione del rischio di trasmissione di patologie infettive, peraltro già notevolmente ridotto negli ultimi anni, grazie all'introduzione di tecniche di biologia molecolare utilizzate per la qualificazione biologica degli emocomponenti^{103,104}. Un altro vantaggio è dato dall'assenza di formazione di alloanticorpi antieritrocitari associati alla trasfusione omologa.

Numerosi sono tuttavia anche gli svantaggi della DPSA, tra cui un più elevato rischio di reazioni avverse alla donazione rispetto alle donazioni omologhe¹⁰⁵⁻¹⁰⁷, un'anemia iatrogena^{108,109} e, al pari del sangue omologo, il rischio di ricevere l'unità sbagliata, la contaminazione batterica, il sovraccarico circolatorio e il possibile effetto immunomodulante¹¹⁰⁻¹¹².

In aggiunta, i pazienti che donano il sangue nel periodo preoperatorio hanno più probabilità di ricevere una trasfusione, e questo incrementa ulteriormente la possibile incidenza di potenziali errori di somministrazione^{113,114}.

Si raccomanda pertanto che la decisione di trasfondere un paziente non sia basata sulla disponibilità di sangue autologo, ma piuttosto sia regolamentata dagli stessi protocolli adottati per la trasfusione di sangue allogenico (*Grado di raccomandazione: 1C+*)¹⁻⁹.

Costi aumentati, inconvenienti per i pazienti e possibili errori clericali, assieme alla maggiore sicurezza del sangue allogenico, sono alcune delle ragioni per cui la donazione autologa preoperatoria ha perso molto di importanza e trova indicazione in casi molto selezionati^{43,54,115-118}.

I programmi di predeposito di sangue autologo non possono pertanto rientrare in politiche di conseguimento dell'autosufficienza, ma devono essere originati solamente da valutazioni di carattere clinico (*Grado di raccomandazione: 2C*)¹⁰².

La positività ai marcatori virologici di malattie trasmissibili con la trasfusione, quali HBV, HIV o HCV, pur non rappresentando una controindicazione assoluta, costituisce un possibile rischio per gli operatori addetti alla raccolta e alla manipolazione delle unità, crea potenziali problemi per errori dovuti a scambio delle medesime unità e, pertanto, in questi casi, la DPSA non è da incoraggiare (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{107,119,120}.

Consenso informato

Prerequisito assoluto per l'arruolamento in un programma di DPSA è l'ottenimento del consenso informato scritto da parte del paziente.

Il paziente deve essere informato:

- sul significato del consenso informato richiesto, della visita medica, dell'anamnesi e dei test di laboratorio eseguiti, ivi compresi quelli per HIV, HCV e HBV;
- sulla procedura della donazione autologa e sui rischi e benefici connessi;
- sulla possibilità di essere esclusi dalla procedura di donazione autologa in presenza di fattori di rischio;
- sul possibile ricorso, se necessario, alla trasfusione omologa, nel caso in cui gli emocomponenti autologhi non fossero sufficienti a coprire le richieste trasfusionali;

- sul fatto che le unità non utilizzate saranno eliminate alla scadenza e non potranno essere utilizzate per altri pazienti;
- sul rischio di perdita delle unità per incidente tecnico.

Indicazioni alla DPSA

Per quanto il ricorso alla DPSA sia stato perseguito, negli ultimi anni, nei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia elettiva ortopedica, urologica e cardiovascolare, attualmente le indicazioni principali alla DPSA (*Grado di raccomandazione: 1C+*) sono costituite da^{9,54,102,113}:

- pazienti con gruppi rari per i quali sia difficile ottenere sangue allogenico;
- pazienti con alloimmunizzazioni multiple, per i quali sia difficile ottenere sangue allogenico compatibile;
- pazienti che rifiutano il consenso alla trasfusione allogenica per motivazioni personali;
- chirurgia della scoliosi nei bambini;
- pazienti con diatesi emorragica (ma che non presentino anemia o emorragia in atto).

Per i pazienti di gruppo raro o con particolari problemi immunoematologici, quali la presenza di miscele di alloanticorpi, le unità predepositate, se necessario, possono essere congelate (*Grado di raccomandazione: 2C*)¹²¹⁻¹²³.

Controindicazioni alla DPSA

Concomitanti problemi medici non consentono l'arruolamento di pazienti alla DPSA. La controindicazione primaria è rappresentata dalla presenza di leucocitosi, di batteriemia o del rischio elevato della stessa (cateterismo urinario o di altro tipo) (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{102,124}.

Altri criteri di ineleggibilità includono le seguenti condizioni (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{45,102,125}:

- angina instabile e cardiopatia ischemica riferita e/o documentabile (il paziente asintomatico e pienamente riabilitato da un pregresso episodio ischemico può essere arruolato qualora l'evento sia antecedente a 6 mesi);
- cardiopatie congenite cianotiche;
- stenosi aortica severa;
- vasculopatia occlusiva cerebrale severa;
- ipertensione severa non controllata;
- epilessia.

Raccomandazioni particolari

Non sono previste limitazioni di età per il paziente, anche se tale pratica è scoraggiabile nei soggetti di età inferiore ai 10 anni (per difficoltà di accesso venoso e di collaborazione dei pazienti) o superiore ai 75 anni (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{54,98,126}.

Al pari della donazione di sangue omologo, la quantità di sangue intero prelevato deve essere di 450 mL $\pm$ 10% (*Grado di raccomandazione: 1C+*)²⁰.



Nel caso di pazienti con peso inferiore a 50 kg, il predeposito sarà personalizzato in base alla volemia del soggetto, in modo da non superare i 6 mL di sangue/kg peso corporeo, riequilibrando il volume dell'anticoagulante (*Grado di raccomandazione: 2C*)¹²⁷.

Il sangue autologo (non utilizzato) non può essere usato per trasfusione allogenica (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{20,54,102}.

Si raccomanda di non sottoporre l'unità di predeposito a frazionamento, sia per i possibili incidenti tecnici connessi alla separazione, che per l'impossibilità di ottenere dosi terapeutiche di PFC (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{2,128}.

I criteri di eleggibilità per la donazione autologa sono meno stringenti rispetto a quelli per i donatori di sangue allogenico. I valori basali di Hb dovrebbero essere compresi tra 120 e 145 g/L negli uomini e tra 110 e 145 g/L nelle donne (*Grado di raccomandazione: 2C*)⁵⁴.

L'intervallo minimo tra la raccolta di un'unità e l'altra deve essere di almeno una settimana e in tutti i casi l'ultima unità deve essere donata almeno 72 ore prima dell'intervento (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{45,54,129}.

La DPSA dovrebbe essere proposta soltanto quando è possibile garantire una data certa per l'intervento chirurgico (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{4,54}.

Prima della trasfusione il gruppo ABO e Rh sia del paziente che dell'unità autologa devono essere confermati (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{20,54,130}.

Supplementazione di ferro e donazione preoperatoria di sangue autologo

Per i pazienti sottoposti a DPSA, la supplementazione orale di ferro, particolarmente nei casi di assenza di anemia di base, non si è dimostrata efficace e, pertanto, la terapia marziale profilattica in soggetti con normali livelli di ferro da sottoporre a predeposito di sangue non è raccomandata (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{54,131}.

La supplementazione di ferro ev è tuttavia suggerita quando la DPSA è associata alla terapia con EPO (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{35,41,49,54,55,132-135}.

Tabella I - Riepilogo delle raccomandazioni formulate per il periodo preoperatorio

RACCOMANDAZIONE	GdR
MAXIMUM SURGICAL BLOOD ORDERING SCHEDULE	
Per le procedure chirurgiche, che necessitano regolarmente di trasfusioni, si suggerisce che un <i>team</i> multidisciplinare, formato da anestesisti, chirurghi e trasfusionisti, adotti un protocollo standard di richiesta di sangue, che rifletta il fabbisogno locale abituale di sangue per ogni tipo di intervento, il cosiddetto MSBOS.	2C
Si suggerisce di prendere, come riferimento iniziale, le indicazioni del <i>British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force</i> , che riporta la richiesta massima accettabile, in condizioni operatorie standard e in presenza di una buona pratica trasfusionale.	2C
Si suggerisce che in ogni struttura sanitaria l'MSBOS sia adattato alla realtà locale e sia rivisto periodicamente sulla base di un audit interno sull'uso del sangue.	2C
TYPE AND SCREEN	
Nei casi in cui la probabilità trasfusionale (numero di pazienti trasfusi sul totale degli operati) è inferiore al 10%, si suggerisce di utilizzare la procedura del <i>type and screen</i> .	2C
Se la ricerca di anticorpi irregolari risulta positiva, si raccomanda di identificare l'anticorpo e di procedere alla ricerca di unità di globuli rossi da riservare al paziente, che siano prive dell'antigene corrispondente all'anticorpo identificato.	1A
ALTERNATIVE ALLA TRASFUSIONE DI SANGUE ALLOGENICO	
Per i pazienti che rifiutano le trasfusioni, per credenze religiose o per altri motivi, si suggerisce di prevedere delle alternative terapeutiche alla trasfusione di sangue allogenico.	2C
Prima di ogni intervento di chirurgia maggiore, si suggerisce di ottimizzare le condizioni cliniche del paziente, così come il livello di Hb preoperatorio e le riserve di ferro.	2C+
Per ogni intervento chirurgico elettivo, per il quale è prevedibile che siano necessarie trasfusioni di sangue, si raccomanda di predisporre un programma integrato di gestione della possibile anemia perioperatoria che miri a limitare l'esposizione al sangue allogenico e che includa la valutazione dell'opportunità di utilizzo di ematinici, eritropoietina, agenti farmacologici per supportare l'emostasi, <i>volume expanders</i> e l'eventuale raccolta di sangue autologo (pre, intra, e/o postoperatorio).	1C+

segue



Il ruolo del ferro

Si **suggerisce** di utilizzare la terapia con ferro ev in caso di emorragie, sia in campo medico che chirurgico, per i pazienti che rifiutano di sottoporsi a trasfusioni di sangue. 2C+

Eritropoietina

Si **suggerisce** la somministrazione di EPO nei pazienti candidati a chirurgia elettiva e sottoposti ad un programma di predeposito in cui si preveda un fabbisogno trasfusionale di almeno tre unità di sangue intero. 2C+

A meno che non esistano altre indicazioni associate, quali un'insufficienza renale oppure una controindicazione o un rifiuto alla trasfusione, si **suggerisce** di non impiegare routinariamente l'EPO in fase preoperatoria. 2C+

AGENTI FARMACOLOGICI PER SUPPORTARE L'EMOSTASI

Acido epsilon aminocaproico e acido tranexamico

Si **suggerisce** l'impiego dell'acido tranexamico in cardiocirurgia, in chirurgia ortopedica e nel trapianto di fegato. 2C+

Desmopressina

Si **raccomanda** l'utilizzo della DDAVP come trattamento di scelta nei pazienti con emofilia A moderata e lieve e nelle forme responsive di malattia di von Willebrand. 2B

In pazienti che non presentino difetti emorragici congeniti, l'efficacia della DDAVP negli interventi chirurgici non è dimostrata e pertanto si **raccomanda** di non impiegarla routinariamente. 1C

DONAZIONE PREOPERATORIA DI SANGUE AUTOLOGO

Si **suggerisce** di riservare l'impiego di separatori cellulari per il prelievo di concentrati eritrocitari a scopo autotrasfusionale a particolari condizioni e pazienti selezionati. 2C

Si **raccomanda** che la decisione di trasfondere un paziente non sia basata sulla disponibilità di sangue autologo, ma piuttosto sia regolamentata dagli stessi protocolli adottati per la trasfusione di sangue allogenico. 1C+

Si **suggerisce** di non inserire i programmi di predeposito di sangue autologo in politiche di conseguimento dell'autosufficienza, ma di basarli solamente su valutazioni di carattere clinico. 2C

Si **suggerisce** di non incoraggiare la DPSA nei pazienti con positività ai marcatori virologici di malattie trasmissibili con la trasfusione, quali HBV, HIV o HCV, a causa del possibile rischio per gli operatori addetti alla raccolta e alla manipolazione delle unità e dei potenziali problemi per errori dovuti a scambio delle medesime unità. 2C

segue



Indicazioni alla DPSA

Si **raccomanda** il ricorso alla DPSA nelle seguenti condizioni: 1C+

- pazienti con gruppi rari per i quali sia difficile ottenere sangue allogenico;
- pazienti con alloimmunizzazioni multiple, per i quali è difficile ottenere sangue allogenico compatibile;
- pazienti che rifiutano il consenso alla trasfusione allogenica per motivazioni personali;
- chirurgia della scoliosi nei bambini;
- pazienti con diatesi emorragica (ma che non presentino anemia o emorragia in atto).

Si **suggerisce**, se necessario, di congelare le unità predepositate da pazienti di gruppo raro o con particolari problemi immunoematologici, quali la presenza di miscele di alloanticorpi. 2C

Controindicazioni alla DPSA

Si **raccomanda** di non sottoporre a DPSA i soggetti con leucocitosi, batteriemia o con un rischio elevato della stessa (per cateterismo urinario o di altro tipo). 1C+

Si **raccomanda** di non sottoporre a DPSA i pazienti con le seguenti condizioni: 1C+

- angina instabile e cardiopatia ischemica riferita e/o documentabile (quest'ultima negli ultimi 6 mesi);
- cardiopatie congenite cianotiche;
- stenosi aortica severa;
- vasculopatia occlusiva cerebrale severa;
- ipertensione severa non controllata;
- epilessia.

Raccomandazioni particolari

Non sono previste limitazioni di età per il paziente da sottoporre a DPSA, anche se si **raccomanda** di non eseguire tale pratica nei soggetti di età inferiore ai 10 anni (per difficoltà di accesso venoso e di collaborazione dei pazienti) o superiore ai 75 anni. 1C+

Si **raccomanda** che la quantità di sangue intero prelevato durante una DPSA sia pari a 450 mL $\pm$ 10%. 1C+

Nel caso di pazienti con peso inferiore a 50 kg, si **suggerisce** di personalizzare il predeposito in base alla volemia del soggetto e in modo da non superare i 6 mL di sangue/kg peso corporeo, riequilibrando il volume dell'anticoagulante. 2C

Si **raccomanda** di non utilizzare in nessun caso il sangue autologo per la trasfusione allogenica. 1C+

Si **raccomanda** di non sottoporre l'unità di predeposito a frazionamento, sia per i possibili incidenti tecnici connessi alla separazione, che per l'impossibilità di ottenere dosi terapeutiche di PFC. 1C+

segue

Per i soggetti da sottoporre a DPSA, si **suggerisce** che i valori basali di Hb siano compresi tra 120 e 145 g/L negli uomini e tra 110 e 145 g/L nelle donne. 2C

Si **raccomanda** che l'intervallo minimo tra la raccolta di un'unità di predeposito e l'altra sia di almeno una settimana e, in tutti i casi, che l'ultima unità sia donata almeno 72 ore prima dell'intervento. 1C+

Si **suggerisce** di proporre la DPSA soltanto quando è possibile garantire una data certa per l'intervento chirurgico. 2C+

Prima della trasfusione, si **raccomanda** di confermare il gruppo ABO e Rh sia del paziente che dell'unità autologa. 1C+

Supplementazione di ferro e DPSA

Si **raccomanda** di non ricorrere alla terapia marziale profilattica in soggetti con normali livelli di ferro da sottoporre a predeposito di sangue. 1C+

Si **suggerisce** di ricorrere alla terapia marziale ev quando la DPSA è associata alla terapia con EPO. 2C+

Legenda:

DDAVP: *1-desamino-8-D-arginine vasopressin* (desmopressina)

DPSA: donazione preoperatoria di sangue autologo

EPO: eritropoietina

ev: endovenoso/a

GdR: grado di raccomandazione

Hb: emoglobina

HBV: *hepatitis B virus*

HCV: *hepatitis C virus*

HIV: *human immunodeficiency virus*

MSBOS: *Maximum Surgical Blood Order Schedule*

PFC: plasma fresco congelato



BIBLIOGRAFIA

- 1) Gottschall JL. *Blood Transfusion Therapy: A Physician's Handbook*. 8th ed, Bethesda, Maryland, AABB; 2005.
- 2) Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion of red blood cells. *Blood Transfus* 2009; **7**: 49-64.
- 3) Oliveira A, Fleming R, Galvão M. The maximum surgical blood order schedule. *Acta Med Port* 2006; **19**: 357-62.
- 4) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Perioperative blood transfusion for elective surgery; October 2001. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign54.pdf>. Ultimo accesso: 25/03/2010.
- 5) The British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Guidelines for implementation of a maximum surgical blood order schedule. *Clin Lab Haemat* 1990; **12**: 321-7.
- 6) McFarland JG. Perioperative blood transfusions: indications and options. *Chest* 1999; **115** (Suppl 5): S113-21.
- 7) Australian & New Zealand Society of Blood Transfusion Inc. *Guidelines for Pretransfusion Testing*. 4th ed. Sidney, Australia, Australian & New Zealand Society of Blood Transfusion Inc; 2002. Disponibile all'indirizzo web: http://www.anzsb.org.au/publications/documents/ANZSBTguide_Nov02b.pdf. Ultimo accesso: 25/03/2010.
- 8) McClelland DBL. *Handbook of Transfusion Medicine*. 4th ed, London, UK, TSO; 2007.
- 9) Brecher ME, Monk T, Goodnough LT. A standardised method for calculating blood loss. *Transfusion* 1997; **37**: 1070-4.
- 10) Mercuriali F, Inghilleri G. Proposal of an algorithm to help the choice of the best transfusion strategy. *Curr Med Res Opin* 1996; **13**: 465-78.
- 11) Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali – Dipartimento della Qualità. Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, dei Livelli di Assistenza e dei Principi Etici di Sistema - Ufficio III. *Manuale per la Sicurezza in Sala Operatoria: Raccomandazioni e Checklist*. Ottobre 2009. Disponibile all'indirizzo web: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1119_allegato.pdf. Ultimo accesso: 25/03/2010.
- 12) Palmer T, Wahr JA, O'Reilly M, Greenfield ML. Reducing unnecessary cross-matching: a patient-specific blood ordering system is more accurate in predicting who will receive a blood transfusion than the maximum blood ordering system. *Anesth Analg* 2003; **96**: 369-75.
- 13) Boral LI, Hill SS, Apollon CJ, Folland A. The type and antibody screen, revisited. *Am J Clin Pathol* 1979; **71**: 578-81.
- 14) Boral LI, Henry JB. The type and screen: a safe alternative and supplement in selected surgical procedures. *Transfusion* 1977; **17**: 163-8.
- 15) Saxena S, Nelson JM, Osby M, et al. Ensuring timely completion of type and screen testing and the verification of ABO/Rh status for elective surgical patients. *Arch Pathol Lab Med* 2007; **131**: 576-81.

- 16) Friedberg RC, Jones BA, Walsh MK; College of American Pathologists. Type and screen completion for scheduled surgical procedures. A College of American Pathologists Q-Probes study of 8941 type and screen tests in 108 institutions. Arch Pathol Lab Med 2003; **127**: 533-40.
- 17) Novis DA, Renner S, Friedberg R, et al. Quality indicators of blood utilization: three College of American Pathologists Q-Probes studies of 12,288,404 red blood cell units in 1639 hospitals. Arch Pathol Lab Med 2002; **126**: 150-6.
- 18) Chapman JF, Elliott C, Knowles SM, et al. Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Guidelines for compatibility procedures in blood transfusion laboratories. Transfus Med 2004; **14**: 59-73.
- 19) Friedman BA, Oberman HA, Chadwick AR, et al. The maximum surgical blood order schedule and surgical blood use in the United States. Transfusion 1976; **16**: 380-7.
- 20) Decreto del Ministro della Salute 3 marzo 2005. Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, n. 85, 13 aprile 2005.
- 21) Stoneham M, Iqbal R. Clinical strategies to avoid blood transfusion. Anaesthesia and Intensive Care Medicine 2007; **8**: 52-5.
- 22) Shander A, Goodnough LT. Objectives and limitations of bloodless medical care. Curr Opin Hematol 2006; **13**: 462-70.
- 23) Cardone D, Klein AA. Perioperative blood conservation. Eur J Anaesthesiol 2009; **26**: 722-9.
- 24) Waters JH. *Perioperative Blood Management. A Physician's Handbook*. 1st ed, Bethesda, Maryland, AABB; 2006.
- 25) Hayat A. Safety issues with intravenous iron products in the management of anemia in chronic kidney disease. Clin Med Res 2008; **6**: 93-102.
- 26) Mays T, Mays T. Intravenous iron dextran therapy in the treatment of anemia occurring in surgical, gynaecologic, and obstetric patients. Surg Gynecol Obstet 1976; **143**: 381-4.
- 27) Auerbach M, Goodnough LT, Picard D, Maniatis A. The role of intravenous iron in anemia management and transfusion avoidance. Transfusion 2008; **48**: 988-1000.
- 28) Notebaert E, Chauny JM, Albert M, et al. Short-term benefits and risks of intravenous iron: a systematic review and meta-analysis. Transfusion 2007; **47**: 1905-18.
- 29) Muirhead M, Barman J, Burgess E, et al. Evidence-based recommendations for the clinical use of recombinant human erythropoietin. Am J Kidney Dis 1995; **26** (Suppl 1): S1-24.
- 30) Goodnough LT, Monk TG, Andriole GL. Erythropoietin therapy. N Eng J Med 1997; **336**: 933-8.
- 31) Goodnough LT, Shander A, Brecher ME. Transfusion medicine: looking to the future. Lancet 2003; **361**: 161-9.

 Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia	Raccomandazioni SIMTI sulla trasfusione perioperatoria Capitolo 2 - Strategie e approcci nel preoperatorio	1 ^a Edizione
--	---	-------------------------

- 32) Hamstra RD, Block MH, Schocket AL. Intravenous iron dextran in clinical medicine. *JAMA* 1980; **243**: 1726-31.
- 33) Fishbane S, Ungureanu VD, Maeska JK, et al. The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; **28**: 529-34.
- 34) Faich G, Strobos J. Sodium ferric gluconate complex in sucrose: safer intravenous iron therapy than iron dextran. *Am J Kidney Dis* 1999; **33**: 464-7.
- 35) Madore F, Whiter CT, Foley RB, et al. Clinical practice guidelines for assessment and management of iron deficiency. *Kidney Int* 2008; **74** (Suppl 110): S7-S11.
- 36) Aronoff GR. Safety of intravenous iron in clinical practice: implications for anemia management protocols. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: S99-S106.
- 37) Auerbach M, Winchester J, Wahab A, et al. A randomized trial of three iron dextran infusion methods for anemia in EPO-treated dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; **31**: 81-6.
- 38) Auerbach M, Coyne D, Ballard H. Intravenous iron: from anathema to standard of care. *Am J Hematol* 2008; **83**: 580-8.
- 39) Kim YH, Chung HH, Kang SB, et al. Safety and usefulness of intravenous iron sucrose in the management of preoperative anemia in patients with menorrhagia: a phase IV, open-label, prospective, randomized study. *Acta Haematol* 2009; **121**: 37-41.
- 40) Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, et al. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1999; **81**: 2-10.
- 41) Crosby E. Perioperative use of erythropoietin. *Am J Ther* 2002; **9**: 371-6.
- 42) Goodnough LT, Price TH, Rudnick S, et al. Preoperative red cell production in patients undergoing aggressive autologous blood phlebotomy with and without erythropoietin therapy. *Transfusion* 1992; **32**: 441-5.
- 43) Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, Aubuchon JP. Transfusion medicine, part II: blood conservation. *N Engl J Med* 1999; **340**: 525-33.
- 44) Hutchinson AB, Ferguson D, Graham ID, et al. Utilization of technologies to reduce allogeneic blood transfusion in the United States. *Transfus Med* 2001; **11**: 79-85.
- 45) Pape A, Habler O. Alternatives to allogeneic blood transfusions. *Best Prac Res Clin Anaesthesiol* 2007; **21**: 221-39.
- 46) Faris PM, Ritter MA. Epoetin alfa. A bloodless approach for the treatment of perioperative anemia. *Clin Orthop* 1998; **357**: 60-7.
- 47) Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomised trials. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Transfus Med* 1998; **8**: 309-17.
- 48) Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg* 2007; **83** (5 Suppl): S27-86.

 Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia	Raccomandazioni SIMTI sulla trasfusione perioperatoria Capitolo 2 - Strategie e approcci nel preoperatorio	1 ^a Edizione
--	---	-------------------------

- 49) Napolitano LM. Perioperative anemia. Surg Clin N Am 2005; **85**: 1215-27.
- 50) García-Erce JA, Cuenca J, Haman-Alcober S, et al. Efficacy of preoperative recombinant human erythropoietin administration for reducing transfusion requirements in patients undergoing surgery for hip fracture repair. An observational cohort study. Vox Sang 2009; **97**: 260-7.
- 51) Canadian Orthopaedic Perioperative Erythropoietin Study Group. Effectiveness of perioperative recombinant human erythropoietin in elective hip replacement. Lancet 1993; **341**: 1227-32.
- 52) Price TH, Goodnough LT, Vogler WR, et al. Improving the efficacy of preoperative autologous blood donation in patients with low haematocrit: a randomized, double-blind, controlled trial of recombinant human erythropoietin. Am J Med 1996; **101** (Suppl 2A): 22s-7s.
- 53) Stowell CP, Chandler H, Jove M, et al. An open label randomized study to compare the safety and efficacy of perioperative epoetin alfa with perioperative autologous blood donation in total joint arthroplasty. Orthopaedics 1999; **22** (Suppl 1): s105-s12.
- 54) British Committee for Standards in Haematology, Transfusion Task Force, Boulton FE, James V. Guidelines for policies on alternatives to allogeneic blood transfusion. 1. Predeposit autologous blood donation and transfusion. Transfus Med 2007; **17**: 354-65.
- 55) Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, et al. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. N Engl J Med 2007; **357**: 965-76.
- 56) Shermock KM, Horn E, Rice TL. Erythropoietic agents for anemia of critical illness. Am J Healhy Syst Pharm 2008; **65**: 540-6.
- 57) Levy JH. Pharmacologic methods to reduce perioperative bleeding. Transfusion 2008; **48** (1 Suppl): 31S-8S.
- 58) Despotis GJ, Avidan MS, Hogue CW Jr. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. Ann Thorac Surg 2001; **72**: S1821-31.
- 59) Hongo RH, Ley J, Dick SE, Yee RR. The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. J Am Coll Cardiol 2002; **40**: 231-7.
- 60) Yende S, Wunderink RG. Effect of clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery. Crit Care Med 2001; **29**: 2271-5.
- 61) Van der Linden J, Lindvall G, Sartipy U. Aprotinin decreases postoperative bleeding and number of transfusions in patients on clopidogrel undergoing coronary artery bypass graft surgery: a double-blind, placebo controlled, randomized clinical trial. Circulation 2005; **112** (9 Suppl): I276-80.
- 62) Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. N Eng J Med 2007; **356**: 2301-11.
- 63) Levy JH. Pharmacologic preservation of the hemostatic system during cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2001; **72**: S1814-20.

- 64) Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, et al. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? *Anesthesiology* 2006; **105**: 1034-46.
- 65) Levy JH, Tanaka KA, Steiner ME. Evaluation and management of bleeding during cardiac surgery. *Curr Hematol Rep* 2005; **4**: 368-72.
- 66) Hutchinson AB, Fergusson D, Graham ID, et al. Utilization of technologies to reduce allogeneic blood transfusion in the United States. *Transfus Med* 2001; **11**: 79-85.
- 67) Laupacis A, Fergusson D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. *Anesth Analg* 1997; **85**: 1258-67.
- 68) Frames SE, Wong BI, Lee E, et al. Meta-analysis of prophylactic drug treatment in the prevention of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1994; **58**: 1580-88.
- 69) Fergusson D, Glass KC, Hutton B, Shapiro S. Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: could clinical equipoise have stopped the bleeding? *Clin Trials* 2005; **2**: 218-9.
- 70) Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **4**: CD001886.
- 71) Porte RJ, Leebeek FW. Pharmacological strategies to decrease transfusion requirements in patients undergoing surgery. *Drugs* 2002; **62**: 2193-211.
- 72) Levy JH, Sypniewski E. Aprotinin: a pharmacologic overview. *Orthopedics* 2004; **27** (6 Suppl): s653-8.
- 73) Peters DC, Noble S. Aprotinin: an update of its pharmacology and therapeutic use in open heart surgery and coronary artery bypass surgery. *Drugs* 1999; **57**: 233-60.
- 74) Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Pre-operative autologous donation for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; **2**: CD003602.
- 75) Levi M, Cromheecke ME, de Jonge E, et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999; **354**: 1940-57.
- 76) Sedrakyan A, Treasure T, Elefteriades JA. Effect of aprotinin on clinical outcomes in coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; **128**: 442-8.
- 77) Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006; **354**: 353-65.
- 78) Brown JR, Birkmeyer NJO, O'Connor GT. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation* 2007; **115**: 2801-13.
- 79) Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, et al; BART Investigators. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2319-31.

- 80) Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol* 2006; **135**: 634-41.
- 81) Henry D, Carless P, Fergusson D, Laupacis A. The safety of aprotinin and lysine-derived antifibrinolytic drugs in cardiac surgery: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; **180**: 183-93.
- 82) Katsaros D, Petricevic M, Snow NJ, et al. Tranexamic acid reduces post bypass blood use: a double-blind, prospective, randomised study of 201 patients. *Ann Thorac Surg* 1996; **61**: 1131-35.
- 83) Takagi H, Manabe H, Kawai N, et al. Aprotinin increases mortality as compared with tranexamic acid in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized head-to-head trials. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; **9**: 98-101.
- 84) Hiippala S, Strid L, Wennerstrand M, et al. Tranexamic acid (Cyklokapron) reduces perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 1995; **74**: 534-7.
- 85) Hiippala ST, Strid LJ, Wennerstrand MI, et al. Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1997; **84**: 839-44.
- 86) Benoni G, Fredin H. Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty: a prospective, randomised, double blind study of 86 patients. *J Bone Joint Surg Br* 1996; **78**: 434-40.
- 87) Kagoma YK, Crowther MA, Douketis J, et al. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: a systematic review of randomized trials. *Thromb Res* 2009; **123**: 687-96.
- 88) Mannucci PM, Franchini M, Castaman G, et al. Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy. *Blood Transfus* 2009; **7**: 117-26.
- 89) Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's disease. *N Engl J Med* 2004; **351**: 683-94.
- 90) Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998; **339**: 245-53.
- 91) Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, et al. Desmopressin for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; **1**: CD0011884.
- 92) Levi M, Cromheecke ME, de Jonge E, et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999; **354**: 1940-7.
- 93) Despotis GJ, Levine V, Saleem R, et al. Use of point-of-care test in identification of patients who can benefit from desmopressin during cardiac surgery: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; **354**: 106-10.
- 94) Coppola A, Di Minno G. Desmopressin in inherited disorders of platelet function. *Haemophilia* 2008; **14** (Suppl 1): 31-9.
- 95) Mannucci PM. Desmopressin: an historical introduction. *Haemophilia* 2008; **14** (Suppl 1): 1-4.

- 96) Franchini M. The use of desmopressin as a hemostatic agent: A concise review. *Am J Hemat* 2007; **82**: 731-5.
- 97) Cattaneo M. The use of desmopressin in open-heart surgery. *Haemophilia* 2008; **14** (Suppl 1): 40-7.
- 98) AABB. *Standards for Perioperative Autologous Blood Collection and Administration*. 4th ed, Bethesda, MD, AABB; 2009.
- 99) Council of Europe. *Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components. Recommendation No R (95) 15 on the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components*. 14th ed, Strasbourg, Council of Europe Press; 2008.
- 100) Goodnough LT. Autologous blood donation. *Crit Care* 2004; **8** (Suppl 2): S49-52.
- 101) Schved JF. Preoperative autologous blood donation: a therapy that needs to be scientifically evaluated. *Transfus Clin Biol* 2005; **12**: 365-9.
- 102) Catalano L, Abbonizio F, Giampaolo A, Hassan HJ. *Registro nazionale e regionale del sangue e del plasma. Rapporto 2004*. Roma, Istituto Superiore di Sanità; 2005. (Rapporti ISTISAN 05/45).
- 103) Brecher ME, Goodnough LT. The rise and fall of preoperative autologous blood donation [editorial]. *Transfusion* 2001; **41**: 1459-62.
- 104) Roth WK, Weber M, Buhr S, et al. Yield of HCV and HIV-1 NAT after screening of 3.6 million blood donations in central Europe. *Transfusion* 2002; **42**: 862-8.
- 105) Forgie MA, Wells PS, Laupacis A, Fergusson D. Preoperative autologous donation decreases allogeneic transfusion but increases exposure to all red blood cell transfusion: results of a meta-analysis. International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Arch Intern Med* 1998; **158**: 610-16.
- 106) Walpoth BH, Aregger F, Imboden C, et al. Safety of preoperative autologous blood donations in cardiac surgery. *Infus Ther Transfus Med* 2002; **29**: 160-2.
- 107) Linden JV, Wagner K, Voytovich AE, Sheehan J. Transfusion errors in New York State: an analysis of 10 years' experience. *Transfusion* 2000; **40**: 1207-13.
- 108) Kanter MH, van Maanen D, Anders KH, et al. Preoperative autologous blood donations before elective hysterectomy. *JAMA* 1996; **276**: 798-801.
- 109) Carless P, Moxey A, O'Connell D, Henry D. Autologous transfusion techniques: a systematic review of their efficacy. *Transfus Med* 2004; **14**: 123-144.
- 110) Puppo F, Ghio M, Contini P, et al. Fas, Fas ligand, and transfusion immunomodulation. *Transfusion* 2001; **41**: 416-8.
- 111) Ghio M, Contini P, Mazzei C, et al. In vitro immunosuppressive activity of soluble HLA class I and Fas ligand molecules: do they play a role in autologous blood transfusion? *Transfusion* 2001; **41**: 988-96.
- 112) Ghio M, Contini P, Ubezio G, et al. Immunomodulatory effects of blood transfusions: the synergic role of soluble HLA Class I free heavy-chain molecules detectable in blood components. *Transfusion* 2008; **48**: 1591-7.

- 113) German Medical Association. Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives. 4th revised edition; 2009. Disponibile all'indirizzo web: <http://bundesärztekammer.de/downloads/LeitCrossBloodComponents4ed.pdf>. Ultimo accesso: 25/03/2010.
- 114) Billote DB, Glisson SN, Green D, Wixson RL. A prospective, randomized study of preoperative autologous donation for hip replacement surgery. J Bone Joint Surg Am 2002; **84-A**: 1299-304.
- 115) Goodnough LT, Shander A. Blood Management. Arch Pathol Lab Med 2007; **131**: 695-701.
- 116) Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine, part I: blood transfusion. N Engl J Med 1999; **340**: 439-47.
- 117) Habler OP, Messmer KF. Verfahren zur reduktion von fremdblut in der operativen medizin. Anaesthesist 1997; **46**: 915-26.
- 118) Shander A. Surgery without blood. Critical Care Medicine 2003; **31**: S708-14.
- 119) Australasian Society of Blood Transfusion Inc. Topics in Transfusion Medicine. Guidelines for Autologous Blood Collection. April 2002. Disponibile all'indirizzo web: http://www.anzsbt.org.au/publications/documents/2002_Vol9_2.pdf. Ultimo accesso: 25/03/2010.
- 120) Shulman IA, Osby M. Storage and transfusion of infected autologous blood or components: a survey of North American laboratories. Arch Pathol Lab Med 2005; **129**: 981-3.
- 121) Valeri CR, Pivacek LE, Gray AD, et al. The safety and therapeutic effectiveness of human red cells stored at -80 degrees C for as long as 21 years. Transfusion 1989; **29**: 429-37.
- 122) Valeri CR, Ragno G, Van Houten P, et al. Automation of the glycerolization of red blood cells with the high-separation bowl in the Haemonetics ACP 215 instrument. Transfusion 2005; **45**: 1621-7.
- 123) Valeri CR, Pivacek LE, Cassidy GP, Ragno G. In vitro and in vivo measurements of human RBCs frozen with glycerol and subjected to various storage temperatures before deglycerolization and storage at 4 degrees C for 3 days. Transfusion 2001; **41**: 401-5.
- 124) Goodnough LT. Autologous blood donation. Anesthesiol Clin North Am 2005; **23**: 263-70.
- 125) Karger R, Kretschmer V. Modern concepts of autologous haemotherapy. Transfus Apher Sci 2005; **32**: 185-96.
- 126) Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI). *Standard di Medicina Trasfusionale*. 1^a edizione, settembre 2007. Edizioni SIMTI, Italia.
- 127) Silvergleid AJ. Safety and effectiveness of predeposit autologous transfusions in preterm and adolescent children. JAMA 1987; **257**: 3403-4.
- 128) O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al; British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. Br J Haematol 2004; **126**: 11-28.

- 129) Vamvakas EC, Pineda AA. Autologous transfusion and other approaches to reduce allogeneic blood exposure. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000; **13**: 533-47.
- 130) *Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) aufgestellt gemäß Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut, in the version currently in force.* Deutscher Ärzte-Verlag, 2005.
- 131) Tseliou P, Apostolopoulos DJ, Chrnopoulos G, et al. Experience with predeposition of autologous blood in elective orthopaedic and plastic surgery: the role of oral iron medication. *Haematologia (Budap)* 2002; **32**: 355-61.
- 132) Goodnough LT, Skine B, Brugnara C. Erythropoietin, iron and erythropoiesis. *Blood* 2000; **96**: 823-33.
- 133) Goodnough LT, Marcus RE. Erythropoiesis in patients stimulated with erythropoietin: the relevance of storage iron. *Vox Sang* 1998; **75**: 128-33.
- 134) Goodnough LT, Verbrugge D, Marcus RE, et al. The effect of patient size and dose of recombinant human erythropoietin therapy on red blood cell expansion. *J Am Coll Surg* 1994; **179**: 171-6.
- 135) Goodnough LT, Price TH, Parvin CA. The endogenous erythropoietin response and the erythropoietic response to blood loss anemia: the effects of age and gender. *J Lab Clin Med* 1995; **126**: 57-64.

CAPITOLO 3

LA TRASFUSIONE INTRAOPERATORIA

INTRODUZIONE

La chirurgia elettiva è la causa più comune di emorragie maggiori, cioè quelle uguali o superiori al 20% del volume ematico; la chirurgia cardiovascolare, ortopedica (protesi di anca, ginocchio, interventi sul rachide), nonché il trapianto di fegato e la resezione epatica sono in particolare associati a sanguinamenti intraoperatori importanti¹.

L'emorragia *post partum* (EPP) costituisce un'importante causa di morbidità e mortalità materna². La EPP primitiva è definita dalla *World Health Organization* come una perdita ematica superiore a 500 mL nelle prime 24 ore dopo il parto^{3,4}.

GESTIONE DEL PAZIENTE NEL PERIODO INTRAOPERATORIO

La corretta gestione intraoperatoria del paziente comprende la valutazione e il monitoraggio dei seguenti parametri⁵:

- 1) quantità di sangue perso;
- 2) Hb o Htc;
- 3) segni di inadeguata perfusione e ossigenazione degli organi vitali;
- 4) conta piastrinica;
- 5) PT, aPTT, fibrinogeno, AT, D-dimero.

La valutazione delle perdite ematiche dovrebbe basarsi sul volume di sangue rimosso dal campo chirurgico dagli aspiratori e su quello assorbito da garze e tamponi.

In campo ostetrico tale stima può essere difficile se la perdita rimane nascosta nell'utero, nel legamento largo o nella cavità peritoneale, con modesti o nulli segni di sanguinamento esterno: si suggerisce pertanto di porre particolare attenzione alla valutazione dei segni clinici di *shock* emorragico (*Grado di raccomandazione: 2C*)⁶.

Si suggerisce inoltre che la valutazione del paziente sia mirata a rilevare la presenza di sanguinamento microvascolare anomalo, segno di coagulopatia (*Grado di raccomandazione: 2C*)⁵.

La pressione parziale dell'ossigeno (pO₂) intracellulare rappresenta il parametro decisionale "elettivo" per valutare l'ipossia tissutale⁷⁻⁹, tuttavia esso non è utilizzabile per scopi clinici ed è pertanto necessario il ricorso a Hb e Htc, che sono parametri "surrogati"¹⁰.

L'ossigenazione tissutale dipende da vari fattori¹⁰:

- la concentrazione di Hb;
- la saturazione di Hb, a sua volta dipendente dalla tensione di ossigeno (O_2) e dall'affinità dell'Hb per l' O_2 ;
- la domanda di O_2 , ossia il volume di O_2 necessario ai tessuti per svolgere la loro funzione aerobia.

I meccanismi fisiologici di adattamento all'anemia (aumento della gittata cardiaca, aumento del flusso ematico arterioso coronarico, ridistribuzione del flusso ematico, aumento dell'estrazione di O_2 e aumento del 2,3-difosfoglicerato eritrocitario) possono essere alterati da^{7,10-16}:

- ridotto incremento dell'*output* cardiaco: ipovolemia, coronaropatie, patologie valvolari cardiache, cardiopatia congestizia, farmaci inotropi negativi;
- diminuita capacità di incrementare l'estrazione di O_2 : *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), sepsi, *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS), sindrome da ischemia-riperfusion-danno traumatico;
- alterato scambio gassoso: broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), ARDS;
- incremento del consumo di O_2 : febbre, dolore, stress, sepsi, SIRS, sindromi da iperventilazione.

La valutazione della conta piastrinica è uno dei parametri decisionali per la trasfusione piastrinica insieme alla valutazione clinica del paziente (*Grado di raccomandazione: 2C*)¹⁷⁻¹⁹.

PT e aPTT costituiscono i parametri di laboratorio fondamentali che, in presenza di emorragia, guidano la decisione terapeutica relativa alla trasfusione di PFC¹⁸. La diagnosi di CID può essere posta o esclusa basandosi sulla valutazione dinamica integrata del quadro clinico, dei dati di laboratorio (PT, aPTT, fibrinogeno, AT, D-dimero, conta piastrinica) e della patologia di base del paziente (*Grado di raccomandazione: 2C*)²⁰.

Nel sospetto di CID si suggerisce la determinazione del fibrinogeno secondo il metodo Clauss (*Grado di raccomandazione: 2C+*)²⁰⁻²².

Soglia trasfusionale fisiologica

Nella tabella I sono riportati i parametri clinico-strumentali che, nel paziente anemico e normovolemico, sono indicativi di inadeguata perfusione e ossigenazione degli organi vitali (*trigger* trasfusionali fisiologici)²³⁻²⁷.

Tabella I - Parametri clinico-strumentali indicativi di ipossia nel paziente anemico normovolemico^{27 §}**Sintomi cardiopolmonari**

- Tachicardia*
- Ipotensione**
- Ipotensione acuta di origine non nota
- Dispnea

Segni elettrocardiografici tipici di ischemia

- Comparsa di sopra- o sotto-slivellamento del tratto ST
- Comparsa di aritmie
- Comparsa di un'alterata contrattilità localizzata del miocardio

Indici globali di insufficiente cessione di O₂ valutabili mediante metodiche invasive

- Aumento dell'estrazione globale di O₂ superiore al 50%
- Riduzione dell'estrazione di O₂ superiore al 10% del valore iniziale
- Riduzione della saturazione di O₂ venosa mista sotto il 50%
- Riduzione della pO₂ venosa mista periferica al di sotto di 32 mmHg
- Riduzione della saturazione venosa centrale di O₂ al di sotto del 60%
- Acidosi lattica (lattati > 2 mmol/L + acidosi)

Note:

- §: La donna gravida a termine presenta un aumento del volume ematico di circa il 45% (circa 1,5 litri), maggiormente a carico del plasma che dei globuli rossi, responsabile della cosiddetta anemia da emodiluizione gravidica, che comporta una riduzione dell'Htc di circa il 10%⁶.
- *: La tachicardia può essere già di base presente nella gravida o può essere dovuta all'infusione di tocolitici⁶.
- ** : La paziente con disordini ipertensivi della gravidanza come la preeclampsia o la sindrome *hemolytic anemia elevated liver enzymes and low platelet count* (HELLP), a causa dell'aumento delle resistenze del circolo periferico, può presentare inadeguati livelli di perfusione placentare con valori di pressione arteriosa tollerati da altre pazienti⁶.

Effetto dell'anestesia sulla risposta cardiovascolare all'anemia acuta

L'anemia acuta normovolemica nel paziente sveglio determina un fisiologico incremento dell'*output* cardiaco al quale contribuiscono sia l'aumento del volume sistolico che della frequenza cardiaca^{15,28-31}; nel paziente anestetizzato, invece, l'*output* cardiaco aumenta solo grazie all'incremento del volume sistolico e^{15,30,32-35}, pertanto, l'insorgenza di tachicardia, o l'ulteriore incremento della stessa nelle gravide (nelle quali è già presente di base)⁶, in presenza di anemia acuta è indice di ipovolemia, che deve essere corretta con cristalloidi/colloidi^{10,15}.

Il monitoraggio dell'adeguata perfusione e ossigenazione degli organi vitali dovrebbe essere normalmente basato sulla valutazione di pressione arteriosa (PA), frequenza cardiaca, temperatura corporea, saturazione di O₂, pH, volume di urine, tracciato elettrocardiografico o, in condizioni particolari, sulla valutazione di ecocardiografia, saturazione di O₂ venosa mista o emogasanalisi (*Grado di raccomandazione: 2C*)⁵.

TERAPIA CON FLUIDI PER IL RIPRISTINO DELLA VOLEMIA

La principale strategia terapeutica nel trattamento dell'emorragia acuta è la prevenzione o la correzione dello *shock* ipovolemico¹⁰. Per assicurare l'ossigenazione tissutale è fondamentale ripristinare la volemia mediante l'infusione di cristalloidi/colloidi, in quantità sufficiente a mantenere adeguato il flusso ematico e la pressione sanguigna.

Le soluzioni di cristalloidi e i colloidi non proteici sono il trattamento di prima scelta³⁶⁻³⁹; l'albumina al 5% va utilizzata come seconda scelta, quando le soluzioni cristalloidi e i colloidi non proteici siano stati già impiegati a dosaggi massimali, senza avere ottenuto una risposta clinica adeguata, e laddove i colloidi non proteici siano controindicati (*Grado di raccomandazione: 1A*)³⁶⁻³⁹.

L'albumina al 5% e la soluzione fisiologica sono clinicamente equivalenti in termini di *outcome* di mortalità o morbilità a 28 giorni nel ripristino della volemia dei pazienti in terapia intensiva⁴⁰.

Una meta-analisi del 2008 attribuisce a tutti i colloidi un equivalente livello di sicurezza⁴¹, pur non escludendo differenze clinicamente significative tra albumina e destrano.

Si raccomanda di impiegare con cautela i colloidi artificiali in presenza di ridotta funzionalità renale (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{42,43}.

Si raccomanda di non impiegare le soluzioni di idrossietil-amido ad alto peso molecolare allo scopo di evitare alterazioni dell'emostasi caratterizzate da ridotta funzionalità piastrinica (*Grado di raccomandazione: 1C+*)⁴⁴⁻⁵⁰.

LA TERAPIA TRASFUSIONALE

Effetto del sanguinamento sull'emostasi

Il supporto trasfusionale intraoperatorio è volto alla correzione dell'anemia acuta e al trattamento della coagulopatia e della piastrinopenia secondarie⁵. Un'emorragia acuta massiva può infatti causare *shock* ipovolemico con conseguente ipossia tissutale, acidosi, ipotermia e risposta infiammatoria sistemica, che possono innescare una CID⁵¹.

La riduzione dell'Htc inoltre influenza "meccanicamente" la funzionalità delle PLT, perché ne sposta il flusso verso il centro del lume vasale e riduce le interazioni tra le PLT stesse e l'endotelio⁵¹; l'anemia agisce inoltre sull'emostasi causando vasodilatazione e inibizione della funzionalità piastrinica, per la riduzione della produzione di adenosin-difosfato e trombassano e per la minore disponibilità di Hb per eliminare l'ossido nitrico⁵¹.

Emocomponenti e farmaci plasmaderivati disponibili

Gli emocomponenti utilizzabili sono costituiti da SI da predeposito o da emodiluizione normovolemica preoperatoria, da EC autologhe, derivanti da predeposito o da recupero intraoperatorio (RIO), da EC e da CP allogenic, da PFC e da crioprecipitato allogenico o autologo e da emocomponenti allogenic o autologhi per uso topico (CDF).



La tipologia e le caratteristiche degli emocomponenti disponibili e dei farmaci plasmaderivati utilizzabili [albumina, AT e fibrinogeno] sono elencate in appendice^{17,52,53}.

I *pool* di CP da singola unità di sangue intero e i CP da aferesi contengono circa la stessa quantità di PLT; studi comparativi hanno dimostrato che essi sono equivalenti in termini di incremento post-trasfusionale e di efficacia emostatica, se trasfusi freschi, e in termini di incidenza di effetti collaterali (*Grado di raccomandazione: 1A*)^{48,54-58}.

Analogamente, il PFC preparato da unità di SI e quello da aferesi sono equivalenti in termini di emostasi e di effetti collaterali (*Grado di raccomandazione: 1A*)⁵⁹.

In chirurgia cardiovascolare, l'impiego routinario di procedure di aferesi nell'immediato periodo preoperatorio, allo scopo di produrre CP o unità di PFC da aferesi, non è raccomandato a causa della documentata marginale superiorità dei benefici rispetto ai possibili rischi per il paziente, della frequente impossibilità a produrre dosi terapeutiche di emocomponenti autologhi, nonché dei costi della procedura stessa (*Grado di raccomandazione: 1C+*)⁶⁰⁻⁷⁰.

TERAPIA TRASFUSIONALE DELL'ANEMIA ACUTA

I criteri di compatibilità gruppo-ematica per la trasfusione di GR sono riportati in appendice (tabella III).

La decisione di trasfondere EC, allogeniche o autologhe, o SI autologo nel periodo intraoperatorio dipende dalla concentrazione di Hb, dall'entità e rapidità della perdita ematica e dalle condizioni cliniche del paziente, in particolare dalla presenza di segni e sintomi di ridotta ossigenazione locale o generale (tabella I)^{5,8,10,15,23-27,71-94}.

La misurazione rapida dei parametri ematologici (Hb e Htc) mediante analizzatori "point-of-care" (POC) può innalzare i margini di sicurezza e ottimizzare il supporto trasfusionale⁸².

Si raccomanda che la strumentazione POC impiegata a questo fine sia costituita da sistemi automatici, che non prevedano la diluizione del sangue intero nella fase preanalitica (*Grado di raccomandazione: 1C+*)⁹⁵.

Una perdita di volume ematico inferiore al 15%, generalmente non produce sintomatologia e non necessita di trasfusione, se non è preesistente anemia (tabella II) (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{10,73,76,80,81,85,91,96}.

Quando la perdita è compresa tra il 15 e il 30% si ha una tachicardia compensatoria e la trasfusione può essere indicata solo in presenza di anemia preesistente o di concomitante patologia cardiopolmonare (tabella II) (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{10,73,76,80,81,85,91,96}.

Perdite ematiche superiori al 30% possono causare *shock* e, quando si supera il 40%, lo *shock* diviene severo. La probabilità di dovere utilizzare la terapia trasfusionale con GR aumenta notevolmente per perdite del 30-40%, anche se, in soggetti precedentemente sani, può essere sufficiente il solo ripristino della volemia (tabella II) (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{10,73,76,80,81,85,91,96}.

La trasfusione diviene un provvedimento salvavita per perdite superiori al 40% (tabella II) (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{10,73,76,80,81,85,91,96}.

I pazienti con emorragia acuta possono presentare valori di Htc e Hb normali, o addirittura elevati, finché il volume plasmatico non viene ripristinato; in questa

condizione diviene quindi estremamente importante la valutazione clinica del paziente (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{10,73,76,79,81,85,91,92,96,97}.

Tuttavia, a titolo orientativo, valori di Hb inferiori a 60 g/L rendono quasi sempre necessaria la terapia trasfusionale (tabella III) (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{5,10,27,70,73,78-81,83-85,89,92,96,97}.

Nel paziente stabilizzato, con valori fra 60 e 100 g/L è necessaria la valutazione dello stato clinico (tabella III) (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{5,10,27,70,73,78-81,83-85,89,92,96,97}.

La necessità di trasfusione è rarissima per valori superiori a 100 g/L (tabella III) (*Grado di raccomandazione: 1A*)^{5,10,27,70,73,78-85,89,92,96,97}.

Tabella II - Criteri decisionali per la trasfusione nell'anemia acuta intraoperatoria: riduzione della volemia

Classe di emorragia	Riduzione volemia %	Perdita ematica (mL)*	Indicazione alla trasfusione di EC	GdR
Classe I	< 15 %	< 750	Non necessaria, se non è preesistente anemia	1C+
Classe II	15-30 %	750-1.500	Non necessaria, se non è preesistente anemia e/o malattia cardiopolmonare	1C+
Classe III	30-40 %	1.500-2.000	Probabilmente necessaria	1C+
Classe IV	> 40 %	> 2.000	Necessaria	1C+

Legenda:

EC: emazie concentrate

GdR: grado di raccomandazione

*: in persona adulta di peso corporeo di 70 kg e con volemia di 5.000 mL

Tabella III - Indicazione alla terapia trasfusionale con EC nel paziente con anemia acuta²⁷

Valori Hb	Presenza di fattori di rischio/meccanismi di compenso	TT con EC	GdR
≤ 60 g/L	La TT è quasi sempre necessaria*	SI*	1C+
60-80 g/L	Assenza di fattori di rischio/meccanismi di compenso adeguati	NO	1C+
	Presenza di fattori di rischio (per esempio: malattia coronarica, insufficienza cardiaca, patologia cerebrovascolare/meccanismi di compenso limitati)	SI	1C+
	Presenza di sintomatologia indicativa di ipossia (<i>trigger</i> trasfusionali fisiologici: tachicardia, ipotensione, segni elettrocardiografici di ischemia, acidosi lattica, ecc.)	SI	1C+
80-100 g/L	Presenza di sintomatologia indicativa di ipossia (<i>trigger</i> trasfusionali fisiologici: tachicardia, ipotensione, segni elettrocardiografici di ischemia, acidosi lattica, ecc.)	SI	2C
> 100 g/L	La necessità di TT è rarissima**	NO**	1A

Note:

- La valutazione dell'Hb non garantisce una misura adeguata della capacità di cedere O₂ ai tessuti.
- In presenza di ipovolemia l'Htc non riflette la perdita ematica.
- La presenza di fattori di rischio individuali può rendere necessari *trigger* trasfusionali diversi da quelli indicati.

Legenda:

EC: emazie concentrate

GdR: grado di raccomandazione

TT: terapia trasfusionale

*: valori di Hb inferiori a 60 g/L possono essere tollerati purché la valutazione del singolo paziente consenta di escludere fattori di rischio e inadeguati meccanismi di compenso

**: è necessaria la valutazione del singolo paziente per stabilire se la terapia trasfusionale è indicata per innalzare i valori di Hb sopra 100 g/L

Indicazioni inappropriate

Indicazioni inappropriate all'utilizzo di EC o SI nel periodo intraoperatorio sono rappresentate da¹⁰:

- anemia con Hb superiore a 100 g/L (in assenza di specifici fattori di rischio legati alle caratteristiche cliniche del paziente);
- espansione del volume ematico.

Reazioni avverse

La terapia trasfusionale con EC o con SI può provocare reazioni avverse, le quali vengono classificate in base all'eziopatogenesi e all'intervallo temporale di insorgenza rispetto all'evento trasfusionale stesso¹⁰.

1. Meccanismi immunologici immediati:

- reazione emolitica acuta;
- reazione febbrile non emolitica;
- reazioni allergiche (anafilassi, orticaria);
- edema polmonare acuto non cardiogeno (*transfusion-related acute lung injury* - TRALI), che insorge entro 6-8 ore dalla trasfusione.

2. Meccanismi immunologici ritardati:

- reazioni emolitiche ritardate;
- *graft-versus-host disease* (GvHD);
- porpora post-trasfusionale;
- alloimmunizzazione.

3. Meccanismi non immunologici immediati:

- reazione da contaminazione batterica;
- sovraccarico del circolo;
- emolisi non immunologica.

4. Meccanismi non immunologici ritardati:

- sovraccarico marziale;
- infezioni post-trasfusionali: possibili, ma molto rare, malattie virali o da protozoi (in particolare malaria).

EMODILUIZIONE ACUTA NORMOVOLEMICA

L'emodiluizione acuta normovolemica (EAN) è una pratica autotrasfusionale introdotta negli anni '70⁹⁸⁻¹⁰⁰. Essa consiste nel prelievo di almeno 3-4 unità di sangue autologo effettuato in isovolemia immediatamente prima di interventi di chirurgia elettiva^{16,66,101-104}.

Si suggerisce di mantenere la volemia mediante l'infusione di cristalloidi, in quantità pari a 2-3 mL per ogni mL di sangue prelevato, o di colloidi, in rapporto 1:1 con il volume del prelievo (*Grado di raccomandazione: 2C*)¹⁰³.

Generalmente l'EAN viene effettuata dopo l'induzione dell'anestesia¹⁰¹, immediatamente prima dell'incisione chirurgica¹⁰⁵.

La responsabilità della gestione operativa di questa attività e delle altre procedure che non comportano conservazione di emocomponenti, come l'emorecupero intra e postoperatorio, di norma, è affidata ai medici anestesisti^{53,66,106}.

I candidati all'EAN devono avere valori di Hb almeno ai limiti superiori della norma e gli stessi requisiti clinici per l'idoneità al predeposito^{66,103}; la perdita ematica prevista durante l'intervento deve essere superiore al 50% della volemia o, comunque, non inferiore a 1.500 mL (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{16,27,82,101-104,107-109}.

Il razionale dell'EAN consiste nel ridurre l'Htc prima del sanguinamento intraoperatorio, in modo da contenere la perdita di GR¹⁰³.

L'efficacia dell'EAN nel ridurre il ricorso alla trasfusione allogenica rimane tuttavia dubbia¹¹⁰. Diversi studi clinici, anche prospettici randomizzati, hanno dimostrato che essa può ridurre il ricorso alla terapia trasfusionale allogenica in pazienti sottoposti ad interventi elettivi di cardiocirurgia o di chirurgia ortopedica (protesi di ginocchio), addominale, vascolare, urologica, maxillofacciale, epatica, o anche in pazienti sottoposti a chirurgia per ustioni¹¹¹⁻¹²²; altri studi, comunque, non hanno evidenziato alcun beneficio sostanziale o hanno addirittura messo in luce un incremento dell'impiego di sangue allogenico¹²³⁻¹²⁵.

I dubbi sui reali benefici prodotti da questa procedura sono stati confermati anche da alcune meta-analisi¹²⁶⁻¹²⁹. Il rischio relativo (RR) di ricevere sangue allogenico in qualsiasi momento del perioperatorio non è infatti ridotto in modo significativo dal ricorso all'EAN e, analogamente, non è ridotto neppure raffrontando l'EAN con altre tecniche farmacologiche di risparmio del sangue come l'ACT che, in chirurgia elettiva ortopedica, si rivela maggiormente efficace dell'EAN nel contenere il ricorso alla trasfusione allogenica^{128,130}. Il RR di ricorso alla trasfusione allogenica non risulta ridotto significativamente neppure in funzione del grado di emodiluizione adottato, del tipo di chirurgia (ortopedica, cardiaca, urologica, toracica o vascolare), dell'Htc impiegato come soglia trasfusionale, del numero di pazienti arruolato negli studi analizzati o dell'anno in cui essi sono stati condotti, rivelandosi anzi maggiormente inefficace negli studi più recenti¹²⁸. L'impatto dell'EAN su *outcome* secondari, come il sanguinamento intra e postoperatorio e l'incidenza di eventi avversi, si caratterizza, rispettivamente, per una riduzione del sanguinamento totale (differenza media pesata = 91 mL), ma per un aumento del sanguinamento intraoperatorio in cardiocirurgia, in chirurgia epatica e toracica^{115,128,131-133}; emergono inoltre l'aumento del RR di reintervento per sanguinamento¹³⁴, nonché una carenza di informazioni sulla sicurezza della procedura^{126,128,129,134}.

L'impiego routinario dell'EAN come tecnica di risparmio del sangue allogenico non è raccomandato (*Grado di raccomandazione: 1A*)^{70,104,126-129}.

Si suggerisce di impiegare l'EAN in categorie selezionate di pazienti (gruppi rari o alloimmunizzazione multipla), nelle quali sia assolutamente necessario evitare il ricorso alla trasfusione allogenica, e/o nell'ambito di protocolli locali che integrino diverse strategie (chirurgiche, anestesilogiche, farmacologiche) di risparmio del sangue (*Grado di raccomandazione: 2B*)^{70,102,104,110,126-129}.

Si suggerisce inoltre l'adozione di protocolli trasfusionali "restrittivi", allo scopo di ridurre l'esposizione dei pazienti a terapia trasfusionale autologa e/o omologa (*Grado di raccomandazione: 1C+*)¹³⁴.

L'EAN può essere presa in considerazione per la gestione di pazienti Testimoni di Geova, dai quali la tecnica può essere accettata, purché il sangue prelevato rimanga nell'ambito di un circuito chiuso in continuità con il circolo ematico del paziente (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{102,135}.

Le unità autologhe devono essere prelevate con modalità che rispondano ai requisiti previsti dalla normativa vigente⁵²; devono essere identificate in modo

univoco e possono essere mantenute a temperatura ambiente per non più di 6 ore (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{27,66,101,103,104,136}.

Il volume di sangue da prelevare può essere calcolato impiegando la formula elaborata da Gross^{101,103,104,137}.

$$\text{Volume di sangue da prelevare} = \text{BV} \times \frac{\text{Htc}_i - \text{Htc}_f}{\text{Htc}_m}$$

Legenda:

BV: volume ematico del paziente (L) (sup. corp. in m² x 2,5, oppure kg di peso corporeo x 0,8)

Htc_i: Htc iniziale del paziente

Htc_f: Htc finale minimo raggiungibile del paziente

Htc_m: media tra Htc iniziale e finale del paziente

Si suggerisce di reinfondere le unità di sangue in ordine inverso rispetto a quello di prelievo, dato che le prime unità hanno Htc più elevato e maggiore contenuto di fattori della coagulazione e di PLT (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{101,103,138,139}.

Qualora, per pazienti e tipologie di interventi selezionati, l'EAN venga abbinata al RIO, si suggerisce di reinfondere per prime le unità di emazie da RIO e successivamente le unità di SI da EAN (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{101,103,138-140}.

RECUPERO INTRAOPERATORIO

Il RIO è una tecnica di risparmio del sangue che consente di utilizzare il sangue perduto nel campo operatorio; questo sangue viene aspirato e anticoagulato prima di passare nel *reservoir* di raccolta e da qui, tramite filtri per microaggregati di diametro variabile, nella *bowl* di separatori cellulari dedicati, per essere concentrato mediante centrifugazione e successivamente lavato con soluzione fisiologica prima della reinfusione al paziente^{81,135,140}.

Un elevato grado di turbolenza del flusso di sangue aspirato dal campo operatorio è causa di emolisi e può essere determinato da elevate pressioni di aspirazione^{135,140-145}, oppure da modalità di aspirazione non corrette (generazione di schiuma, aspirazione a livello dell'interfaccia tra sangue e aria, impiego di aspiratori con fori di aspirazione troppo stretti)^{135,140}.

Si suggerisce di contenere la pressione di aspirazione del sangue dal campo operatorio e di regolarla tra 80 e 120 mmHg, evitando comunque di superare i 150 mmHg, se non per brevi periodi e allo scopo di liberare il campo operatorio stesso in presenza di sanguinamenti rapidi e improvvisi (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{135,140-143,145}.

Durante il RIO si suggerisce di evitare la formazione di schiuma e di immergere l'aspiratore direttamente nel sangue, utilizzando dispositivi con fori di aspirazione di diametro il più ampio possibile (*Grado di raccomandazione: 2C*)¹³⁵.

Se il campo chirurgico è poco profondo e piatto, come ad esempio nella chirurgia della colonna vertebrale, la formazione di schiuma durante l'aspirazione e lo stress meccanico sui GR possono essere ridotti irrigando il campo chirurgico con soluzione fisiologica (*Grado di raccomandazione: 2C+*)¹⁴⁶.

Il sangue recuperato viene anticoagulato con eparina, alla dose di 30.000 UI/L di soluzione fisiologica, oppure con soluzioni a base di citrato [acido citrico/citrato trisodico/destrosio (ACD), citrato/fosfato/destrosio/adenina (CPD-A)];

esistono tuttora controversie sull'anticoagulante ottimale^{135,140}. Entrambe le soluzioni anticoagulanti, tramite i sistemi di aspirazione, vengono generalmente utilizzate in rapporti fissi e pari a 15 mL per 100 mL di sangue aspirato^{135,140,141}. Il processo di concentrazione mediante centrifugazione della *bowl* consente di rimuovere il plasma, le PLT e le soluzioni irriganti, nonché il 70-90% dei contaminanti solubili presenti nel sangue recuperato^{110,140}.

Il successivo lavaggio con soluzione fisiologica consente di rimuovere i restanti contaminanti solubili e i cosiddetti "frammenti biochimici"^{104,129,134,140,141,145,147} (prodotti di degradazione del fibrinogeno e della fibrina, D-dimero, attivatore tissutale del plasminogeno, prodotti della fibrinolisi attivati come la plasmina, componenti della cascata del complemento attivati come C3a e C5a, citochine, enzimi proteolitici, enzimi cardiaci o di altro tipo, stromi cellulari e frammenti di cellule, leucociti attivati, Hb libera, batteri ed endotossine, grasso, soluzioni anticoagulanti, ioni metallici e frammenti derivanti da protesi ortopediche) e di prevenire l'insorgenza di un ampio spettro di complicanze (CID, insufficienza multiorgano, microembolismo, insufficienza renale acuta, insufficienza respiratoria o circolatoria, disordini degli elettroliti, immunosoppressione, trombosi, emorragia)^{81,110,129,134,135,140,141,145,147-149}.

Si raccomanda di non utilizzare procedure di RIO del sangue autologo che non ne prevedano il lavaggio prima della reinfusione (*Grado di raccomandazione: 1A*)^{81,104,110,129,134,135,140,141,145,147-150}.

Si suggerisce di utilizzare con cautela il RIO negli interventi ortopedici di revisione di protesi metallo-metallo per la possibile contaminazione da parte di ioni Co o Cr o particelle metalliche, nonostante un lavaggio adeguato prima della reinfusione (*Grado di raccomandazione: 2C*)¹⁵¹.

Il processo di lavaggio può generalmente considerarsi terminato se il fluido della linea in uscita dal separatore cellulare appare chiaro e trasparente e se sono stati usati volumi di lavaggio (1-2 litri) pari ad almeno tre volte il volume della *bowl* (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{104,140,145}.

L'Htc delle EC autologhe ottenute dal RIO dipende dal programma di lavaggio impiegato dal separatore cellulare e può variare dal 55 all'80%^{16,104,152}.

Il ricircolo del sangue recuperato e restituito al paziente mediante il RIO rende difficile il calcolo dell'effettiva perdita ematica verificatasi nel corso della procedura chirurgica¹³⁵. A questo scopo può essere utilizzata la seguente formula¹⁵³:

$$\text{perdita ematica} = [(Hr/Hp) \times Vb \times Nb]/ER$$

Legenda:

Hr: Htc medio delle EC recuperate dopo il lavaggio

Hp: Htc medio del paziente durante il RIO

Vb: volume della *bowl* utilizzata durante il RIO

Nb: numero delle *bowl* processate durante il RIO

ER: efficienza di raccolta stimata del RIO

L'accuratezza del calcolo della perdita ematica dipende dall'efficienza di raccolta (ER). L'efficienza del RIO può variare sulla base di diversi fattori tra i quali, principalmente, le dimensioni dei fori di aspirazione dell'aspiratore, l'accuratezza dell'operatore preposto al RIO, la durata del contatto tra sangue e campo operatorio; tuttavia, se la procedura di RIO viene condotta accuratamente, l'efficienza della stessa può raggiungere il 60-70%^{135,140}.

Se l'ER stimata non viene ritenuta attendibile, utilizzando la medesima formula, la perdita ematica può comunque essere ricondotta ad un *range* compreso tra un volume minimo (ER massima) e un volume massimo (ER minima)¹³⁵.

Le EC autologhe da RIO vengono, di norma, trasfuse immediatamente; in casi particolari possono essere conservate per non più di 6 ore a 4 ± 2 °C, ma devono essere identificate in modo univoco (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{27,66,81}.

Indicazioni

Il RIO può essere indicato in molti tipi di chirurgia elettiva e in chirurgia d'urgenza, laddove si preveda una perdita ematica di almeno 800-1.000 mL o comunque $\geq$ al 20% della volemia del paziente (*Grado di raccomandazione: 1C*)^{16, 129, 134, 149, 150, 154}.

I settori di utilizzo [cardiochirurgia, chirurgia ortopedica, chirurgia vascolare, chirurgia d'urgenza, neurochirurgia, ostetricia, chirurgia oncologica (in casi selezionati), trapiantologia epatica] vanno individuati in base a protocolli locali che tengano conto delle caratteristiche (rischio emorragico, alloimmunizzazione multipla) e delle aspettative del paziente, della tipologia di intervento, delle esigenze dell'*équipe* chirurgica e anestesologica, di valutazioni costo-efficacia condotte nell'ambito della singola struttura ospedaliera, nonché di eventuali programmi locali volti al conseguimento dell'autosufficienza in emocomponenti (*Grado di raccomandazione: 2C*)¹⁴⁰.

Il RIO può essere preso in considerazione per la gestione di pazienti Testimoni di Geova, dai quali la tecnica può essere accettata purché il circuito di raccolta del sangue, il separatore cellulare e l'unità di EC recuperata formino un circuito chiuso in continuità con il circolo ematico del paziente (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{16,155}.

Cardiochirurgia

Tre recenti revisioni sistematiche hanno analizzato, tra il 2004 e il 2006, il ruolo del recupero intra e postoperatorio nel ridurre il fabbisogno trasfusionale allogenico nei pazienti adulti sottoposti ad interventi elettivi di cardiochirurgia, chirurgia ortopedica e vascolare^{129,134,150}. Il RR di ricevere terapia trasfusionale allogenica era maggiormente ridotto impiegando il RIO in procedure che prevedevano il lavaggio del sangue negli interventi di cardiochirurgia e di chirurgia ortopedica. Negli interventi di chirurgia vascolare la riduzione del RR di trasfusione allogenica non era significativa. Gli autori concludono che l'impiego delle tecniche di recupero del sangue che ne prevedano il lavaggio è giustificato in cardiochirurgia e in chirurgia ortopedica, sebbene i *trial* inclusi nelle revisioni fossero, da un punto di vista metodologico, di qualità non elevata e con limitata numerosità dei pazienti arruolati. L'efficacia del recupero diminuisce laddove il ricorso alla terapia trasfusionale viene guidato dall'adozione di linee guida e protocolli specifici.

Una meta-analisi del 2009¹⁵⁶ conferma che il RIO garantisce sicurezza e qualità del sangue recuperato¹⁵⁷ e riduce significativamente il fabbisogno trasfusionale allogenico negli interventi di cardiochirurgia, nei quali si raccomanda l'adozione di questa strategia per il recupero del sangue perso durante tutto l'intervento, sia per interventi a cuore battente, che per interventi con BCP (prima, durante e dopo quest'ultimo), nonché per il lavaggio del sangue residuo nella macchina cuore-polmone in caso di interventi con BCP (*Grado di raccomandazione: 1A*)^{70,129,134,150,156,157}.



Esistono sistemi di aspirazione del sangue che si versa nella cavità toracica, introdotti negli anni '60 per reintrodurre nel BCP il sangue del campo operatorio¹⁵⁸; questi sistemi, per il loro principio di funzionamento e le tecniche costruttive, sono altamente emolitici¹⁵⁹⁻¹⁶¹ e possibile causa di danno renale acuto, piastrinopenia e piastrinopatia secondarie^{162,163}. Questo sangue contiene inoltre elevate quantità di detriti cellulari e microparticelle lipidiche^{164,165}, responsabili, in modelli animali, di microembolizzazione cerebrale¹⁶⁶. Il suo impiego, anche quando lavato con il separatore cellulare dedicato al RIO, è stato associato a maggiore sanguinamento nel postoperatorio e maggiore fabbisogno di PFC^{156,167,168}.

Si raccomanda pertanto di limitare l'utilizzo del sangue recuperato con sistemi di aspirazione del campo operatorio durante il BCP a situazioni di emergenza, anche se il sangue è stato lavato con separatori cellulari dedicati al RIO (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{70,156-168}.

Altre tecniche intraoperatorie di risparmio del sangue in cardiochirurgia

Il *priming* retrogrado del BCP con sangue autologo (fino a 1.100 mL), allo scopo di sostituire i cristalloidi impiegati per il riempimento dei circuiti della macchina cuore-polmoni per evitare il rischio di un'eccessiva emodiluizione e contenere il fabbisogno trasfusionale, specialmente di pazienti con volemia contenuta, può essere utilizzato quale strategia complementare intraoperatoria di risparmio del sangue (*Grado di raccomandazione: 2B*)^{70,105,169-176}.

La chirurgia a cuore battente per il *bypass* coronarico, se possibile per le caratteristiche del paziente e l'esperienza del *team* chirurgico e anestesilogico, è una strategia raccomandata per ridurre l'incidenza di coagulopatia e il fabbisogno trasfusionale, particolarmente se abbinata al RIO (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{70,105,110,177-184}.

Chirurgia ortopedica

Le meta-analisi attualmente disponibili dimostrano che sia il predeposito che il RIO riducono in modo significativo il fabbisogno trasfusionale allogenico negli interventi di chirurgia elettiva^{129,149,150,185-194}; tuttavia il ricorso al predeposito causa un incremento del numero totale di unità trasfuse, autologhe e/o allogeniche^{185,186}. L'impiego del RIO e la conseguente reinfusione di EC lavate riduce il RR di ricevere terapia trasfusionale allogenica^{129,134,150}.

Negli interventi di chirurgia ortopedica maggiore, il RIO può essere una procedura costo-efficace e superiore al predeposito nel ridurre le trasfusioni allogeniche, specialmente se quest'ultimo, laddove sia indicato, non viene attuato nel rispetto di intervalli di tempo ottimali¹⁸⁷⁻¹⁹⁵.

Si suggerisce il ricorso al RIO negli interventi di chirurgia ortopedica maggiore, tutte le volte in cui il predeposito non è indicato, non attuabile per motivazioni religiose, non pianificabile nel rispetto dei tempi necessari al recupero ematologico del paziente: in questi casi se ne suggerisce l'adozione anche sulla base di protocolli locali che includano il ricorso integrato ad altre tecniche di risparmio del sangue (farmacologiche, chirurgiche e anestesilogiche), tenendo conto delle caratteristiche del singolo paziente (rischio emorragico, alloimmunizzazione multipla) e dell'esperienza del *team* chirurgico e anestesilogico (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{105,110,129,134,149,150,194-198}.



Chirurgia vascolare

L'impiego del RIO negli interventi di chirurgia vascolare non causa una riduzione significativa del RR di trasfusione allogenica^{129,134,150}.

Negli interventi di chirurgia vascolare addominale [bypass aorto-femorale e aneurisma dell'aorta addominale (AAA) infra-renale] non esiste evidenza sufficiente per consentire di raccomandare l'adozione sistematica del RIO allo scopo di contenere il fabbisogno trasfusionale allogenico¹⁹⁹. Studi osservazionali o retrospettivi indicano che esso può ridurre il ricorso alla trasfusione allogenica e essere costo-efficace, particolarmente per interventi con perdita intraoperatoria di sangue $\geq$ a 1.000 mL e che consentano la reinfusione di almeno 2-3 unità di EC, oppure per interventi in urgenza per rottura dell'aneurisma, sempre in base alla valutazione preoperatoria del singolo paziente condotta dal team chirurgico²⁰⁰⁻²⁰³ (*Grado di raccomandazione: 2B*)^{129,134,150,199-203}.

Nel sottogruppo di interventi per AAA infra-renale, una recente meta-analisi dimostra che con il RIO si può ottenere una riduzione del RR di trasfusione allogenica significativa, sebbene l'intervallo di confidenza sia ampio e la numerosità dei pazienti contenuta (*Grado di raccomandazione: 2B*)²⁰⁴⁻²⁰⁷.

Chirurgia d'urgenza

Il RIO può essere impiegato per la traumatologia addominale, con lesioni epatiche e/o spleniche, per la traumatologia toracica, per l'emoperitoneo conseguente a gravidanza ectopica o a sanguinamenti improvvisi in corso di chirurgia laparoscopica (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{140,154,208-217}.

Neurochirurgia

Si suggerisce di impiegare il RIO in neurochirurgia (interventi di fusione spinale o di chirurgia intracranica per aneurismi giganti dell'arteria basilare) nell'ambito di protocolli locali che, allo scopo di ottimizzarne le capacità di riduzione del fabbisogno trasfusionale allogenico e il rapporto costo-efficacia, tengano conto delle caratteristiche del singolo paziente (rischio emorragico, alloimmunizzazione multipla) e dell'esperienza del team chirurgico e anestesiologicalo (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{140,218-220}.

Ostetricia

L'impiego del RIO in ostetricia non sembra essere correlato ad aumentata incidenza di embolismo da fluido amniotico (EFA), complicanze infettive o CID²²¹⁻²²³.

L'EFA è attualmente inquadrato come una sindrome a patogenesi immunologica per la quale nel 1995²²⁴ è stata proposta la nuova denominazione di "sindrome anafilattoide della gravidanza"^{104,224-227}.

Il rischio di isoimmunizzazione Rh derivante da contaminazione da parte di emazie fetali del sangue recuperato può essere prevenuto mediante la somministrazione alla madre di un'adeguata dose²²⁸⁻²³⁰ di immunoglobuline G (IgG) anti-D [20-25 μ g (100-125 UI) di IgG per mL di emazie Rh(D) positive o per 2 mL di sangue intero Rh(D) positivo] (*Grado di raccomandazione: 1A*)^{104,154,231,232}. L'impiego di filtri da leucodeplezione per reinfondere le EC consente un'efficace rimozione di cellule squamose e di altri contaminanti derivanti dal liquido amniotico^{16,104,154,223,233}.

In ostetricia si suggerisce di utilizzare il RIO per la gestione delle emergenze emorragiche o per i casi di aumentato rischio emorragico (placenta previa), purché sia possibile utilizzare filtri da leucodeplezione per la trasfusione delle EC recuperate (*Grado di raccomandazione: 2B*)^{16,104,154,221-227,231-235}.



Chirurgia oncologica

Diversi studi prospettici e retrospettivi dimostrano che il RIO può essere impiegato allo scopo di ridurre il ricorso alla trasfusione allogenica, senza aumentare il rischio di recidiva, negli interventi di chirurgia oncologica in urologia (prostatectomia radicale, cistectomia radicale)²³⁶⁻²⁴³, ginecologia²⁴⁴, negli interventi di resezione²⁴⁵ o di trapianto epatico²⁴⁶, in interventi di chirurgia toracica²⁴⁷ e in interventi combinati di chirurgia oncologica e cardiovascolare²⁴⁸.

Un'elevata percentuale di questi pazienti ha cellule tumorali in circolo, senza che questo sia stato correlato ad una riduzione della sopravvivenza dopo l'intervento chirurgico^{154,249}; infatti solo una limitata percentuale di queste cellule ha capacità di metastatizzare (da $1/10^4$ a $1/10^8$)^{154,250}.

I filtri da leucodeplezione sono stati impiegati per ridurre il numero delle cellule tumorali presenti nel sangue recuperato durante gli interventi di chirurgia oncologica^{154,243,244,246,247,251-253}. La filtrazione è stata abbinata con successo all'irradiazione dei CE ottenuti da RIO^{16,251,253-257}.

In chirurgia oncologica, nell'ambito di protocolli locali che tengano conto delle caratteristiche del singolo paziente (rischio emorragico, alloimmunizzazione multipla) e dell'esperienza del *team* chirurgico e anestesilogico, si suggerisce l'adozione del RIO, purché la trasfusione delle EC recuperate avvenga mediante filtri da leucodeplezione e sia preceduta da irradiazione (25 Gy) delle stesse (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{16,27,154,236-257}.

Trapiantologia epatica

Si suggerisce il ricorso al RIO negli interventi chirurgici per il trapianto di fegato, allo scopo di contenere il ricorso alla terapia trasfusionale allogenica (*Grado di raccomandazione: 2B*)^{92,246,258-261}.

Filtri da leucodeplezione

Le unità di EC da RIO sono frequentemente contaminate da batteri anche quando il tipo di chirurgia non prevede contaminazione²⁶².

Si suggerisce di trasfondere le EC da RIO mediante filtri da leucodeplezione per ridurre la contaminazione batterica (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{16,154,263}.

Controindicazioni

Studi recenti in ostetricia^{16,104,154,221-227,231-235} e in chirurgia oncologica^{154,236-250} hanno rivalutato la possibilità di impiegare il RIO in questi ambiti, purché la trasfusione delle EC recuperate dal campo operatorio possa avvenire mediante l'impiego di filtri da leucodeplezione^{16,104,154,223,233,243,244,246,247,251-253} e, per le patologie neoplastiche, anche dopo irradiazione delle EC medesime^{16,251,253-257}.

Le controindicazioni all'impiego del RIO rimangono tuttavia numerose (tabella IV) e si riferiscono per lo più alla presenza nel campo operatorio di possibili contaminanti o di soluzioni/farmaci che possono causare emolisi^{16,140,154}. In queste circostanze si suggerisce di impiegare un aspiratore supplementare allo scopo di rimuovere i contaminanti ed evitarne l'ingresso nel *reservoir* (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{140,154,222,264,265}.

Complicanze

La principale complicanza del RIO è costituita dall'embolia gassosa, che può verificarsi quando la sacca di reinfusione primaria è direttamente connessa all'accesso vascolare del paziente^{135,140,266}. Emolisi massiva può essere causata dall'errato utilizzo di acqua distillata come soluzione di lavaggio^{135,140}.

Tabella IV - Controindicazioni al RIO¹⁵⁴

Condizione	Causa o contaminante
Presenza nel campo operatorio di soluzioni e farmaci	Agenti emostatici per uso topico Resine sintetiche (metilmetacrilato) Soluzioni irriganti o disinfettanti per uso topico (acqua ossigenata, betadine, acqua distillata, alcool) Farmaci anticoagulanti
Presenza nel campo operatorio di contaminanti	Urine Frammenti ossei Tessuto adiposo Feci Infezione di aree del campo operatorio Liquido amniotico*
Tumori maligni	Cellule neoplastiche**
Malattie ematologiche	Anemia a cellule falciformi Talassemia
Miscellanea	Monossido di carbonio (fumo da elettrocauterio) Catecolamine (feocromocitoma) Farmaci decongestionanti (ossimetazolina)

Legenda:

RIO: recupero intraoperatorio

*: l'impiego di filtri da leucodeplezione per reinfondere le emazie concentrate consente un'efficace rimozione di cellule squamose e di altri contaminanti derivanti dal liquido amniotico^{16,104,154,223,233}

** : il RIO può essere effettuato in interventi chirurgici per neoplasie maligne purché la successiva trasfusione delle emazie concentrate da RIO avvenga mediante filtri da leucodeplezione e sia preceduta da irradiazione (25 Gy) delle stesse^{6,27,154,236-257}

TERAPIA DELLA PIASTRINOPENIA E DELLA PIASTRINOPATIA

La trasfusione intraoperatoria di PLT è indicata per la terapia delle emorragie^{17,18}, nei pazienti affetti da piastrinopenia o da deficit funzionali, primitivi o secondari, delle PLT.

La decisione di trasfondere CP non deve basarsi esclusivamente su un basso conteggio piastrinico, ma deve tenere conto anche delle condizioni cliniche del



paziente, in particolare febbre $> 38,5^{\circ}\text{C}$, disordini plasmatici della coagulazione, emorragie recenti, deficit neurologici (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{17,18}.

Indicazione assoluta deve essere considerata una severa piastrinopenia accompagnata da emorragie clinicamente rilevanti.

Le PLT *human leukocyte antigen* (HLA) e/o *human platelet antigen* (HPA) compatibili possono essere utilizzate nel trattamento di pazienti immunizzati¹⁸.

Dopo una procedura validata di leucodeplezione, i CP da aferesi rappresentano un'accettabile alternativa a CP citomegalovirus (CMV) negativi per la prevenzione dell'infezione da CMV¹⁸.

Indicazioni alla trasfusione intraoperatoria di concentrati piastrinici

La necessità di CP, in presenza di piastrinopenie ($\text{PLT} < 100 \times 10^9/\text{L}$) o di difetti funzionali (anche iatrogeni) delle PLT, dipende dalla natura e dalla sede del sanguinamento, dalla presenza o meno di coagulopatia, dai trattamenti intercorrenti, oltre che dalle condizioni cliniche del paziente¹⁸.

Si raccomanda il seguente approccio:

- Nel **paziente chirurgico con sanguinamento in atto** si suggerisce la trasfusione di PLT se la conta è $< 50 \times 10^9/\text{L}$; se invece la conta è $> 100 \times 10^9/\text{L}$ si suggerisce di non ricorrere alla trasfusione, salvo circostanze particolari (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{18,54,58,85,96,267-270}.
- Durante le **trasfusioni massive** si suggerisce una soglia trasfusionale di $75 \times 10^9/\text{L}$ per impedire che le PLT scendano sotto le $50 \times 10^9/\text{L}$, soglia critica per l'emostasi (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{18,54,91}; per i pazienti con **politraumi** subiti in incidenti con elevata velocità, o con lesioni che interessano il sistema nervoso centrale, si suggerisce l'adozione di una soglia trasfusionale superiore (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{18,54,91}.
- Nella **CID acuta**, in presenza di emorragia importante e piastrinopenia, si suggerisce di mantenere la conta piastrinica intorno alle $50 \times 10^9/\text{L}$ (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{18,20,54,85,271}.
- **Circolazione extracorporea**: si raccomanda la trasfusione di PLT per i pazienti che, a fine intervento, presentano un'emorragia non correlabile a cause chirurgiche o ad altre coagulopatie (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{18,54}. In questi pazienti, a causa delle alterazioni funzionali piastriniche secondarie, si suggerisce di basare la decisione di trasfondere PLT su criteri clinici (sanguinamento microvascolare ed eccessiva anemizzazione post-chirurgica) (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{18,54}.
- **Deficit funzionali piastrinici (congeniti o acquisiti)**: la trasfusione di PLT è indicata, indipendentemente dalla conta, in presenza di emorragia (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{18,54,85,269}.

Pratica trasfusionale

Nei pazienti anemici e piastrinopenici (conta piastrinica $\leq 20 \times 10^9/\text{L}$), senza emorragia in atto, un incremento dell'Htc intorno al 30% può ridurre il rischio emorragico (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{18,51,58,272-283}.

Dose media di PLT per ogni trasfusione^{54,85}:

Circa 3×10^{11} PLT (1 CP da aferesi o 1 CP da *pool* di 5-8 CP da SI o da *pool* di *buffy coat*).

Calcolo della dose di PLT da trasfondere

La dose di PLT da trasfondere può essere calcolata utilizzando la seguente formula¹⁸:

$$\text{dose piastrinica (x } 10^{11}) = \frac{\text{PI x BV x 1,5}}{100}$$

Legenda:

PI: incremento piastrinico desiderato (x 10⁹/L)

BV: volume ematico del paziente (L) (sup. corp. in m² x 2,5, oppure kg di peso corporeo x 0,8)

1,5: fattore di correzione (sequestro splenico)

Compatibilità ABO/RhD

I CP trasfusi dovrebbero essere ABO-identici per una resa efficace o, almeno, ABO-compatibili (tabella III - appendice)^{18,53,54,85,267,284-294}.

Reazioni avverse

Le reazioni acute alla terapia trasfusionale con PLT sono rappresentate da¹⁸:

- reazioni trasfusionali non-emolitiche (in genere caratterizzate da brivido, febbre, orticaria);
- sepsi, per contaminazione batterica del sangue;
- TRALI.

TERAPIA TRASFUSIONALE CON PLASMA FRESCO CONGELATO

La trasfusione di PFC trova la sua principale indicazione nella correzione di deficit di fattori della coagulazione, per i quali non si dispone del concentrato specifico, in pazienti con sanguinamento in atto¹⁸.

Nel periodo intraoperatorio la trasfusione di PFC trova indicazione per la correzione di deficit fattoriali congeniti della coagulazione, per i quali non esista concentrato specifico, o di deficit fattoriali multipli acquisiti della coagulazione, quando PT o aPTT, espressi come *ratio*, siano > 1,5, nelle seguenti circostanze^{5,17,18,27,59,74,85,91,271,295-306}:

- in presenza di epatopatia acuta o cronica e sanguinamento in atto (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{5,27,74,85,296-306}.
- In presenza di CID acuta e sanguinamento in atto, in associazione alla correzione della causa scatenante (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{5,20,74,85,296-306}.
- Prevenzione del sanguinamento intraoperatorio, in pazienti con CID²⁰ e/o epatopatia acuta o cronica senza sanguinamento in atto^{5,27,74,85,296-312} (*Grado di raccomandazione: 2C*).
- Correzione del sanguinamento microvascolare in pazienti sottoposti a trasfusione massiva. Se PT e aPTT non possono essere ottenuti in tempi ragionevoli, la trasfusione di PFC può comunque essere attuata nel tentativo di arrestare il sanguinamento (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{5,27,74,85,91,295-306}.

- Deficit di singoli fattori della coagulazione, in assenza di concentrati specifici (per esempio, deficit di FV), in presenza di sanguinamento in atto o per prevenirlo, nel corso dell'intervento chirurgico (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{5,27,74,85,296-306}.

Pratica trasfusionale

Modalità di utilizzo

Lo scongelamento del PFC deve avvenire tra 30 e 37 °C in bagno con agitazione continua o con altra strumentazione idonea, in modo da consentire il controllo della temperatura. Dopo lo scongelamento il plasma deve essere trasfuso al più presto e, comunque, non oltre 24 ore, se conservato a 4 ± 2 °C^{52,59}.

Il PFC dopo lo scongelamento non può essere ricongelato (*Grado di raccomandazione: 1C+*)⁵⁹.

Posologia

La dose terapeutica iniziale raccomandata di PFC è di 10-15 mL/kg di peso corporeo^{5,59,74,301}. Il dosaggio di PFC dipende in ogni modo dal monitoraggio della situazione clinica e dei parametri laboratoristici (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{5,59,74,85,301}, che possono giustificare la somministrazione di dosi superiori (fino a 30 mL/kg) di PFC^{20,313-315}.

Compatibilità ABO/RhD

Deve essere impiegato plasma ABO-compatibile con il ricevente (tabella III - appendice) (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{18,53}.

Il PFC può essere somministrato senza rispettare la compatibilità Rh; non è necessaria la profilassi anti-D in riceventi Rh(D)-negative trasfuse con PFC Rh(D)-positivo (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{17,59}.

Indicazioni inappropriate alla trasfusione di plasma fresco congelato

La principale indicazione inappropriata all'utilizzo di PFC in ambito chirurgico è rappresentata dall'espansione del volume ematico¹⁸.

Controindicazioni

Controindicazioni assolute all'utilizzo di PFC sono la documentata intolleranza verso il plasma o suoi componenti e il deficit congenito di immunoglobuline A (IgA) in presenza di anticorpi anti-IgA^{18,59}.

Controindicazioni relative sono rappresentate da scompenso cardiaco e edema polmonare.

Reazioni avverse alla trasfusione di plasma fresco congelato

Le reazioni acute alla terapia trasfusionale con PFC sono rappresentate da reazioni allergiche lievi (orticaria) oppure severe e anafilattiche, TRALI, reazioni febbrili, tossicità da citrato e sovraccarico del circolo¹⁸.

IMPIEGO DEL CRIOPRECIPITATO E DEL FIBRINOGENO

Una carenza specifica acquisita di fibrinogeno, in presenza di emorragia, può essere corretta mediante la trasfusione di crioprecipitato autologo o allogenico, se disponibile, o di concentrato di fibrinogeno (non registrato in Italia, ma reperibile)²⁰. Una dose di 10 unità di crioprecipitato preparato da PFC da sangue intero o 3 grammi di concentrato di fibrinogeno dovrebbero innalzare il fibrinogeno plasmatico di circa 1 g/L^{20,27,316}, in una persona adulta di peso corporeo di 70 kg e con volemia plasmatica di circa 3.000 mL²⁷.

Si suggerisce di monitorare la risposta al trattamento sia clinicamente che mediante test di coagulazione (PT, aPTT, fibrinogeno) (*Grado di raccomandazione: 2C*)²⁰.

Si suggerisce la determinazione del fibrinogeno secondo il metodo Clauss (*Grado di raccomandazione: 2C+*)²⁰⁻²².

L'ipofibrinogenemia grave (< 1 g/L) e persistente nonostante la terapia con PFC, in presenza di sanguinamento clinicamente rilevante in atto e in associazione alla correzione della causa scatenante, può essere trattata con crioprecipitato o concentrato di fibrinogeno, se disponibili (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{20,59,91,317-341}.

Compatibilità ABO/RhD

Il fibrinogeno può essere infuso indipendentemente dal gruppo sanguigno del ricevente.

Per il crioprecipitato si applicano gli stessi criteri del PFC (tabella III - appendice)^{17,18,53,59}.

Effetti collaterali e reazioni avverse

Gli eventi acuti associati alla somministrazione di crioprecipitato sono descritti per lo più in *case report* e sono ascrivibili a reazioni emolitiche causate da anticorpi anti-A/B, reazioni allergiche e febbrili, *distress* respiratorio e eventi trombotici³¹⁶. Reazioni allergiche e anafilattiche, nonché eventi trombotici sono descritti anche in seguito alla somministrazione di concentrati di fibrinogeno^{337,342,343}.

IMPIEGO DEI CONCENTRATI DI ANTITROMBINA

L'AT, impiegata come terapia sostitutiva, trova quasi esclusiva indicazione nelle condizioni di carenza congenita, in particolari situazioni, caratterizzate da squilibrio della bilancia emostatica in senso trombotico^{27,344,345}.

Non c'è alcuna evidenza clinica che livelli sopranormali di AT garantiscano una migliore protezione rispetto ai livelli fisiologici^{344,346,347}.

Una recente meta-analisi sull'impiego di AT nel paziente critico non ha evidenziato^{346,347}, anche nei sottogruppi di studi condotti in pazienti ostetriche o in traumatizzati, alcun effetto significativo sulla riduzione globale della mortalità; emerge invece un incremento del rischio emorragico.

L'emorragia acuta nel periodo intraoperatorio si può associare ad uno stato di carenza acquisita di AT³⁴⁴, tuttavia l'uso di concentrati di AT, in questo caso, non è indicato, anche in presenza di livelli di AT decisamente inferiori alla norma (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{344,346,347}.



In assenza di ulteriori evidenze derivanti da *trial* randomizzati controllati, che possano confermare un effetto favorevole su *endpoint* clinicamente rilevanti, l'impiego di AT non può essere raccomandato nei pazienti con CID che non siano trattati contemporaneamente anche con eparina (*Grado di raccomandazione: 1C+*)²⁰.

Calcolo della dose di antitrombina da somministrare

Prima di iniziare la terapia sostitutiva con concentrato specifico, è consigliato eseguire un dosaggio di AT funzionale (*Grado di raccomandazione: 2C*)³⁴⁴.

In considerazione del fatto che la somministrazione di 1 UI/kg di peso aumenta l'attività dell'AT plasmatica di 1,5%, la dose da somministrare risulta così calcolata:

UI di AT = peso corporeo (kg) x [livello desiderato - attività dosata (%)]/1,5

Esempio: 60 kg x (100 - 38%)/1,5 = 2.480 UI.

La dose e il *timing* delle successive somministrazioni sono legate al monitoraggio dell'attività plasmatica dell'AT ogni 12-48 ore.

Effetti collaterali e reazioni avverse

In genere l'infusione di AT è ben tollerata; sono possibili comunque reazioni di tipo allergico³⁴⁴.

L'uso di concentrati di AT, in contemporanea con la somministrazione di eparina, aumenta il rischio di emorragia e, pertanto, è necessario un attento controllo clinico e laboratoristico (*Grado di raccomandazione: 2C*)³⁴⁴.

EMOCOMPONENTI PER USO TOPICO

Colla di fibrina

La CDF è un emocomponente per uso topico impiegato in chirurgia da oltre 20 anni³⁴⁸; è disponibile come prodotto commerciale derivante da *pool* di plasma inattivato, oppure può essere prodotto da SI o plasma autologo o omologo con protocolli manuali o automatizzati³⁴⁹. I componenti principali sono fibrinogeno, FXIII, trombina (e cloruro di calcio con o senza antifibrinolitici) che possono essere applicati contemporaneamente o in successione sulle superfici da trattare. L'applicazione di CDF riproduce *in situ* la fase finale della cascata coagulativa mediante l'attivazione del fibrinogeno da parte della trombina³⁵⁰.

Questo emocomponente per uso topico, a causa del suo potenziale emostatico, è stato impiegato in chirurgia cardiovascolare, ortopedica, toracica, epatica, splenica e urologica allo scopo di contenere il consumo di sangue^{1,351-354}.

Tre revisioni sistematiche, sebbene basate su studi metodologicamente di qualità modesta, suggeriscono che la CDF può essere efficace nel ridurre il fabbisogno trasfusionale allogenico nel perioperatorio^{134,353,354}; tuttavia, l'adozione di protocolli trasfusionali restrittivi riduce questo effetto¹³⁴ e il maggiore beneficio in termini di risparmio di sangue si ottiene nel postoperatorio^{353,354}.

Studi recenti in chirurgia epatica ne mettono in discussione il ruolo nel contenere il sanguinamento intraoperatorio e il rapporto costo-efficacia^{355,356}.

In cardiocirurgia l'impiego della CDF è stato suggerito limitatamente agli interventi a più alto rischio (rottura della parete esterna del ventricolo sinistro e dissezione aortica)⁷⁰, a causa delle possibili complicanze associate al suo impiego³⁵⁷⁻³⁵⁹.

Si suggerisce di impiegare la CDF, applicandola su aree di parenchima sanguinanti per favorire l'emostasi locale, come possibile approccio complementare per contenere il consumo intraoperatorio di sangue, sulla base di protocolli locali che tengano conto delle caratteristiche del singolo paziente (rischio emorragico, alloimmunizzazione multipla), del tipo di intervento, dell'esperienza del *team* chirurgico e anestesilogico, nonché dell'opportunità di integrare l'impiego di questo emocomponente con altre strategie di risparmio del sangue, tenendo conto del rapporto costo-efficacia (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{1,27,70,134,351-356}.

STRATEGIE FARMACOLOGICHE INTRAOPERATORIE DI RISPARMIO DEL SANGUE

Fattore VII attivato ricombinante

La principale indicazione all'impiego del rFVIIa è la profilassi perioperatoria e il trattamento dell'emorragia in pazienti affetti da emofilia A o B con inibitori, nei quali non sia possibile o non sia indicato il trattamento sostitutivo con il fattore carente (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{360,361}, in pazienti affetti da emofilia acquisita (*Grado di raccomandazione: 2C+*)³⁶¹, da deficit congenito di FVII (*Grado di raccomandazione: 2C+*)³⁶²⁻³⁶⁴, da tromboastenia di Glanzman associata a refrattarietà alla trasfusione piastrinica (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{18,54,85}.

Negli ultimi anni l'uso di rFVIIa in indicazioni "off label" ha fatto registrare un notevole incremento per il trattamento di eventi emorragici da coagulopatia secondaria in pazienti sottoposti a interventi chirurgici o politraumatizzati³⁶⁵, nonostante le incertezze sul reale rischio di complicanze trombotiche associate all'impiego di questo farmaco per indicazioni non registrate^{1,110}.

L'impiego del rFVIIa, principalmente nell'ambito di studi non controllati, è stato oggetto anche di raccomandazioni, basate sul consenso di esperti, per il trattamento di emorragie massive in ambito chirurgico e ostetrico-ginecologico³⁶⁶⁻³⁶⁸.

Una recente revisione sistematica *Cochrane* ne ha raccomandato l'impiego solo nell'ambito di *trial* clinici, essendo ancora incerta la sua reale efficacia come farmaco emostatico, sia per la profilassi che per il trattamento di eventi emorragici maggiori³⁶⁹.

Tuttavia, la registrazione degli eventi avversi tromboembolici arteriosi ha recentemente indotto l'EMA a controindicare l'impiego del rFVIIa al di fuori delle indicazioni approvate^{370,371}.

Antifibrinolitici

In seguito al ritiro dal commercio mondiale dell'aprotinina, avvenuto il 5 novembre 2007¹¹⁰, a causa di un incremento di mortalità associato al suo impiego in cardiocirurgia rispetto agli analoghi della lisina (ACT e AEAC)³⁷²⁻³⁷⁴, ed essendo l'AEAC non più commercializzato in Italia dal 2006, l'ACT è, attualmente, l'unico antifibrinolitico disponibile.



Una revisione sistematica *Cochrane* del 2007 indicava l'efficacia degli antifibrinolitici nel ridurre il consumo di sangue negli interventi di chirurgia maggiore, rilevando prove di evidenza più consistenti per l'ACT e, in un successivo aggiornamento³⁷³, raccomandava l'uso di ACT e AEAC per la prevenzione del sanguinamento in cardiocirurgia.

Anche in ortopedia (protesi di anca e di ginocchio) l'impiego di ACT e AEAC si rivela efficace nel ridurre il ricorso alla terapia trasfusionale, senza aumentare il rischio di complicanze tromboemboliche, purché la profilassi anti-trombotica venga attuata normalmente; anche in questo tipo di chirurgia, pur nell'ampia variabilità dei dosaggi e delle modalità di infusione utilizzate nel periodo pre, intra e postoperatorio, l'ACT si conferma superiore all'AEAC^{110,375-381}.

L'ACT e l'AEAC sono stati impiegati con successo anche in trapiantologia epatica, ottenendo una riduzione del consumo di sangue senza un incremento di complicanze tromboemboliche³⁸²⁻³⁸⁵; anche in questo ambito l'ACT si rivela superiore rispetto all'AEAC^{384,385}.

Si suggerisce il ricorso all'ACT come possibile approccio farmacologico complementare per contenere il consumo intraoperatorio di sangue negli interventi di cardiocirurgia, chirurgia ortopedica maggiore (protesi di anca e di ginocchio) e trapiantologia epatica, sulla base di protocolli locali che tengano conto delle caratteristiche del singolo paziente (rischio emorragico, rischio trombotico, alloimmunizzazione multipla) dell'esperienza del *team* chirurgico e anestesiologicalo, purché sia attuata la normale profilassi del tromboembolismo venoso (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{1,2,51,70,110,134,365-371}.

TECNICHE CHIRURGICHE E ANESTESIOLOGICHE DI RISPARMIO DEL SANGUE

L'utilizzo di tecniche e strumentazione chirurgica finalizzate a contenere il traumatismo di tessuti e vasi e a favorire l'emostasi locale è efficace nel contenere il sanguinamento intraoperatorio (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{105,110,155,386-392}.

L'ipotensione controllata (riduzione della PA sistolica fino a 80-90 mmHg, riduzione della PA media fino a 50-65 mmHg, o riduzione del 30% della PA media basale), può essere ottenuta farmacologicamente o mediante anestesia spinale o epidurale³⁹⁰ e costituisce una pratica di comune impiego che, sulla base dell'esperienza del *team* anestesiologicalo, può essere adottata in pazienti selezionati per contribuire al contenimento delle perdite ematiche intraoperatorie (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{110,393}.

Negli interventi di resezione epatica, in pazienti selezionati e sulla base dell'esperienza del *team* anestesiologicalo e chirurgico, la riduzione della pressione venosa centrale (1-5 mmHg) può contribuire a ridurre il sanguinamento intraoperatorio (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{110,394}.

L'ipotermia perioperatoria aumenta il rischio di insufficienza d'organo e di coagulopatia e sanguinamento intraoperatorio^{95,395-400}.

Si suggerisce di prevenire l'ipotermia, mediante il preriscaldamento delle soluzioni da infondere^{401,402} e il riscaldamento del paziente stesso, allo scopo di contenere il sanguinamento intraoperatorio (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{95,395-400}.

Nella tabella V si riportano le raccomandazioni formulate nel capitolo e la loro classificazione per grado di evidenza.

Tabella V - Riepilogo delle raccomandazioni formulate per la terapia trasfusionale nel periodo intraoperatorio

RACCOMANDAZIONE	GdR
GESTIONE DEL PAZIENTE NEL PERIODO INTRAOPERATORIO	
In campo ostetrico, per stimare la reale entità della perdita ematica, si suggerisce di porre particolare attenzione alla valutazione dei segni clinici di <i>shock</i> emorragico.	2C
Si suggerisce che la valutazione del paziente sia mirata a rilevare la presenza di sanguinamento microvascolare anomalo, segno di coagulopatia.	2C
Si suggerisce di utilizzare la valutazione della conta piastrinica e la valutazione clinica del paziente come parametri decisionali per la trasfusione piastrinica.	2C
Si suggerisce di porre o escludere la diagnosi di CID basandosi sulla valutazione dinamica integrata del quadro clinico, dei dati di laboratorio (PT, aPTT, fibrinogeno, AT, D-dimero, conta piastrinica) e della patologia di base del paziente.	2C
Nel sospetto di CID si suggerisce la determinazione del fibrinogeno secondo il metodo Clauss.	2C+
Effetto dell'anestesia sulla risposta cardiovascolare all'anemia acuta	
Si suggerisce di basare il monitoraggio dell'adeguata perfusione e ossigenazione degli organi vitali sulla valutazione di PA, frequenza cardiaca, temperatura corporea, saturazione di O ₂ , pH, volume di urine, tracciato elettrocardiografico o, in condizioni particolari, sulla valutazione di ecocardiografia, saturazione di O ₂ venosa mista o emogasanalisi.	2C
TERAPIA CON FLUIDI PER IL RIPRISTINO DELLA VOLEMIA	
Si raccomanda di impiegare le soluzioni di cristalloidi e i collodi non proteici come trattamento di prima scelta, utilizzando l'albumina al 5% come seconda scelta, quando le soluzioni cristalloidi e i collodi non proteici siano stati già impiegati a dosaggi massimali, senza avere ottenuto una risposta clinica adeguata, e laddove i colloidi non proteici siano controindicati.	1A
Si raccomanda di impiegare con cautela i colloidi artificiali in presenza di ridotta funzionalità renale.	1C+
Si raccomanda di non impiegare le soluzioni di idrossietil-amido ad alto peso molecolare allo scopo di evitare alterazioni dell'emostasi caratterizzate da ridotta funzionalità piastrinica.	1C+

segue

LA TERAPIA TRASFUSIONALE

Emocomponenti e farmaci plasmaderivati disponibili

Sulla base della disponibilità dei prodotti, si raccomanda di impiegare sia CP da <i>pool</i> che da aferesi, dato che essi sono equivalenti in termini di incremento post-trasfusionale e di efficacia emostatica, se trasfusi freschi, e in termini di incidenza di effetti collaterali.	1A
Sulla base della disponibilità dei prodotti, si raccomanda di impiegare sia PFC preparato da unità di SI che da aferesi, dato che essi sono equivalenti in termini di emostasi e di effetti collaterali.	1A
In chirurgia cardiovascolare, si raccomanda di non ricorrere all'impiego routinario di procedure di aferesi nell'immediato periodo preoperatorio, allo scopo di produrre CP o unità di PFC da aferesi.	1C+

TERAPIA TRASFUSIONALE DELL'ANEMIA ACUTA

Si raccomanda che la strumentazione POC impiegata per la misurazione rapida dei parametri ematologici (Hb e Htc) sia costituita da sistemi automatici, che non prevedano la diluizione del sangue intero nella fase preanalitica.	1C+
Se non è preesistente anemia, si raccomanda di non ricorrere alla terapia trasfusionale per perdite di volume ematico inferiori al 15%.	1C+
Quando la perdita è compresa tra il 15 e il 30% si raccomanda di ricorrere alla terapia trasfusionale con EC solo in presenza di anemia preesistente o di concomitante patologia cardiopolmonare.	1C+
Si raccomanda di ricorrere alla terapia trasfusionale con EC per perdite ematiche del 30-40%, anche se, in soggetti precedentemente sani, può essere sufficiente il solo ripristino della volemia.	1C+
Si raccomanda di ricorrere alla trasfusione di EC come provvedimento salvavita per perdite superiori al 40%.	1C+
Nei pazienti con emorragia acuta, i quali possono presentare valori di Htc e Hb normali, o addirittura elevati, finché il volume plasmatico non viene ripristinato, si suggerisce di basare la decisione di effettuare la terapia trasfusionale anche sulla valutazione clinica del paziente.	2C+
Nei pazienti con valori di Hb inferiori a 60 g/L si raccomanda di ricorrere alla terapia trasfusionale con EC, salvo circostanze particolari.	1C+
Nel paziente stabilizzato, con valori fra 60 e 100 g/L si raccomanda di basare la decisione sulla terapia trasfusionale anche sulla valutazione clinica del paziente.	1C+
Si raccomanda di non ricorrere alla terapia trasfusionale con EC per valori di Hb superiori a 100 g/L, salvo circostanze eccezionali.	1A

segue



EMODILUIZIONE ACUTA NORMOVOLEMICA

Si **suggerisce** di mantenere la volemia mediante l'infusione di cristalloidi, in quantità pari a 2-3 mL per ogni mL di sangue prelevato, o di colloidali, in rapporto 1:1 con il volume del prelievo. 2C

Si **raccomanda** di selezionare come candidati all'EAN quei pazienti che abbiano: 1) valori di Hb almeno ai limiti superiori della norma; 2) gli stessi requisiti clinici per l'idoneità al predeposito; 3) una previsione di perdita ematica durante l'intervento superiore al 50% della volemia o, comunque, non inferiore a 1.500 mL. 1C+

Si **raccomanda** di non ricorrere routinariamente all'EAN come tecnica di risparmio del sangue allogenico. 1A

Si **suggerisce** di impiegare l'EAN in categorie selezionate di pazienti (gruppi rari o alloimmunizzazione multipla), nelle quali sia assolutamente necessario evitare il ricorso alla trasfusione allogenica, e/o nell'ambito di protocolli locali che integrino diverse strategie (chirurgiche, anestesilogiche, farmacologiche) di risparmio del sangue. 2B

Si **suggerisce** l'adozione di protocolli trasfusionali "restrittivi" allo scopo di ridurre l'esposizione dei pazienti a terapia trasfusionale autologa e/o omologa. 1C+

Si **suggerisce** di prendere in considerazione l'EAN per la gestione di pazienti Testimoni di Geova, purché il sangue prelevato sia mantenuto nell'ambito di un circuito chiuso in continuità con il circolo ematico del paziente. 2C

Si **raccomanda** di prelevare le unità autologhe con modalità che rispondano ai requisiti previsti dalla normativa vigente, di identificarle in modo univoco e di non conservarle a temperatura ambiente per più di 6 ore. 1C+

Si **suggerisce** di reinfondere le unità di sangue in ordine inverso rispetto a quello di prelievo. 2C

Qualora, per pazienti e tipologie di interventi selezionati, l'EAN venga abbinata al RIO, si **suggerisce** di reinfondere per prime le unità di emazie da RIO e successivamente le unità di SI da EAN. 2C

RECUPERO INTRAOPERATORIO

Si **suggerisce** di regolare la pressione di aspirazione del sangue dal campo operatorio tra 80 e 120 mmHg, evitando comunque di superare i 150 mmHg, se non per brevi periodi e allo scopo di liberare il campo operatorio stesso in presenza di sanguinamenti rapidi e improvvisi. 2C

Durante l'aspirazione del sangue si **suggerisce** di evitare la formazione di schiuma e di immergere l'aspiratore nel sangue, utilizzando dispositivi con fori di aspirazione di diametro il più ampio possibile. 2C

segue

Se il campo chirurgico è poco profondo e piatto, si **suggerisce** di ridurre la formazione di schiuma durante l'aspirazione, e il conseguente stress meccanico sui globuli rossi, irrigando il campo chirurgico con soluzione fisiologica. 2C+

Si **raccomanda** di non utilizzare procedure di RIO del sangue autologo che non ne prevedano il lavaggio prima della reinfusione. 1A

Si **suggerisce** di utilizzare con cautela il RIO negli interventi ortopedici di revisione di protesi metallo-metallo per la possibile contaminazione da parte di ioni Co o Cr o particelle metalliche. 2C

Si **suggerisce** di considerare terminato il processo di lavaggio quando il fluido della linea in uscita dal separatore cellulare appare chiaro e trasparente e se sono stati usati volumi di lavaggio (1-2 litri) pari ad almeno tre volte il volume della *bowl*. 2C

Si **raccomanda** di trasfondere le EC autologhe da RIO immediatamente, ad eccezione di casi particolari, nei quali possono essere conservate per non più di 6 ore a $4\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, ma devono essere identificate in modo univoco. 1C+

Indicazioni

Si **raccomanda** di utilizzare il RIO se si prevede una perdita ematica di almeno 800-1.000 mL o $\geq$ al 20% della volemia del paziente. 1C

Si **suggerisce** di individuare i settori chirurgici di utilizzo del RIO in base a protocolli locali che tengano conto delle caratteristiche (rischio emorragico, alloimmunizzazione multipla) e delle aspettative del paziente, della tipologia di intervento, delle esigenze dell'*equipe* chirurgica e anesthesiologia, di valutazioni costo-efficacia condotte nell'ambito della singola struttura ospedaliera, nonché di eventuali programmi locali volti al conseguimento dell'autosufficienza in emocomponenti. 2C

Si **suggerisce** di prendere in considerazione il RIO per la gestione di pazienti Testimoni di Geova, purché il circuito di raccolta del sangue, il separatore cellulare e l'unità di EC recuperata siano mantenuti in un circuito chiuso in continuità con il circolo ematico del paziente. 2C

Cardiochirurgia

Si **raccomanda** l'adozione del RIO per il recupero del sangue perso durante tutto l'intervento, sia per interventi a cuore battente che per interventi con BCP (prima, durante e dopo quest'ultimo), nonché per il lavaggio del sangue residuo nella macchina cuore-polmone in caso di interventi con BCP. 1A

Si **raccomanda** di limitare l'utilizzo del sangue recuperato con sistemi di aspirazione del campo operatorio durante il BCP a situazioni di emergenza, anche se il sangue è stato lavato con separatori cellulari dedicati al RIO. 1C+

segue

*Altre tecniche intraoperatorie di risparmio
del sangue in cardiochirurgia*

Si **suggerisce** di utilizzare il *priming* retrogrado del BCP con sangue autologo (fino a 1.100 mL) come strategia complementare intraoperatoria di risparmio del sangue. 2B

Si **raccomanda** di ricorrere alla chirurgia a cuore battente per il *bypass* coronarico, come strategia per ridurre l'incidenza di coagulopatia e il fabbisogno trasfusionale (in particolare se abbinata al RIO) purché essa sia possibile per le caratteristiche del paziente e l'esperienza del *team* chirurgico e anestesiológico. 1C+

Chirurgia ortopedica

Si **suggerisce** il ricorso al RIO negli interventi di chirurgia ortopedica maggiore, se il predeposito è controindicato, non attuabile per motivazioni religiose, non pianificabile nel rispetto dei tempi necessari al recupero ematologico del paziente: in questi casi se ne suggerisce l'adozione anche sulla base di protocolli locali che includano il ricorso integrato ad altre tecniche di risparmio del sangue (farmacologiche, chirurgiche e anestesiológicas), tenendo conto delle caratteristiche del singolo paziente (rischio emorragico, alloimmunizzazione multipla) e dell'esperienza del *team* chirurgico e anestesiológico. 2C+

Chirurgia vascolare

Negli interventi di chirurgia vascolare addominale si **suggerisce** di non ricorrere in modo sistematico al RIO per contenere il fabbisogno trasfusionale allogenico, ma di riservarlo a interventi con perdita intraoperatoria di sangue $\geq$ a 1.000 mL nei quali sia possibile la reinfusione di almeno 2-3 unità di EC, oppure a interventi in urgenza per rottura dell'aneurisma. 2B

Negli interventi per AAA infra-renale si **suggerisce** l'impiego del RIO. 2B

Chirurgia d'urgenza

Si **suggerisce** l'impiego del RIO per la traumatologia addominale, con lesioni epatiche e/o spleniche, per la traumatologia toracica, per l'emoperitoneo conseguente a gravidanza ectopica o a sanguinamenti improvvisi in corso di chirurgia laparoscopica. 2C

Neurochirurgia

Si **suggerisce** di impiegare il RIO in neurochirurgia (interventi di fusione spinale o di chirurgia intracranica per aneurismi giganti dell'arteria basilare) nell'ambito di protocolli locali che, allo scopo di ottimizzarne le capacità di riduzione del fabbisogno trasfusionale allogenico e il rapporto costo-efficacia, tengano conto delle caratteristiche del singolo paziente (rischio emorragico, alloimmunizzazione multipla) e dell'esperienza del *team* chirurgico e anestesiológico. 2C

segue

Ostetricia

In caso di contaminazione da parte di emazie fetali del sangue recuperato, si **raccomanda** di attuare la prevenzione del rischio di isoimmunizzazione Rh mediante la somministrazione alla madre di un'adeguata dose di IgG anti-D [20-25 µg (100-125 UI) di IgG per mL di emazie Rh(D) positive o per 2 mL di sangue intero Rh(D) positivo]. 1A

Si **suggerisce** di utilizzare il RIO per la gestione delle emergenze emorragiche o per i casi di aumentato rischio emorragico (placenta previa) purché sia possibile utilizzare filtri da leucodeplezione per la trasfusione delle EC recuperate. 2B

Chirurgia oncologica

Si **suggerisce** di usare il RIO nell'ambito di protocolli locali che tengano conto delle caratteristiche del singolo paziente (rischio emorragico, alloimmunizzazione multipla) e dell'esperienza del *team* chirurgico e anestesilogico, purché la trasfusione delle EC recuperate avvenga mediante filtri da leucodeplezione e sia preceduta da irradiazione (25 Gy) delle stesse. 2C

Trapiantologia epatica

Si **suggerisce** il ricorso al RIO negli interventi chirurgici per il trapianto di fegato. 2B

Filtri da leucodeplezione

Si **suggerisce** di trasfondere le EC da RIO mediante filtri da leucodeplezione per ridurre la contaminazione batterica. 2C

Controindicazioni

In presenza nel campo operatorio di possibili contaminanti o di soluzioni/farmaci che possano causare emolisi, si **suggerisce** di impiegare un aspiratore supplementare allo scopo di rimuovere i contaminati ed evitarne l'ingresso nel *reservoir*. 2C

TERAPIA DELLA PIASTRINOPENIA E DELLA PIASTRINOPATIA

Si **suggerisce** di basare la decisione di trasfondere CP non esclusivamente su un basso conteggio piastrinico, ma anche sulla valutazione delle condizioni cliniche del paziente (in particolare febbre > 38,5 °C, disordini plasmatici della coagulazione, emorragie recenti, deficit neurologici). 2C

Indicazioni alla trasfusione intraoperatoria di concentrati piastrinici

Nel paziente chirurgico con sanguinamento in atto si **suggerisce** la trasfusione di PLT se la conta è < 50 x 10⁹/L. 2C

Nel paziente chirurgico con sanguinamento in atto si **suggerisce** di non ricorrere alla trasfusione di PLT se la conta è > 100 x 10⁹/L, salvo circostanze particolari. 2C

segue

Durante le trasfusioni massive si suggerisce una soglia trasfusionale di $75 \times 10^9/L$ per impedire che le PLT scendano sotto le $50 \times 10^9/L$, soglia critica per l'emostasi.	2C
Per i pazienti con politraumi subiti in incidenti con elevata velocità, o con lesioni che interessano il sistema nervoso centrale, si suggerisce l'adozione di una soglia trasfusionale superiore.	2C
Nella CID acuta, in presenza di emorragia importante e piastrinopenia, si suggerisce di mantenere la conta piastrinica intorno alle $50 \times 10^9/L$.	2C
Si raccomanda la trasfusione di PLT per i pazienti che, al termine di interventi in circolazione extracorporea, presentano un'emorragia non correlabile a cause chirurgiche o ad altre coagulopatie.	1C+
Nei pazienti che, al termine di interventi in circolazione extracorporea, presentano un'emorragia non correlabile a cause chirurgiche o ad altre coagulopatie, si suggerisce di basare la decisione di trasfondere PLT su criteri clinici (sanguinamento microvascolare ed eccessiva anemizzazione post-chirurgica), a causa della presenza di alterazioni funzionali piastriniche secondarie.	2C
Nei pazienti con deficit funzionali piastrinici (congeniti o acquisiti), si suggerisce di ricorrere alla trasfusione piastrinica, indipendentemente dalla conta, in presenza di emorragia.	2C
Pratica trasfusionale	
Nei pazienti anemici e piastrinopenici (conta piastrinica $\leq 20 \times 10^9/L$), senza emorragia in atto, si raccomanda di mantenere l'Htc intorno al 30% per ridurre il rischio emorragico.	1C+
TERAPIA TRASFUSIONALE CON PLASMA FRESCO CONGELATO	
Si raccomanda la terapia con PFC in presenza di epatopatia acuta o cronica e sanguinamento in atto, quando PT o aPTT, espressi come <i>ratio</i> , siano $> 1,5$.	1C+
Si raccomanda la terapia con PFC in presenza di CID acuta e sanguinamento in atto, quando PT o aPTT, espressi come <i>ratio</i> , siano $> 1,5$, in associazione alla correzione della causa scatenante.	1C+
Si suggerisce la terapia con PFC per la prevenzione del sanguinamento intraoperatorio in pazienti con CID e/o epatopatia acuta o cronica senza sanguinamento in atto, quando PT o aPTT, espressi come <i>ratio</i> , siano $> 1,5$.	2C
Nei pazienti sottoposti a trasfusione massiva, se PT e aPTT non possono essere ottenuti in tempi ragionevoli, si raccomanda la terapia con PFC per arrestare il sanguinamento microvascolare.	1C+

segue

Si raccomanda la terapia con PFC per il trattamento dei deficit di singoli fattori della coagulazione, in assenza di concentrati specifici (per esempio, deficit di fattore V), quando PT o aPTT, espressi come <i>ratio</i> , siano > 1,5, in presenza di sanguinamento in atto o per prevenirlo, nel corso dell'intervento chirurgico.	1C+
---	-----

Pratica trasfusionale

Si raccomanda di non ricongelare il PFC dopo lo scongelamento.	1C+
---	-----

Si raccomanda una dose terapeutica iniziale di PFC pari a 10-15 mL/kg di peso corporeo.	1C+
--	-----

Si raccomanda di monitorare la situazione clinica e i parametri laboratoristici, che possono giustificare la somministrazione di dosi superiori (fino a 30 mL/kg) di PFC.	1C+
--	-----

Si raccomanda di impiegare plasma ABO-compatibile con il ricevente.	1C+
--	-----

Si raccomanda di non effettuare la profilassi anti-D in riceventi Rh(D)-negative trasfuse con PFC Rh(D)-positivo.	1C+
--	-----

IMPIEGO DEL CRIOPRECIPITATO E DEL FIBRINOGENO

Si suggerisce di monitorare la risposta al trattamento con concentrato di fibrinogeno sia clinicamente che mediante test di coagulazione (PT, aPTT, fibrinogeno).	2C
--	----

Per il monitoraggio della risposta al trattamento con concentrato di fibrinogeno si suggerisce la determinazione del fibrinogeno secondo il metodo Clauss.	2C+
---	-----

In presenza di sanguinamento clinicamente rilevante in atto e in associazione alla correzione della causa scatenante, si suggerisce di trattare con crioprecipitato o concentrato di fibrinogeno, se disponibili, l'ipofibrinogenemia grave (< 1 g/L) e persistente nonostante la terapia con PFC.	2C
---	----

IMPIEGO DEI CONCENTRATI DI ANTITROMBINA

L'emorragia acuta nel periodo intraoperatorio si può associare ad uno stato di carenza acquisita di AT, tuttavia si suggerisce di non impiegare concentrati di AT, anche in presenza di livelli di AT decisamente inferiori alla norma.	2C+
--	-----

In assenza di ulteriori evidenze derivanti da <i>trial</i> randomizzati controllati che possano confermare un effetto favorevole su <i>endpoint</i> clinicamente rilevanti, si raccomanda di non impiegare concentrati di AT nei pazienti con CID che non siano trattati contemporaneamente anche con eparina.	1C+
---	-----

segue



Calcolo della dose di antitrombina da somministrare

Prima di iniziare la terapia sostitutiva con concentrato specifico si **suggerisce** di eseguire un dosaggio di AT funzionale. 2C

Effetti collaterali e reazioni avverse

L'uso di concentrati di AT, in contemporanea con la somministrazione di eparina, aumenta il rischio di emorragia e, pertanto, si **suggerisce** un attento controllo clinico e laboratoristico. 2C

EMOCOMPONENTI PER USO TOPICO

Colla di fibrina

Si **suggerisce** di impiegare la CDF, applicandola su aree di parenchima sanguinanti per favorire l'emostasi locale, come possibile approccio complementare per contenere il consumo intraoperatorio di sangue, sulla base di protocolli locali che tengano conto delle caratteristiche del singolo paziente (rischio emorragico, alloimmunizzazione multipla), del tipo di intervento, dell'esperienza del *team* chirurgico e anestesilogico, nonché dell'opportunità di integrare l'impiego di questo emocomponente con altre strategie di risparmio del sangue, tenendo conto del rapporto costo-efficacia. 2C

STRATEGIE FARMACOLOGICHE INTRAOPERATORIE DI RISPARMIO DEL SANGUE

Fattore VII attivato ricombinante

Si **suggerisce** l'impiego del rFVIIa per la profilassi perioperatoria e il trattamento dell'emorragia in pazienti affetti da emofilia A o B con inibitori, nei quali non sia possibile o non sia indicato il trattamento sostitutivo con il fattore carente. 2C

Si **suggerisce** l'impiego del rFVIIa per la profilassi perioperatoria e il trattamento dell'emorragia in pazienti affetti da emofilia acquisita. 2C+

Si **suggerisce** l'impiego del rFVIIa per la profilassi perioperatoria e il trattamento dell'emorragia in pazienti affetti da deficit congenito di fattore VII. 2C+

Si **suggerisce** l'impiego del rFVIIa per la profilassi perioperatoria e il trattamento dell'emorragia in pazienti affetti da tromboastenia di Glanzman associata a refrattarietà alla trasfusione piastrinica. 2C

Antifibrinolitici

Si **suggerisce** il ricorso all'ACT come possibile approccio farmacologico complementare per contenere il consumo intraoperatorio di sangue negli interventi di cardiocirurgia, chirurgia ortopedica maggiore (protesi di anca e di ginocchio) e trapiantologia epatica, sulla base di protocolli locali che tengano conto delle caratteristiche del singolo paziente (rischio emorragico, rischio trombotico, alloimmunizzazione multipla) dell'esperienza del *team* chirurgico e anestesilogico, purché sia attuata la normale profilassi del tromboembolismo venoso. 2C+

segue



TECNICHE CHIRURGICHE E ANESTESIOLOGICHE DI RISPARMIO DEL SANGUE

Si **suggerisce** l'utilizzo di tecniche e strumentazione chirurgica finalizzate a contenere il traumatismo di tessuti e vasi e a favorire l'emostasi locale, allo scopo di contenere il sanguinamento intraoperatorio. 2C

Si **suggerisce** l'impiego dell'ipotensione controllata, sulla base dell'esperienza del *team* anestesilogico, in pazienti selezionati, allo scopo di contribuire al contenimento delle perdite ematiche intraoperatorie. 2C

Negli interventi di resezione epatica, in pazienti selezionati e sulla base dell'esperienza del *team* anestesilogico e chirurgico, si **suggerisce** la riduzione della pressione venosa centrale (1-5 mmHg) per ridurre il sanguinamento intraoperatorio. 2C

Si **suggerisce** di prevenire l'ipotermia, mediante il preriscaldamento delle soluzioni da infondere e il riscaldamento del paziente stesso, allo scopo di contenere il sanguinamento intraoperatorio. 2C

Legenda:

AAA: aneurisma dell'aorta addominale
ACT: acido tranexamico
aPTT: tempo di tromboplastina parziale attivato
AT: antitrombina
BCP: *bypass* cardiopolmonare
CDF: colla di fibrina
CID: coagulazione intravascolare disseminata
Co: cobalto
CP: concentrati piastrinici
Cr: cromo
EAN: emodiluizione acuta normovolemica
EC: emazie concentrate
GdR: grado di raccomandazione
Gy: *Gray*
Hb: emoglobina
Htc: ematocrito
IgG: immunoglobuline G
O₂: ossigeno
PA: pressione arteriosa
PFC: plasma fresco congelato
PLT: piastrine
POC: *point-of-care*
PT: tempo di protrombina
rFVIIa: fattore VII attivato ricombinante
RIO: recupero intraoperatorio
SI: sangue intero
UI: unità internazionale



BIBLIOGRAFIA

- 1) Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med* 2007; **356**: 2301-11.
- 2) Lefkou E, Hunt B. Haematological management of obstetric haemorrhage. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine* 2008; **18**: 265-70.
- 3) World Health Organization. *The Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage. Report of a Technical Working Group. Geneva 3-6 July 1989*. World Health Organization/Maternal and Child Health 90.7. Geneva, WHO; 1990.
- 4) El-Refaey H, Rodeck C. Post-partum haemorrhage: definitions, medical and surgical management. A time for change. *Br Med Bull* 2003; **67**: 205-17.
- 5) American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006; **105**: 198-208.
- 6) Frigo MG, Celleno D, Larciprete G, Veneziani A. Emorragia Ostetrica. In: Celleno D, Frigo MG, editors. *Anestesia, Analgesia e Terapia Intensiva in Ostetricia*, Roma: Centro d'Informazione e Stampa Universitaria; 2008. p. 319-42.
- 7) Hameed SM, Aird WC. Oxygen delivery. *Crit Care Med* 2003; **31**: S658-S67.
- 8) Siegemund M, van Bommel J, Ince C. Assessment of regional tissue oxygenation. *Int Care Med* 1999; **25**: 1044-60.
- 9) Huang YC. Monitoring oxygen delivery in the critically ill. *Chest* 2005; **128**: 554S-60S.
- 10) Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion of red blood cells. *Blood Transfus* 2009; **7**: 49-64.
- 11) Hebert PC, Hu LQ, Biro GP. Review of physiologic mechanisms in response to anemia. *Can Med Assoc J* 1997; **156** (Suppl 11): S27-40.
- 12) Hebert PC, Van der Linden P, Biro G, Hu LQ. Physiologic aspects of anemia. *Crit Care Clin* 2004; **20**: 187-212.
- 13) Ellis CG, Jagger J, Sharpe M. The microcirculation as a functional system. *Crit Care* 2005; **9**: S3-8.
- 14) Wallis JP. Nitric oxide and blood: a review. *Transfus Med* 2005; **15**: 1-11.
- 15) Madjdpour C, Spahn DR, Weiskopf RB. Anemia and perioperative red blood cell transfusion: a matter of tolerance. *Crit Care Med* 2006; **34** (5 Suppl): S102-8.
- 16) Pape A, Habler O. Alternatives to allogeneic blood transfusions. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; **21**: 221-39.
- 17) Council of Europe. *Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components. Recommendation No R (95) 15 on the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components*. 14th ed, Strasbourg, Council of Europe Press; 2008.

- 18) Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus* 2009; **7**: 132-50.
- 19) Practice guidelines for obstetrical anesthesia: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetrical Anesthesia. *Anesthesiology* 1999; **90**: 600-11.
- 20) Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009; **145**: 24-33.
- 21) Mackie J, Lawrie AS, Kitchen S, et al. A performance evaluation of commercial fibrinogen reference preparations and assays for Clauss and PT-derived fibrinogen. *Thromb Haemost* 2002; **87**: 997-1005.
- 22) 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**: 396-404.
- 23) Sehgal LR, Zebala LP, Takagi I, et al. Evaluation of oxygen extraction ratio as a physiologic transfusion trigger in coronary artery bypass graft surgery patients. *Transfusion* 2001; **41**: 591-5.
- 24) Spahn DR, Dettori N, Kocian R, Chassot PG. Transfusion in the cardiac patient. *Crit Care Clin* 2004; **20**: 269-79.
- 25) Welte M, Hable O. Die indication zur perioperativen transfusion von erythrozyten. *Anästh Intensivmed* 2005; **3**: 73-83.
- 26) Madjdpour C, Marcucci C, Tissot JD, Spahn DR. Perioperative blood transfusions. Value, risks, and guidelines. *Anaesthesist* 2005; **54**: 67-80.
- 27) German Medical Association. Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives. 4th revised edition; 2009. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/LeitCrossBloodComponents4ed.pdf>. Ultimo accesso: 25/03/2010.
- 28) Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998; **279**: 217-21.
- 29) Lieberman JA, Weiskopf RB, Kelley SD, et al. Critical oxygen delivery in conscious humans is less than 7.3 ml O₂ x kg(-1) x min(-1). *Anesthesiology* 2000; **92**: 407-13.
- 30) Ickx BE, Rigolet M, Van Der Linden PJ. Cardiovascular and metabolic response to acute normovolemic anemia. Effects of anesthesia. *Anesthesiology* 2000; **93**: 1011-6.
- 31) Weiskopf RB, Feiner J, Hopf H, et al. Heart rate increases linearly in response to acute isovolemic anemia. *Transfusion* 2003; **43**: 235-40.
- 32) Spahn DR, Leone BJ, Reves JG, Pasch T. Cardiovascular and coronary physiology of acute isovolemic hemodilution: a review of nonoxygen-carrying and oxygen-carrying solutions. *Anesth Analg* 1994; **78**: 1000-21.
- 33) Spahn DR, Zollinger A, Schlumpf RB, et al. Hemodilution tolerance in elderly patients without known cardiac disease. *Anesth Analg* 1996; **82**: 681-6.

- 34) Spahn DR, Seifert B, Pasch T, Schmid ER. Effects of chronic beta-blockade on compensatory mechanisms during acute isovolaemic haemodilution in patients with coronary artery disease. *Br J Anaesth* 1997; **78**: 381-5.
- 35) Jamnicki M, Kocian R, van der Linden P, et al. Acute normovolemic hemodilution: physiology, limitations, and clinical use. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; **17**: 747-54.
- 36) Liembruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. *Blood Transfus* 2009; **7**: 216-34.
- 37) Alderson P, Schierhout G, Roberts I, Bunn F. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; **2**: CD000567.
- 38) Roberts I, Alderson P, Bunn F, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; **4**: CD000567.
- 39) Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **4**: CD000567.
- 40) Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; **350**: 2247-56.
- 41) Bunn F, Trivedi D, Ashraf S. Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; **1**: CD001319.
- 42) Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ. A systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch Surg* 2004; **139**: 552-63.
- 43) Davidson IJ. Renal impact of fluid management with colloids: a comparative review. *Eur J Anaesthesiol* 2006; **23**: 721-38.
- 44) Egli GA, Zollinger A, Seifert B, et al. Effect of progressive haemodilution with hydroxyethyl starch, gelatin and albumin on blood coagulation. *Br J Anaesth* 1997; **78**: 684-9.
- 45) de Jonge E, Levi M. Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. *Crit Care Med* 2001; **29**: 1261-7.
- 46) Langeron O, Doelberg M, Ang ET, et al. Voluven, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5. *Anesth Analg* 2001; **92**: 855-62.
- 47) Boldt J, Haisch G, Suttner S, et al. Effects of a new modified, balanced hydroxyethyl starch preparation (Hextend) on measures of coagulation. *Br J Anaesth* 2002; **89**: 722-8.
- 48) Strauss RG, Pennell BJ, Stump DC. A randomized, blinded trial comparing the hemostatic effects of pentastarch versus hetastarch. *Transfusion* 2002; **42**: 27-36.
- 49) Hardy JF, de Moerloose P, Samama M; Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anaesth* 2006; **53** (6 Suppl): S40-58.
- 50) Kozek-Langenecker SA, Jungheinrich C, Sauermann W, Van der Linden P. The effects of hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) on blood loss and use of blood products in major surgery: a pooled analysis of randomized clinical trials. *Anesth Analg* 2008; **107**: 382-90.

 Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia	Raccomandazioni SIMTI sulla trasfusione perioperatoria Capitolo 3 - La trasfusione intraoperatoria	1ª Edizione
--	---	-------------

- 51) Searle E, Pavord A, Alfievic Z. Recombinant factor VIIa and other pro-haemostatic therapies in primary postpartum haemorrhage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; **22**: 1075-88.
- 52) Decreto del Ministro della Salute 3 marzo 2005. Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 85, 13 aprile 2005.
- 53) Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI). *Standard di Medicina Trasfusionale*. 1ª Edizione, settembre 2007. Edizioni SIMTI, Italia.
- 54) British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003; **122**: 10-23.
- 55) Patel IP, Ambinder E, Holland JF, Aldedort LM. In vitro and in vivo comparison of single-donor platelets and multiple-donor pooled platelet transfusions in leukemic patients. *Transfusion* 1978; **18**: 116-9.
- 56) Turner VS, Awker RJ, Mitchell SG, Seymour Mead AM. Paired in vitro and in vivo comparison of apheresis and recovered platelet concentrates stored for five days. *J Clin Apher* 1994; **9**: 189-94.
- 57) Heaton WA, Rebullia P, Pappalettera M, Dzik WH. A comparative analysis of different methods for routine blood component preparation. *Transfus Med Rev* 1997; **11**: 116-29.
- 58) Schiffer AC, Anderson KC, Bennet CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 1519-38.
- 59) O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al; British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004; **126**: 11-28.
- 60) Ferrari M, Zia S, Valbonesi M, et al. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. *Int J Artif Organs* 1987; **10**: 47-50.
- 61) Tobe CE, Vocolka C, Sepulveda R, et al. Infusion of autologous platelet rich plasma does not reduce blood loss and product use after coronary artery bypass. A prospective, randomized, blinded study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; **105**: 1007-14.
- 62) Ereth MH, Oliver WC Jr, Beynen FM, et al. Autologous platelet-rich plasma does not reduce transfusion of homologous blood products in patients undergoing repeat valvular surgery. *Anesthesiology* 1993; **79**: 540-7.
- 63) Wong CA, Franklin ML, Wade LD. Coagulation tests, blood loss, and transfusion requirements in platelet-rich plasmapheresed versus nonpheresed cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 1994; **78**: 29-36.
- 64) Shore-Lesserson L, Reich DL, DePerio M, Silvay G. Autologous platelet-rich plasmapheresis: risk versus benefit in repeat cardiac operations. *Anesth Analg* 1995; **81**: 229-35.

- 65) Triulzi DJ, Gilmor GD, Ness PM, et al. Efficacy of autologous fresh whole blood or platelet-rich plasma in adult cardiac surgery. *Transfusion* 1995; **35**: 627-34.
- 66) Napier JA, Bruce M, Chapman J, et al. Guidelines for autologous transfusion. II. Perioperative haemodilution and cell salvage. British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Autologous Transfusion Working Party. *Br J Anaesth* 1997; **78**: 768-71.
- 67) Rubens FD, Fergusson D, Wells PS, et al. Platelet-rich plasmapheresis in cardiac surgery: a meta-analysis of the effect on transfusion requirements. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; **116**: 641-7.
- 68) Wajon P, Gibson J, Calcroft R, et al. Intraoperative plateletpheresis and autologous platelet gel do not reduce chest tube drainage or allogeneic blood transfusion after reoperative coronary artery bypass graft. *Anesth Analg* 2001; **93**: 536-42.
- 69) Potter PS. Perioperative apheresis. *Transfusion* 2004; **44** (2 Suppl): 54S-7S.
- 70) Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg* 2007; **83** (5 Suppl): S27-86.
- 71) Wardrop CA, Holland BM, Jones JG. Consensus on red cell transfusion. *BMJ* 1995; **311**: 962-3.
- 72) Petz LD, Swisher SN, Kleinman S, et al. *Clinical Practice of Transfusion Medicine*, 3th ed, New York, NY, Churchill Livingstone; 1996.
- 73) Crosby E, Ferguson D, Hume HA, et al; Expert Working Group. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. *Can Med Assoc J* 1997; **156** (Suppl 11): S1-24.
- 74) Calder L, Hebert PC, Carter AO, Graham ID. Review of published recommendations and guidelines for the transfusions of allogeneic red blood cells and plasma. *Can Med Assoc J* 1997; **156** (Suppl 11): S1-8.
- 75) Hebert PC, Schweitzer I, Calder L, et al. Review of the clinical practice literature on allogeneic red blood cell transfusion. *Can Med Assoc J* 1997; **156** (Suppl 11): S9-26.
- 76) Simon TL, Alverson DC, AuBuchon J, et al. Practice parameter for the use of red blood cell transfusions: developed by the red blood cell administration practice guidelines development task force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1998; **122**: 130-8.
- 77) Hebert PC, Wells G, Martin, et al. Variation in red cell transfusion practice in the intensive care unit: a multicentre cohort study. *Crit Care* 1999; **3**: 57-63.
- 78) Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; **340**: 409-17.

- 79) Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion* 1999; **39**: 1070-7.
- 80) Murphy MF, Wallington TB, Kelsey P, et al; British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol* 2001; **113**: 24-31.
- 81) Clinical practice guidelines on the use of blood components (red blood cells, platelets, fresh frozen plasma, cryoprecipitate). Endorsed September 2001. National Health and Medical Research Council, Australasian Society of Blood Transfusion Inc. Disponibile all'indirizzo web: http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/_files/cp78.pdf. Ultimo accesso: 25/03/2010.
- 82) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Perioperative blood transfusion for elective surgery. A national clinical guideline; October 2001. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign54.pdf>. Ultimo accesso: 25/03/2010.
- 83) Hebert PC, Yetisir E, Martin C, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular disease? *Crit Care Med* 2001; **29**: 227-34.
- 84) Wu WC, Rathore SS, Wang Y, et al. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; **345**: 1230-6.
- 85) Miller Y, Bachowski G, Benjamin R, et al. *Practice Guidelines for Blood Transfusion. A Compilation from Recent Peer-Reviewed Literature*. 2nd ed, American National Red Cross; 2007. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.redcross.org/www-files/Documents/WorkingWiththeRedCross/practiceguidelinesforbloodtrans.pdf>. Ultimo accesso: 25/03/2010.
- 86) Hebert PC, Fergusson DA. Red blood cell transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; **288**: 1525-6.
- 87) Hill SR, Carless PA, Henry DA, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; **2**: CD002042.
- 88) Carson JL, Hill S, Carless P, et al. Transfusion triggers: a systematic review of the literature. *Transfus Med Rev* 2002; **16**: 187-99.
- 89) Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; **288**: 1499-507.
- 90) Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; **292**: 1555-62.
- 91) Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol* 2006; **135**: 634-41.
- 92) McClelland DBL. Clinical transfusion: surgery and critical illness. In: McClelland DBL, editor. *Handbook of Transfusion Medicine*, London, UK: TSO; 2007. p. 23-34.
- 93) Baele PL, Muylle L, Noens L, et al. Guidelines for the transfusion of red cells. *Acta Clin Belg* 2008; **63**: 301-12.



- 94) Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2008; **36**: 2667-74.
- 95) Briggs C, Guthrie D, Hyde K, et al; British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for point-of-care testing: haematology. *Br J Haematol* 2008; **142**: 904-15.
- 96) Practice Guidelines for blood component therapy: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 1996; **84**: 732-47.
- 97) Valeri CR, Dennis RC, Ragno G, et al. Limitations of the hematocrit level to assess the need for red blood cell transfusion in hypovolemic anemic patients. *Transfusion* 2006; **46**: 365-71.
- 98) Messmer K, Lewis DH, Sunder-Plassmann L, et al. Acute normovolemic hemodilution. Changes of central hemodynamics and microcirculatory flow in skeletal muscle. *Eur Surg Res* 1972; **4**: 55-70.
- 99) Laks H, O'Connor NE, Pilon RN, et al. Acute normovolemic hemodilution: effects on hemodynamics, oxygen transport, and lung water in anesthetized man. *Surg Forum* 1973; **24**: 201-2.
- 100) Bauer H, Pichlmaier H, Ott E, et al. Autotransfusion through acute, preoperative hemodilution: 1st clinical experiences. *Langenbecks Arch Chir* 1974; Suppl: 185-9.
- 101) Kreimeier U, Messmer K. Perioperative hemodilution. *Transfus Apher Sci* 2002; **27**: 59-72.
- 102) Shander A, Rijhwani TS. Acute normovolemic hemodilution. *Transfusion* 2004; **44** (2 Suppl): 26S-34S.
- 103) Monk TG. Acute normovolemic hemodilution. *Anesthesiology Clin N Am* 2005; **23**: 271-81.
- 104) Catling S. Blood conservation techniques in obstetrics: a UK perspective. *Int J Obstet Anesth* 2007; **16**: 241-9.
- 105) Shander A, Goodnough LT. Objectives and limitations of bloodless medical care. *Curr Opin Hematol* 2006; **13**: 462-70.
- 106) Decreto del Ministro della Sanità 1 settembre 1995. Disciplina dei rapporti tra le strutture pubbliche provviste di servizi trasfusionali e quelle pubbliche e private, accreditate e non accreditate, dotate di frigoemoteche. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 240, 13 ottobre 1995.
- 107) Goodnough LT, Monk TG, Brecher ME. Acute normovolemic hemodilution should replace the preoperative donation of autologous blood as a method of autologous-blood procurement. *Transfusion* 1998; **38**: 473-6.
- 108) Weiskopf RB. Efficacy of acute normovolemic hemodilution assessed as a function of fraction of blood volume lost. *Anesthesiology* 2001; **94**: 439-46.
- 109) Billote DB, Abdoue AG, Wixson RL. Comparison of acute normovolemic hemodilution and preoperative autologous blood donation in clinical practice. *J Clin Anesth* 2000; **12**: 31-5.

 Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia	Raccomandazioni SIMTI sulla trasfusione perioperatoria Capitolo 3 - La trasfusione intraoperatoria	1 ^a Edizione
--	---	-------------------------

- 110) Cardone D, Klein AA. Perioperative blood conservation. Eur J Anaesthesiol 2009; **26**: 722-9.
- 111) Kochamba GS, Pfeffer TA, Sintek Cf, et al. Intraoperative autotransfusion reduces blood loss after cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1996; **61**: 900-3.
- 112) Helm RE, Klemperer JD, Rosengart TK, et al. Intraoperative autologous blood donation preserves red cell mass but does not decrease postoperative bleeding. Ann Thorac Surg 1996; **62**: 1431-41.
- 113) Olsfanger D, Fredman B, Goldstein B, et al. Acute normovolaemic haemodilution decreases postoperative allogeneic blood transfusion after total knee replacement. Br J Anaesth 1997; **79**: 317-21.
- 114) Terada N, Arai Y, Matsuta Y, et al. Acute normovolemic hemodilution for radical prostatectomy: can it replace preoperative autologous blood transfusion? Int J Urol 2001; **8**: 149-52.
- 115) Matot I, Scheinin O, Jurim O, et al. Effectiveness of acute normovolaemic haemodilution to minimize allogeneic blood transfusion in major liver resections. Anesthesiology 2002; **97**: 794-800.
- 116) Wong JC, Torella F, Haynes SL, et al. Autologous versus allogeneic transfusion in aortic surgery: a multicenter randomized clinical trial. Ann Surg 2002; **235**: 145-51.
- 117) Habler O, Schwenzer K, Zimmer K, et al. Effects of standardized acute normovolemic hemodilution on intraoperative allogeneic blood transfusion in patients undergoing major maxillofacial surgery. Int J Oral Maxillofac Surg 2004; **33**: 467-75.
- 118) Bennet J, Haynes S, Torella F, et al. Acute normovolemic hemodilution in moderate blood loss surgery: a randomized controlled trial. Transfusion 2006; **46**: 1097-103.
- 119) Takayanagi A, Masumori N, Kobayashi K, et al. Acute normovolemic hemodilution for radical retropubic prostatectomy and radical cystectomy. Urology 2008; **72**: 401-5.
- 120) Imai R, Matsumura H, Uchida R, Watanabe K. Perioperative hemodilutional autologous blood transfusion in burn surgery. Int J Care Injured 2008; **39**: 57-60.
- 121) Parkin IR, Chiu GA, Schwarz PA, Hodder SC. Acute perioperative normovolaemic haemodilution in major maxillofacial surgery. Br J Oral Maxillofac Surg 2008; **46**: 387-90.
- 122) Jarnagin WR, Gonen M, Maithel SK, et al. A prospective randomized trial of acute normovolemic hemodilution compared to standard intraoperative management in patients undergoing major hepatic resection. Ann Surg 2008; **248**: 360-9.
- 123) Kahraman S, Altunkaya H, Celebioglu B, et al. The effect of acute normovolemic hemodilution on homologous blood requirements and total estimated red blood cell volume lost. Acta Anaesthesiol Scand 1997; **41**: 614-7.
- 124) Hohn L, Schweizer A, Licker M, Morel DR. Absence of beneficial effect of acute normovolemic hemodilution combined with aprotinin on allogeneic blood transfusion requirements in cardiac surgery. Anesthesiology 2002; **96**: 276-92.

- 125) Svenmarker S, Engstrom KG. The inflammatory response to recycled pericardial suction blood and the influence of cell-saving. *Scand Cardiovasc J* 2003; **37**: 158-64.
- 126) Bryson GL, Laupacis A, Wells GA. Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogeneic transfusion? A meta-analysis. *The International Study of Perioperative Transfusion. Anesth Analg* 1998; **86**: 9-15.
- 127) Gillon J, Desmond M, Thomas MJ. Acute normovolemic haemodilution. *Transfus Med* 1999; **9**: 259-64.
- 128) Segal JB, Blasco-Colmenares E, Norris EJ, Guallar E. Preoperative acute normovolemic hemodilution: a meta-analysis. *Transfusion* 2004; **44**: 632-44.
- 129) Carless P, Moxey A, O'Connell DO, Henry D. Autologous transfusion techniques: a systematic review of their efficacy. *Transfus Med* 2004; **14**: 123-44.
- 130) Zohar E, Fredman B, Ellis M, et al. A comparative study of the postoperative allogeneic blood sparing effect of tranexamic acid versus acute normovolemic hemodilution after total knee replacement. *Anesth Analg* 1999; **89**: 1382-7.
- 131) Moyes DG, Mistry BD, Conlan AA. Normovolaemic haemodilution using dextran 70 in thoracic surgery. *S Afr Med* 1985; **67**: 762-4.
- 132) Catoire P, Saada M, Liu N, et al. Effect of preoperative normovolemic hemodilution on left ventricular segmental wall motion during abdominal aortic surgery. *Anesth Analg* 1992; **75**: 654-9.
- 133) Welch M, Knight DG, Carr HM, et al. The preservation of renal function by isovolemic hemodilution during aortic operations. *J Vasc Surg* 1993; **18**: 858-66.
- 134) Davies L, Brown TJ, Haynes S, et al. Cost-effectiveness of cell salvage and alternative methods of minimizing perioperative allogeneic blood transfusion: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2006; **10**: 1-210.
- 135) Waters JH. Red blood cell recovery and reinfusion. *Anesthesiology Clin N Am* 2005; **23**: 283-94.
- 136) Topics in Transfusion Medicine. Guidelines for Autologous Blood Collection. Australasian Society of Blood Transfusion. April 2002. Disponibile all'indirizzo web: http://www.anzsb.org.au/publications/documents/2002_Vol9_2.pdf. Ultimo accesso: 25/03/2010.
- 137) Gross JB. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution. *Anesthesiology* 1983; **58**: 277-80.
- 138) Messmer K. Hemodilution. *Surg Clin North Am* 1975; **55**: 659-78.
- 139) Messmer K. Preoperative hemodilution. In: Rossi EC, Simon TL, Moss GS, editors. *Principles of Transfusion Medicine*, Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1991. p. 405-9.
- 140) American Association of Blood Banks. Intraoperative blood management. In: Waters JH, editor. *Perioperative Blood Management. A Physician's Handbook*, 1th ed, Bethesda, Maryland: AABB; 2006. p. 45-76.

- 141) American Association of Blood Banks. Autologous blood donation and transfusion. In: Brecher ME, editor. *Technical Manual*, 15th ed, Bethesda, Maryland: AABB; 2005. p. 117-38.
- 142) Clague CT, Blackshear Jr PL. A low-hemolysis blood aspirator conserves blood during surgery. *Biomed Instrum Technol* 1995; **29**: 419-24.
- 143) Gregoretti S. Suction-induced hemolysis at various vacuum pressures: implications for intraoperative blood salvage. *Transfusion* 1996; **36**: 57-60.
- 144) Sutura SP. Flow-induced trauma to blood cells. *Circ Res* 1977; **41**: 2-8.
- 145) Reeder GD. Autotransfusion theory of operation: a review of the physics and hematology. *Transfusion* 2004; **44** (12 Suppl): 35S-9S.
- 146) Waters JH, Williams B, Yazer MH, Kameneva MV. Modification of suction-induced hemolysis during cell salvage. *Anesth Analg* 2007; **104**: 684-7.
- 147) Hansen E, Pawlik M. Reasons against the retransfusion of unwashed wound blood. *Transfusion* 2004; **44** (12 Suppl): 45S-53S.
- 148) Faught C, Wells P, Ferguson D, et al. Adverse effects of methods for minimizing perioperative allogeneic transfusion: a critical review of the literature. *Transfus Med Rev* 1998; **12**: 206-25.
- 149) Huet C, Salmi LR, Fergusson D, et al. A meta analysis of the effectiveness of cell salvage to minimize perioperative allogeneic blood transfusion in cardiac and orthopedic surgery. *Anesth Analg* 1999; **89**: 861-78.
- 150) Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, et al. Cell salvage for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **4**: CD001888.
- 151) Reijngoud LW, Pattyn C, De Haan R, et al. Does intraoperative cell salvage remove cobalt and chromium from reinfused blood? *J Arthroplasty* 2009; **24**: 1125-9.
- 152) Dai B, Wang L, Djaiani G, Mazer CD. Continuous and discontinuous cell-washing autotransfusion systems. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; **18**: 210-7.
- 153) Waters JH, Lukanskiene E, Anderson M. Intraoperative blood salvage during cesarean section in a patient with beta thalassemia. *Anesth Analg* 2003; **97**: 1808-9.
- 154) Waters JH. Indications and contraindications of cell salvage. *Transfusion* 2004; **44** (12 Suppl): 40S-4S.
- 155) Gohel MS, Bulbulia RA, Slim FJ, et al. How to approach major surgery where patients refuse blood transfusion (including Jehovah's Witnesses). *Ann R Coll Surg Engl* 2005; **87**: 3-14.
- 156) Wang G, Bainbridge D, Martin J, Cheng D. The efficacy of an intraoperative cell saver during cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Anesth Analg* 2009; **109**: 320-30.
- 157) Vermeijden WJ, Hagenaars A, van Oeveren W, de Vries J. Do repeated runs of a cell saver device increase the pro-inflammatory properties of washed blood? *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; **34**: 350-3.

- 158) Lau K, Shah H, Kelleher A, Moat N. Coronary artery surgery: cardiomy suction or cell salvage? *J Cardiothorac Surg* 2007; **2**: 46.
- 159) de Haan J, Boonstra PW, Monnik SH, et al. Retransfusion of suctioned blood during cardiopulmonary bypass impairs hemostasis. *Ann Thorac Surg* 1995; **59**: 901-7.
- 160) Reents W, Babin-Ebell J, Misoph MR, et al. Influence of different autotransfusion devices on the quality of salvaged blood. *Ann Thorac Surg* 1999; **68**: 58-62.
- 161) Svenmarker S, Engstrom KG. The inflammatory response to recycled pericardial suction blood and the influence of cell-saving. *Scand Cardiovasc J* 2003; **37**: 158-64.
- 162) Rother RP, Bell L, Hilmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA* 2005; **293**: 1653-62.
- 163) Boonstra PW, van Imhoff GW, Eysman L, et al. Reduced platelet activation and improved hemostasis after controlled cardiomy suction during clinical membrane oxygenator perfusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; **89**: 900-6.
- 164) Booke M, Fobker M, Fingerhut D, et al. Fat elimination during intraoperative autotransfusion: an in vitro investigation. *Anesth Analg* 1997; **85**: 959-62.
- 165) Booke M, Van Aken H, Storm M, et al. Fat elimination from autologous blood. *Anesth Analg* 2001; **92**: 341-3.
- 166) Brooker RF, Brown WR, Moody DM, et al. Cardiomy suction: a major source of brain lipid emboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; **65**: 1651-5.
- 167) Djaiani G, Fedorko L, Borger MA, et al. Continuous-flow cell saver reduces cognitive decline in elderly patients after coronary bypass surgery. *Circulation* 2007; **116**: 1888-95.
- 168) Rubens FD, Boodhwani M, Mesana T, et al, Cardiomy investigators. The cardiomy trial: a randomized, double-blind study to assess the effect of processing of shed blood during cardiopulmonary bypass on transfusion and neurocognitive function. *Circulation* 2007; **116** (Suppl 11): 189-97.
- 169) Rosengart TK, DeBois W, O'Hara M, et al. Retrograde autologous priming for cardiopulmonary bypass: a safe and effective means of decreasing hemodilution and transfusion requirements. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; **115**: 426-39.
- 170) Shapira OM, Aldea GS, Treanor PR, et al. Reduction of allogeneic blood transfusions after open-heart operations by lowering cardiopulmonary bypass prime volume. *Ann Thorac Surg* 1998; **65**: 724-30.
- 171) Rousou JA, Engleman RM, Flack JE, et al. The 'Primeless pump': a novel technique for intraoperative blood conservation. *Cardiovasc Surg* 1999; **7**: 228-35.
- 172) Balachandran S, Cross MH, Karthikeyan S, et al. Retrograde autologous priming of the cardiopulmonary bypass circuit reduces blood transfusion after coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg* 2002; **73**: 1912-8.

- 173) Eising GP, Pfauder M, Niemeyer M, et al. Retrograde autologous priming: is it useful in elective on-pump coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2003; **75**: 23-7.
- 174) Sobieski MA, Slaughter MS, Hart DE, et al. Prospective study on cardiopulmonary bypass prime reduction and its effects on intraoperative blood product and hemoconcentrator use. *Perfusion* 2005; **20**: 31-7.
- 175) Murphy GS, Szokol JW, Nitsun M, et al. The failure of retrograde autologous priming of the cardiopulmonary bypass circuit to reduce blood use after cardiac surgical procedures. *Anesth Analg* 2004; **98**: 1201-7.
- 176) Saczkowski R, Bernier PL, Tchervenkov CI, Arellano R. Retrograde autologous priming and allogeneic blood transfusions: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; **8**: 373-6.
- 177) Sundt TM. Technology insight: randomized trials of off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; **2**: 261-8.
- 178) Wijeyesundera DN, Beattie WS, Djaiani G, et al. Off-pump coronary artery surgery for reducing mortality and morbidity: meta-analysis of randomized and observational studies. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 872-82.
- 179) Khan NE, De Souza A, Mister R, et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2004; **350**: 21-8.
- 180) van Dijk D, Nierich AP, Jansen EW, et al. Early outcome after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: results from a randomized study. *Circulation* 2001; **104**: 1761-6.
- 181) Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet* 2002; **359**: 1194-9.
- 182) Puskas JD, Williams WH, Duke PG, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: a prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; **125**: 797-808.
- 183) Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE, Novick RJ. Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2005; **102**: 188-203.
- 184) Jones RH. Intraoperative crossover: the well-kept surgical secret to apparent surgical success. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 1529-31.
- 185) Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Pre-operative autologous donation for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; **2**: CD003602.

- 186) Forgie MA, Wells PS, Laupacis A, Fergusson D. Preoperative autologous donation decreases allogeneic transfusion but increases exposure to all red blood cell transfusion: results of a meta-analysis. International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators. Arch Intern Med 1998; **158**: 610-6.
- 187) Coleman D, Stevens AJ, Dodge H, Finch C. Rate of blood regeneration after blood loss. AMA Arch Intern Med 1953; **92**: 341-9.
- 188) Hodges VM, Rainey S, Lappin TR, Maxwell AP. Pathophysiology of anemia and erythrocytosis. Crit Rev Oncol Hematol 2007; **64**: 139-58.
- 189) Erslev AJ, Caro J, Miller O, Silver R. Plasma erythropoietin in health and disease. Ann Clin Lab Sci 1980; **10**: 250-7.
- 190) Erslev AJ, Wilson J, Caro J. Erythropoietin titers in anemic, nonuremic patients. J Lab Clin Med 1987; **109**: 429-33.
- 191) Weisbach V, Corbiere C, Strasser E, et al. The variability of compensatory erythropoiesis in repeated autologous blood donation. Transfusion 2001; **41**: 179-83.
- 192) Singbartl G. Preoperative autologous blood donation - part I. Only two clinical parameters determine efficacy of the autologous predeposit. Minerva Anesthesiol 2007; **73**: 143-51.
- 193) Singbartl G, Malgorzata S, Quoss A. Preoperative autologous blood donation - part II. Adapting the predeposit concept to the physiological basics of erythropoiesis improves its efficacy. Minerva Anesthesiol 2007; **73**: 153-60.
- 194) Singbartl G, Schreiber J, Singbartl K. Preoperative autologous blood donation versus intraoperative blood salvage: intraindividual analyses and modeling of efficacy in 1103 patients. Transfusion 2009; **49**: 2374-83.
- 195) Bridgens JP, Evans CR, Dobson PM, Hamer AJ. Intraoperative red blood-cell salvage in revision hip surgery. A case-matched study. J Bone Joint Surg Am 2007; **89**: 270-5.
- 196) Tenholder M, Cushner FD. Intraoperative blood management in joint replacement surgery. Orthopedics 2004; **27** (6 Suppl); s663-8.
- 197) Tobias JD. Strategies for minimizing blood loss in orthopedic surgery. Semin Hematol 2004; **41** (1 Suppl 1): 145-56.
- 198) Bess RS, Lenke LG. Blood loss minimization and blood salvage techniques for complex spinal surgery. Neurosurg Clin N Am 2006; **17**: 227-34.
- 199) Alvarez GG, Ferguson DA, Neilipovitz DT, Hébert PC. Cell salvage does not minimize perioperative allogeneic blood transfusion in abdominal vascular surgery: a systematic review. Can J Anesth 2004; **51**: 425-31.
- 200) Goodnough LT, Monk TG, Sicard G, et al. Intraoperative salvage in patients undergoing elective abdominal aortic aneurysm repair: an analysis of cost and benefit. J Vasc Surg 1996; **24**: 213-8.
- 201) Healy CF, Doyle M, Egan B, et al. Transfusion requirement and outcomes in patients undergoing abdominal aortic surgery using intra-operative cell salvage. Ir J Med Sci 2007; **176**: 33-6.

- 202) Marković M, Davidović L, Savić N, et al. Intraoperative cell salvage versus allogeneic transfusion during abdominal aortic surgery: clinical and financial outcomes. *Vascular* 2009; **17**: 83-92.
- 203) Freischlag JA. Intraoperative blood salvage in vascular surgery – worth the effort? *Crit Care* 2004; **8** (Suppl 2): S53-6.
- 204) Takagi H, Sekino S, Kato T, et al. Intraoperative autotransfusion in abdominal aortic surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2007; **142**: 1098-101.
- 205) Spark JJ, Chetter IC, Kester RC, Scott DJ. Allogeneic versus autologous blood during abdominal aortic aneurysm surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; **14**: 482-486.
- 206) Clagett GP, Valentine RJ, Jackson MR, et al. A randomized trial of intraoperative autotransfusion during aortic surgery. *J Vasc Surg* 1999; **29**: 22-31.
- 207) Patra P, Chaillou P, Bizouarn P. Intraoperative autotransfusion for repair of unruptured aneurysms of the infrarenal abdominal aorta. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2000; **41**: 407-13.
- 208) Hughes LG, Thomas DW, Wareham K, et al. Intra-operative blood salvage in abdominal trauma: a review of 5 years' experience. *Anaesthesia* 2001; **56**: 217-20.
- 209) Bowley DM, Barker P, Boffard KD. Intraoperative blood salvage in penetrating abdominal trauma: a randomised, controlled trial. *World J Surg* 2006; **30**: 1074-80.
- 210) Kamiyoshihara M, Ibe T, Takeyoshi I. The utility of an autologous blood salvage system in emergency thoracotomy for a hemothorax after chest trauma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008; **56**: 222-5.
- 211) Yamada T, Kasamatsu H. Laparoscopic surgery with intraoperative autologous blood transfusion in patients with heavy hemoperitoneum due to ectopic pregnancy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000; **7**: 255-6.
- 212) Selo-Ojeme DO. Intraoperative blood salvage and autotransfusion in the management of ruptured ectopic pregnancy: a review. *East Afr Med J* 2001; **78**: 465-7.
- 213) Selo-Ojeme DO, Onwude JL, Onwudiegwu U. Autotransfusion for ruptured ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; **80**: 103-10.
- 214) Yamada T, Okamoto Y, Kasamatsu H, Mori H. Intraoperative autologous blood transfusion for hemoperitoneum resulting from ectopic pregnancy or ovarian bleeding during laparoscopic surgery. *JSLs* 2003; **7**: 97-100.
- 215) Takeda A, Manabe S, Mitsui T, Nakamura H. Management of patients with ectopic pregnancy with massive hemoperitoneum by laparoscopic surgery with intraoperative autologous blood transfusion. *J Minim Invasive Gynecol* 2006; **13**: 43-8.
- 216) Takeda A, Sakai K, Mitsui T, Nakamura H. Management of ruptured corpus luteum cyst of pregnancy occurring in a 15-year-old girl by laparoscopic surgery with intraoperative autologous blood transfusion. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; **20**: 97-100.



- 217) Selo-Ojeme DO, Feyi-Waboso PA. Salvage autotransfusion versus homologous blood transfusion for ruptured ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; **96**: 108-11.
- 218) Cataldi S, Bruder N, Dufour H, et al. Intraoperative autologous blood transfusion in intracranial surgery. *Neurosurgery* 1997; **40**: 765-71.
- 219) Chanda A, Smith DR, Nanda A. Autotransfusion by cell saver technique in surgery of lumbar and thoracic spinal fusion with instrumentation. *J Neurosurg* 2002; **96** (3 Suppl): 298-303.
- 220) Gause PR, Siska PA, Westrick ER, et al. Efficacy of intraoperative cell saver in decreasing postoperative blood transfusions in instrumented posterior lumbar fusion patients. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008; **33**: 571-5.
- 221) Rainaldi MP, Tazzari PL, Scagliarini G, et al. Blood salvage during caesarean section. *Br J Anaesth* 1998; **80**: 195-8.
- 222) Rebarber A, Lonser R, Jackson S, et al. The safety of intraoperative autologous blood collection and autotransfusion during cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1998; **179**: 715-20.
- 223) Allam J, Cox M, Yentis SM. Cell salvage in obstetrics. *Int J Obstet Anesth* 2008; **17**: 37-45.
- 224) Clark SL, Hankins GD, Dudley DA, et al. Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry. *Am J Obstet Gynecol* 1995; **172**: 1158-67.
- 225) Fineschi V, Gambassi R, Gherardi M, Turillazzi E. The diagnosis of amniotic fluid embolism: an immunohistochemical study for the quantification of pulmonary mast cell tryptase. *Int J Legal Med* 1998; **111**: 238-43.
- 226) Farrar SC, Gherman RB. Serum tryptase analysis in a woman with amniotic fluid embolism: a case report. *J Reprod Med* 2001; **46**: 926-8.
- 227) Gist RS, Stafford IP, Leibovitz AB, Beilin Y. Amniotic fluid embolism. *Anesth Analg* 2009; **108**: 1599-602.
- 228) Stern K, Goodman HS, Berger M. Experimental isoimmunization to hemo-antigens in man. *J Immunol* 1961; **97**: 1245-57.
- 229) Fung Kee Fung K, Eason E, Crane J, et al. Prevention of Rh alloimmunization. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; **25**: 765-73.
- 230) MacKenzie IZ, Roseman F, Findlay J, et al. The kinetics of routine antenatal prophylactic intramuscular injections of polyclonal anti-D immunoglobulin. *BJOG* 2006; **113**: 97-101.
- 231) Catling SJ, Gioels L. Cell salvage in obstetrics: the time has come. *Br J Obstet Gynaecol* 2005; **112**: 131-2.
- 232) Catling SJ, Williams S, Fielding AM. Cell salvage in obstetrics: an evaluation of the ability of cell salvage combined with leukocyte depletion filtration to remove amniotic fluid from operative blood loss at caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 1999; **8**: 79-84.

- 233) Waters JH, Biscotti C, Potter PS, Phillipson E. Amniotic fluid removal during cell salvage in the cesarean section patient. *Anesthesiology* 2000; **92**: 1531-6.
- 234) Geoghegan J, Daniels JP, Moore PAS, et al. Cell salvage at caesarean section: the need for an evidence-based approach. *BJOG* 2009; **116**: 743-7.
- 235) American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. Practice guidelines for obstetric anesthesia: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. *Anesthesiology* 2007; **106**: 843-63.
- 236) Klimberg I, Sirois R, Wajzman Z, et al. Intraoperative autotransfusion in urologic oncology. *Arch Surg* 1986; **121**: 1326-9.
- 237) Hart OJ 3rd, Klimberg IW, Wajzman Z, et al. Intraoperative autotransfusion in radical cystectomy for carcinoma of the bladder. *Surg Gynecol Obstet* 1989; **168**: 302-6.
- 238) Gray CI, Amling CL, Polston GR, et al. Intraoperative cell salvage in radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2001; **58**: 740-5.
- 239) Davis M, Sofer M, Gomez-Marin O, et al. The use of cell salvage during radical retropubic prostatectomy: does it influence cancer recurrence? *Br J Urol* 2003; **91**: 474-6.
- 240) Stoffel JT, Topjian L, Libertino JA. Analysis of peripheral blood for prostate cells after autologous transfusion given during radical prostatectomy. *BJU Int* 2005; **96**: 313-5.
- 241) Nieder AM, Carmack AJK, Sved PD, et al. Intraoperative cell salvage during radical prostatectomy is not associated with greater biochemical recurrence rate. *Urology* 2005; **65**: 730-4.
- 242) Nieder AM, Manoharan M, Yang Y, Soloway MS. Intraoperative cell salvage during radical cystectomy does not affect long-term survival. *Urology* 2007; **69**: 881-4.
- 243) MacIvor D, Nelson J, Triulzi D. Impact of intraoperative red blood cell salvage on transfusion requirements and outcomes in radical prostatectomy. *Transfusion* 2009; **49**: 1431-4.
- 244) Nagarsheth NP, Sharma T, Shander A, Awan A. Blood salvage use in gynecologic oncology. *Transfusion* 2009; **49**: 2048-53.
- 245) Zulim RA, Rocco M, Goodnight JE, et al. Intraoperative autotransfusion in hepatic resection for malignancy. *Arch Surg* 1993; **128**: 206-11.
- 246) Liang TB, Li DL, Liang L, et al. Intraoperative blood salvage during liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: efficiency of leukocyte depletion filters in the removal of tumor cells. *Transplantation* 2008; **85**: 863-9.
- 247) Perseghin P, Vigano M, Rocco G, et al. Effectiveness of leukocyte filters in reducing tumor cell contaminations after intraoperative blood salvage in lung cancer patients. *Vox Sang* 1997; **72**: 221-4.
- 248) Akchurin RS, Davidov MI, Partigulov SA, et al. Cardiopulmonary bypass and cell-saver technique in combined oncologic and cardiovascular surgery. *Artif Organs* 1997; **21**: 763-5.

- 249) Klimberg IW. Autotransfusion and blood conservation in urologic oncology. *Semin Surg Oncol* 1989; **5**: 286-92.
- 250) Weiss L. Metastatic inefficiency: causes and consequences. *Cancer Rev* 1986; **3**: 1-24.
- 251) Poli MCC, Villa LL, Colella R, Deheinzelin D. Molecular evidence of tumour cell removal from salvaged blood after irradiation and leukocyte depletion. *Transfus Med* 2004; **14**: 151-5.
- 252) Catling S, Williams S, Freitas O, et al. Use of a leucocyte filter to remove tumour cells from intra-operative cell salvage blood. *Anaesthesia* 2008; **63**: 1332-8.
- 253) Poli M, Camargo A, Villa L, et al. Intraoperative autologous blood recovery in prostate cancer surgery: in vivo validation using a tumour marker. *Vox Sang* 2008; **95**: 308-12.
- 254) Hansen E, Hofstädter F, Taeger K. Autologous blood transfusion in tumor operations. *Infusionsther Transfusionsmed* 1994; **21**: 337-48.
- 255) Hansen E, Knuechel R, Altmeyen J, Taeger K. Blood irradiation for intraoperative autotransfusion in cancer surgery: demonstration of efficient elimination of contaminating tumor cells. *Transfusion* 1999; **39**: 608-15.
- 256) Hansen E, Bechmann V, Altmeyen J. Intraoperative blood salvage with irradiation of blood in cancer surgery: answers to current queries. *Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2002; **37**: 740-4.
- 257) Hansen E, Bechmann V, Altmeyen J. Intraoperative blood salvage in cancer surgery: safe and effective? *Transfus Apher Sci* 2002; **27**: 153-7.
- 258) Sankarankutty AK, Teixeira AC, Souza FF, et al. Impact of blood salvage during liver transplantation on reduction in transfusion requirements. *Acta Cir Bras* 2006; **21** (Suppl 1): 44-7.
- 259) Phillips SD, Maguire D, Deshpande R, et al. A prospective study investigating the cost effectiveness of intraoperative blood salvage during liver transplantation. *Transplantation* 2006; **81**: 536-40.
- 260) Massicotte L, Thibeault L, Beaulieu D, et al. Evaluation of cell salvage autotransfusion utility during liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2007; **9**: 52-7.
- 261) Feltracco P, Michieletto E, Barbieri S, et al. Microbiologic contamination of intraoperative blood salvaged during liver transplantation. *Transplant Proc* 2007; **39**: 1889-91.
- 262) Sugai Y, Sugai K, Fuse A. Current status of bacterial contamination of autologous blood for transfusion. *Transfus Apher Sci* 2001; **24**: 255-9.
- 263) Waters JH, Tuohy MJ, Hobson DF, Procop D. Bacterial reduction by cell salvage washing and leukocyte depletion filtration. *Anesthesiology* 2003; **99**: 652-5.
- 264) Fong J, Gurewitsch ED, Kump L, Klein R. Clearance of fetal products and subsequent immunoreactivity of blood salvaged at cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1999; **93**: 968-72.

- 265) Potter PS, Waters JH, Burger GA, Mraovic B. Application of cell-salvage during cesarean section. *Anesthesiology* 1999; **90**: 619-21.
- 266) Williamson KR, Taswell HF. Intraoperative blood salvage: a review. *Transfusion* 1991; **31**: 662-75.
- 267) Bosly A, Muylle L, Noens L, et al. Guidelines for the transfusion of platelets. *Acta Clin Belg* 2007; **62**: 36-47.
- 268) Rebullà P. Revisitation of the clinical indications for the transfusion of platelet concentrates. *Rev Clin Exp Hematol* 2001; **5**: 288-310.
- 269) Tosetto A, Balduini CL, Cattaneo M, et al. Management of bleeding and of invasive procedures in patients with platelet disorders and/or thrombocytopenia: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Thromb Res* 2009; **124**: e13-8.
- 270) Pisciotto PT, Benson K, Hume H, et al. Prophylactic versus therapeutic platelet transfusion practices in hematology and/or oncology patients. *Transfusion* 1995; **35**: 498-502.
- 271) Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 2004; **124**: 567-76.
- 272) Hellem AJ, Borchgrevink CF, Ames SB. The role of red cells in haemostasis: the relation between haematocrit, bleeding time and platelet adhesiveness. *Br J Haematol* 1961; **7**: 42-50.
- 273) Livio M, Gotti E, Marchesi D, et al. Uraemic bleeding: role of anemia and beneficial effect of red cell transfusions. *Lancet* 1982; **2**: 1013-5.
- 274) Small M, Lowe GD, Cameron E, Forbes CD. Contribution of the haematocrit to the bleeding time. *Haemostasis* 1983; **13**: 379-84.
- 275) Fernandez F, Goudable C, Sie P, et al. Low haematocrit and prolonged bleeding time in uraemic patients: effect of red cell transfusions. *Br J Haematol* 1985; **59**: 139-48.
- 276) Escolar G, Garrido M, Mazzara R, et al. Experimental basis for the use of red cell transfusion in the management of anemic-thrombocytopenic patients. *Transfusion* 1988; **28**: 406-11.
- 277) Burns ER, Lawrence C. Bleeding time. A guide to its diagnostic and clinical utility. *Arch Pathol Lab Med* 1989; **113**: 1219-24.
- 278) Ho CH. The hemostatic effect of adequate red cell transfusion in patients with anemia and thrombocytopenia. *Transfusion* 1996; **36**: 290.
- 279) Crowley JP, Metzger JB, Valeri CR. The volume of blood shed during the bleeding time correlates with the peripheral venous hematocrit. *Am J Clin Pathol* 1997; **108**: 579-84.
- 280) Valeri CR, Cassidy G, Pivacek LE, et al. Anemia-induced increase in the bleeding time: implications for treatment of nonsurgical blood loss. *Transfusion* 2001; **41**: 977-83.

- 281) Eugster M, Reinhart WH. The influence of the hematocrit on primary haemostasis in vitro. *Thromb Haemost* 2005; **94**: 1213-8.
- 282) Webert KE, Cook RJ, Sigouin CS, et al. The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukaemia. *Haematologica* 2006; **41**: 1530-7.
- 283) Webert KE, Cook RJ, Couban S, et al. A multicenter pilot-randomized controlled trial of the feasibility of an augmented red blood cell transfusion strategy for patients treated with induction chemotherapy for acute leukemia or stem cell transplantation. *Transfusion* 2008; **48**: 81-91.
- 284) *Standards for Blood Banks and Transfusion Services*, 24th ed, Bethesda, MD: American Association of Blood Banks; 2006.
- 285) Slichter SJ, Davis K, Enright H, et al. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood* 2005; **105**: 4106-14.
- 286) Lozano M, Cid J. The clinical implication of platelet transfusions associated with ABO or Rh(D) incompatibility. *Transfus Med Rev* 2003; **17**: 57-68.
- 287) Herman JH, King KE. Apheresis platelet transfusion: does ABO matter? [editorial]. *Transfusion* 2004; **44**: 802-4.
- 288) Josephson CD, Mullis NC, Van Demark C, Hillyer CD. Significant numbers of apheresis-derived group O platelet units have "high titer" anti-A/A,B: implications for transfusion policy. *Transfusion* 2004; **44**: 805-8.
- 289) Tinmouth AT, Semple E, Shehata N, Branch DR. Platelet immunopathology and therapy: a Canadian Blood Services research and development symposium. *Transfus Med Rev* 2006; **20**: 294-314.
- 290) Daly PA, Schiffer CA, Aisner J, Wiernik PA. Platelet transfusion therapy. One hour posttransfusion increments are valuable in predicting the need for HLA-matched preparations. *JAMA* 1980; **243**: 435-8.
- 291) O'Connell B, Lee EJ, Schiffer CA. The value of 10-minute post-transfusion platelet counts. *Transfusion* 1988; **28**: 66-7.
- 292) Bishop JF, Matthews JP, McGarth K, et al. Factors influencing 20-hour increments after platelet transfusion. *Transfusion* 1991; **31**: 392-6.
- 293) Contreras M. Diagnosis and treatment of patients refractory to platelet transfusions. *Blood Rev* 1998; **12**: 215-21.
- 294) Novotny VM. Prevention and management of platelet transfusion refractoriness. *Vox Sang* 1999; **76**: 1-13.
- 295) Roback JD, Caldwell S, Carson J, et al. Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion* 2010; doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02632.x.
- 296) World Health Organisation. *The Clinical Use of Blood Handbook*. Geneva, WHO; 2005.
- 297) NIH - Consensus Conference. Fresh-frozen plasma. Indications and risks. *JAMA* 1985; **253**: 551-3.

- 298) De Backer D, Vandekerckhove B, Stanworth S, et al. Guidelines for the use of fresh frozen plasma. *Acta Clin Belg* 2008; **63**: 381-90.
- 299) British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of fresh frozen plasma. *Transfus Med* 1992; **2**: 57-63.
- 300) Guidelines for the use of fresh-frozen plasma. Medical Directors Advisory Committee, National Blood Transfusion Council. *S Afr Med J* 1998; **88**: 1344-7.
- 301) Marconi M. Italian guidelines for the appropriate use of plasma. *Tumori* 2001; **87**: S14-6.
- 302) Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Transfusion de plasma frais congelé: produits, indications, méthode général et recommandations. *Transf Clin Biol* 2002; **9**: 322-32.
- 303) Hellstern P, Muntean W, Schramm W, et al. Practical guidelines for the clinical use of plasma. *Thromb Res* 2002; **95**: 53-7.
- 304) Ortiz P, Mingo A, Lozano M, et al. Guide for transfusion of blood components. *Med Clin (Barc)* 2005; **125**: 389-96.
- 305) Gouezec H, Jegou P, Betremieux P, et al. Indications for use of labile blood products and the physiology of blood transfusion in medicine. The French Agency for the Health Safety of Health Products. *Transfus Clin Biol* 2005; **12**: 69-76.
- 306) Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al. Appraisal of the evidence for the clinical use of FFP and plasma fractions. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; **19**: 67-82.
- 307) Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. *Br J Haematol* 2008; **140**: 496-504.
- 308) Segal J, Dzik WH. Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidenced-based review. *Transfusion* 2005; **45**: 1413-25.
- 309) Dzik WH. The NHLBI Clinical Trials Network in transfusion medicine and hemostasis: an overview. *J Clin Apher* 2006; **21**: 57-9.
- 310) Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomised controlled trials. *Br J Haematol* 2004; **126**: 139-52.
- 311) Gajic O, Dzik WH, Toy P. Fresh frozen plasma and platelet transfusion for non bleeding patients in the intensive care unit: benefit or harm? *Crit Care Med* 2006; **34** (Suppl 5): S170-3.
- 312) Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006; **46**: 1279-85.
- 313) Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, et al. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol* 2004; **125**: 69-73.

- 314) Santagostino E, Mancuso EM, Morfini M, et al. Solvent/detergent plasma for prevention of bleeding in recessively inherited coagulation disorders: dosing, pharmacokinetics and clinical efficacy. *Haematologica* 2006; **91**: 634-9.
- 315) Holland LL, Brooks JP. Toward rational fresh frozen plasma transfusion. *Am J Clin Pathol* 2006; **126**: 133-9.
- 316) Callum JL, Karkouti K, Lin Y. Cryoprecipitate: the current state of knowledge. *Transfus Med Rev* 2009; **23**: 177-88.
- 317) Ciavarella D, Reed RL, Counts RB, et al. Clotting factor levels and the risk of diffuse microvascular bleeding in the massively transfused patient. *Br J Haematol* 1987; **67**: 365-8.
- 318) Lundberg GD. Practice parameter for the use of fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets: Fresh-Frozen Plasma, Cryoprecipitate, and Platelets Administration Practice Guidelines Development Task Force of the College of American Pathologists. *JAMA* 1994; **271**: 777-81.
- 319) Ketchum L, Hess JR, Hiippala S. Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelet transfusion in trauma. *J Trauma* 2006; **60** (6 Suppl): S51-8.
- 320) Droubatchevskaia N, Wong MP, Chipperfield KM, et al. Guidelines for cryoprecipitate transfusion. *BC Med J* 2007; **49**: 441-5.
- 321) Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, et al. Evidence based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nat Clin Pract* 2007; **3**: 138-52.
- 322) Mannucci PM, Federici AB, Sirchia G. Hemostasis testing during massive blood replacement: a study of 172 cases. *Vox Sang* 1982; **42**: 113-23.
- 323) Hewson JR, Neame PB, Kumar N, et al. Coagulopathy related to dilution and hypotension during massive transfusion. *Crit Care Med* 1985; **13**: 387-91.
- 324) Phillips TF, Soulier G, Wilson RF. Outcome of massive transfusion exceeding two blood volumes in trauma and emergency surgery. *J Trauma* 1987; **27**: 903-10.
- 325) Faringer PD, Mullins RJ, Johnson RL, et al. Blood component supplementation during massive transfusion of AS-1 red cells in trauma patients. *J Trauma* 1993; **34**: 481-5.
- 326) Cinat ME, Wallace WC, Nastanski F, et al. Improved survival following massive transfusion in patients who have undergone trauma. *Arch Surg* 1999; **134**: 964-8.
- 327) Singbartl K, Innerhofer P, Radvan J, et al. Hemostasis and hemodilution: a quantitative mathematical guide for clinical practice. *Anesth Analg* 2003; **96**: 929-35.
- 328) Hirshberg A, Dugas M, Banez EI, et al. Minimizing dilutional coagulopathy in exsanguinating hemorrhage: a computer simulation. *J Trauma* 2003; **54**: 454-63.
- 329) French CJ, Bellomo R, Angus P. Cryoprecipitate for the correction of coagulopathy associated with liver disease. *Anaesth Intensive Care* 2003; **31**: 357-61.
- 330) Ho AM, Karmakar MK, Dion PW. Are we giving enough coagulation factors during major trauma resuscitation? *Am J Surg* 2005; **190**: 479-84.

- 331) Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, et al. The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. *J Trauma* 2008; **64** (2 Suppl): S79-85.
- 332) Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, et al. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth* 2008; **101**: 769-73.
- 333) Fenger-Eriksen C, Anke-Muller E, Hestop J, et al. Thromboelastographic whole blood clot formation after ex vivo addition of plasma substitutes: improvements of the induced coagulopathy with fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth* 2005; **94**: 324-9.
- 334) Fries D, Krismer A, Klinger A, et al. Effect of fibrinogen on reversal of dilutional coagulopathy: a porcine model. *Br J Anaesth* 2005; **95**: 171-7.
- 335) Heindl B, Delorenzo C, Spannagl M. High dose fibrinogen administration for acute therapy of coagulopathy during massive perioperative transfusion. *Anaesthesist* 2005; **55**: 787-90.
- 336) Fries D, Haas T, Klingler A, et al. Efficacy of fibrinogen and prothrombin complex concentrate used to reverse dilutional coagulopathy – a porcine model. *Br J Anaesth* 2006; **97**: 460-7.
- 337) Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, et al; Task Force for Advanced Bleeding Care in Trauma: management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Crit Care* 2007; **11**: R17.
- 338) Danés AF, Cuenca LG, Bueno SR, et al. Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding. *Vox Sang* 2008; **94**: 221-6.
- 339) Weinkove R, Rangarajan S. Fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogaemic states. *Transfus Med* 2008; **18**: 151-7.
- 340) Huissoud C, Carrabin N, Audibert F, et al. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thromboelastometry. *BJOG* 2009; **116**: 1097-102.
- 341) Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, et al. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *Br J Anaesth* 2009; **102**: 785-92.
- 342) Lak M, Keihani M, Elahi F, et al. Bleeding and thrombosis in 55 patients with inherited afibrinogaemia. *Br J Haematol* 1999; **107**: 204-206.
- 343) Kreuz W, Meili E, Peter-Salonen K, et al. Efficacy and tolerability of a pasteurised human fibrinogen concentrate in patients with congenital fibrinogen deficiency. *Transfus Apher Sci* 2005; **32**: 247-53.
- 344) Liumbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the use of antithrombin concentrates and prothrombin complex concentrates. *Blood Transfus* 2009; **7**: 325-34.
- 345) Hathaway WE, Goodnight SH Jr. *Malattie dell'Emostasi e Trombosi*, Milano, Italia, McGraw-Hill Companies Italia; 1994.

- 346) Afshari A, Wetterslev J, Brok J, Møller AM. Antithrombin III for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; **3**: CD005370.
- 347) Afshari A, Wetterslev J, Brok J, Møller A. Antithrombin III in critically ill patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2007; **335**: 1248-51.
- 348) Martinowitz U, Saltz R. Fibrin sealant. *Curr Opin Hematol* 1996; **3**: 395-402.
- 349) Valbonesi M. Fibrin glues of human origin. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; **19**: 191-203.
- 350) Radosevich M, Goubran HI, Burnouf T. Fibrin sealant: scientific rationale, production methods, properties, and current clinical use. *Vox Sang* 1997; **72**: 133-43.
- 351) Sierra DH. Fibrin sealant adhesive systems: a review of their chemistry, material properties and clinical application. *J Biomater Appl* 1993; **7**: 309-52.
- 352) Mankad PS, Codispoti M. The role of fibrin sealants in hemostasis. *Am J Surg* 2001; **182** (2 Suppl): 21S-8S.
- 353) Carless PA, Anthony DM, Henry DA. Systematic review of the use of fibrin sealant to minimize perioperative allogeneic blood transfusion. *Br J Surg* 2002; **89**: 695-703.
- 354) Carless PA, Henry DA, Anthony DM. Fibrin sealant for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; **2**: CD004171.
- 355) Figueras J, Llado L, Miro M, et al. Application of fibrin glue sealant after hepatectomy does not seem justified. Results of a randomized study in 300 patients. *Ann Surg* 2007; **245**: 536-42.
- 356) Berrevoet F, de Hemptinne B. Use of hemostatic agents during liver resection. *Dig Surg* 2007; **24**: 288-93.
- 357) Birmingham B. TEE diagnosis of mechanical AVR dysfunction associated with biological glue. *Anesth Analg* 2001; **93**: 1627-8.
- 358) Bingley JA, Gardner MA, Stafford EG, et al. Late complications of tissue glues in aortic surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; **69**: 1764-8.
- 359) Kazui T, Washiyama N, Bashar AH, et al. Role of biologic glue repair of proximal aortic dissection in the development of early and midterm redissection of the aortic root. *Ann Thorac Surg* 2001; **72**: 509-14.
- 360) Gringeri A. Linee guida per la diagnosi ed il trattamento di pazienti con inibitori dei fattori plasmatici della coagulazione. Associazione Italiana dei Centri Emofilia, 2004. Disponibile all'indirizzo web: http://www.aiceonline.it/documenti/LineeGuida/AICE_guida_inib_2004_finale.pdf. Ultimo accesso: 25/03/2010.
- 361) Hay CR, Brown S, Collins PW, et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Br J Haematol* 2006; **133**: 591-605.
- 362) Santagostino E. Linee guida per la terapia sostitutiva dell'emofilia e dei difetti ereditari della coagulazione. Associazione Italiana dei Centri Emofilia, 2003. Disponibile all'indirizzo web: http://www.aiceonline.it/documenti/LineeGuida/ITALIA_Coagulopatie.pdf. Ultimo accesso: 25/03/2010.

- 363) Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, et al. The rare coagulation disorders: review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004; **10**: 593-628.
- 364) Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Mannucci PM. Introduction. Rare bleeding disorders: general aspects of clinical features, diagnosis, and management. *Semin Thromb Hemost* 2009; **35**: 349-55.
- 365) Ranucci M, Isgrò G, Soro G, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII in major surgical procedures. *Arch Surg* 2008; **143**: 296-304.
- 366) Vincent JL, Rossaint R, Riou B, et al. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding: a European perspective. *Crit Care* 2006; **10**: R120.
- 367) Shander A, Goodnough LT, Ratko T, et al. Consensus recommendations for the off-label use of recombinant human factor VIIa (NovoSeven) therapy. *Pharma Ther* 2005; **30**: 644-58.
- 368) Welsh A, McLintock C, Gatt S, et al. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; **48**: 12-6.
- 369) Stanworth SJ, Birchall J, Doree CJ, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **2**: CD005011.
- 370) European Medicines Agency. NovoSeven. European Public Assessment Report. Procedural steps taken and scientific information after the authorization. Changes made after 01/02/2004. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Novoseven/072995en8b.pdf>. Ultimo accesso: 25/03/2010.
- 371) European Medicines Agency. NovoSeven. Allegato I. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Novoseven/emea-combined-h74it.pdf>. Ultimo accesso: 25/03/2010.
- 372) Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, et al; BART Investigators. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2319-31.
- 373) Henry D, Carless P, Fergusson D, Laupacis A. The safety of aprotinin and lysine-derived antifibrinolytic drugs in cardiac surgery: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; **180**: 183-93.
- 374) Takagi H, Manabe H, Kawai N, et al. Aprotinin increases mortality as compared with tranexamic acid in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized head-to-head trials. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; **9**: 98-101.
- 375) Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **4**: CD001886.
- 376) Hiippala S, Strid L, Wennerstrand M, et al. Tranexamic acid (Cyklokapron) reduces perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 1995; **74**: 534-7.



- 377) Hiippala ST, Strid LJ, Wennerstrand MI, et al. Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1997; **84**: 839-44.
- 378) Benoni G, Fredin H. Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty: a prospective, randomised, double blind study of 86 patients. *J Bone Joint Surg Br* 1996; **78**: 434-40.
- 379) Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, et al. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? *Anesthesiology* 2006; **105**: 1034-46.
- 380) Levy JH. Pharmacologic methods to reduce perioperative bleeding. *Transfusion* 2008; **48** (1 Suppl): 31S-8S.
- 381) Kagoma YK, Crowther MA, Douketis J, et al. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: a systematic review of randomized trials. *Thromb Res* 2009; **123**: 687-96.
- 382) Kang Y, Lewis JH, Navalgund A, et al. Epsilon-aminocaproic acid for treatment of fibrinolysis during liver transplantation. *Anesthesiology* 1987; **66**: 766-73.
- 383) Boylan JF, Klinck JR, Sandler AN, et al. Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology* 1996; **85**: 1043-8.
- 384) Dalmau A, Sabaté A, Acosta F, et al. Tranexamic acid reduces red cell transfusion better than epsilon-aminocaproic acid or placebo in liver transplantation. *Anesth Analg* 2000; **91**: 29-34.
- 385) Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, et al. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2007; **7**: 185-94.
- 386) Helm RE, Rosengart TK, Gomez M, et al. Comprehensive multimodality blood conservation: 100 consecutive CABG operations without transfusion. *Ann Thorac Surg* 1998; **65**: 125-36.
- 387) Reger TB, Roditski D. Bloodless medicine and surgery for patients having cardiac surgery. *Crit Care Nurse* 2001; **21**: 35-44.
- 388) Martyn V, Farmer SL, Wren MN, et al. The theory and practice of bloodless surgery. *Transfus Apher Sci* 2002; **27**: 29-43.
- 389) Keating EM, Meding JB. Perioperative blood management practices in elective orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg* 2002; **10**: 393-400.
- 390) Shander A. Surgery without blood. *Crit Care Med* 2003; **31** (Suppl): S708-14.
- 391) Majeski J. Advances in general and vascular surgical care of Jehovah's Witnesses. *Int Surg* 2000; **85**: 257-65.
- 392) Heaton N. Advances and methods in liver surgery: haemostasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; **17** (Suppl 1): S3-S12.
- 393) Degoute CS. Controlled hypotension: a guide to drug choice. *Drugs* 2007; **67**: 1053-76.

- 394) Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Theodoraki K, et al. The role of central venous pressure and type of vascular control in blood loss during major liver resections. *Am J Surg* 2004; **187**: 398-402.
- 395) Iserson KV, Huestis DW. Blood warming: current applications and techniques. *Transfusion* 1991; **31**: 558-71.
- 396) Schmied H, Kurz A, Sessler DI, et al. Mild intraoperative hypothermia increases blood loss and allogeneic transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet* 1996; **347**: 289-292.
- 397) Schmied H, Schiferer A, Sessler DI, Meznik C. The effects of red-cell scavenging, hemodilution, and active warming on allogeneic blood requirement in patients undergoing hip or knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1998; **86**: 387-391.
- 398) Winkler M, Akça O, Birkenberg B et al. Aggressive warming reduces blood loss during hip arthroplasty. *Anesth Analg* 2000; **91**: 978-84.
- 399) Kurz A. Thermal care in the perioperative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008; **22**: 39-62.
- 400) Reynolds L, Beckmann J, Kurz A. Perioperative complications of hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008; **22**: 645-57.
- 401) Ohtsuka N, Yamakage M, Chen X, et al. Evaluation of four techniques of warming intravenous fluids. *J Anesth* 2002; **16**: 145-9.
- 402) Satoh J, Yamakage M, Wasaki SI, Namiki A. Performance of three systems for warming intravenous fluids at different flow rates. *Anaesth Intensive Care* 2006; **34**: 46-50.



CAPITOLO 4

LA GESTIONE DEL PAZIENTE CHIRURGICO NELLA FASE POSTOPERATORIA

EZIOLOGIA E PREVENZIONE DELL'ANEMIA

Prevalenza dell'anemia

Diversi studi hanno documentato l'elevata prevalenza di anemia ed il frequente ricorso alla trasfusione di sangue ed emocomponenti allogenici nel periodo postoperatorio¹⁻⁵.

In uno studio prospettico osservazionale multicentrico condotto in Europa nel 1999 su 3.534 pazienti ricoverati presso le unità di terapia intensiva [*ABC (Anemia and Blood Transfusion in Critical Care) study*]⁶, il livello medio di Hb all'ingresso era di 113 ± 23 g/L e il 29% dei pazienti presentava un'Hb < a 100 g/L. Il tasso di trasfusione durante la degenza era pari al 37%, più elevato nei pazienti ricoverati per emergenze chirurgiche (57,5%) rispetto a quelli ricoverati per trauma (48%), chirurgia elettiva (42,1%), cause mediche (32%)⁶.

Simili i risultati di un analogo studio (*CRIT study*) condotto negli USA nel 2000 su 4.892 pazienti: livello medio di Hb all'ingresso di 110 ± 24 g/L, tasso globale di trasfusione del 44%⁷.

Un ampio studio multicentrico scozzese del 2003 ha evidenziato che al momento della dimissione dalle unità di terapia intensiva poco meno del 90% dei pazienti risultavano anemici (Hb < 130 g/L nei maschi e < 115 g/L nelle femmine) ed il 50% circa aveva una concentrazione di Hb < 100 g/L⁸.

L'impatto dell'anemia nel paziente durante il periodo postoperatorio e il suo trattamento ottimale non sono stati chiaramente definiti e non esistono "soglie trasfusionali" universalmente accettate. Probabilmente, in questi pazienti, molte trasfusioni sono effettuate sulla base di scelte arbitrarie, piuttosto che su reali necessità cliniche⁹.

Eziologia dell'anemia

L'anemia nella fase postoperatoria può essere imputabile a diversi fattori: perdite ematiche acute o croniche, ridotta eritropoiesi, ridotta sopravvivenza eritrocitaria (tabella I)^{10,11}.

Tabella I - Possibili cause di anemia nel periodo postoperatorio, correlate all'intervento

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Perdite ematiche acute o croniche <ul style="list-style-type: none"> - Sanguinamento chirurgico e post-chirurgico - Ripetuti prelievi ematici - Sanguinamento gastrointestinale |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ridotta eritropoiesi <ul style="list-style-type: none"> - Ridotta produzione di eritropoietina - Resistenza all'azione dell'eritropoietina - Ridotta utilizzabilità del ferro |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ridotta sopravvivenza eritrocitaria |

Il sanguinamento chirurgico gioca un ruolo rilevante ed è in relazione alla tipologia di intervento. L'*ABC study* dimostra che i livelli medi di Hb all'ingresso nelle unità di terapia intensiva sono inferiori nei pazienti sottoposti a chirurgia d'urgenza (108 g/L), rispetto a quelli sottoposti a chirurgia elettiva (110 g/L), ai traumatizzati (115 g/L), o a quelli affetti da patologie mediche (119 g/L). Le perdite postoperatorie possono essere significative, soprattutto nell'ambito della chirurgia cardiovascolare ed ortopedica^{6,12-16}.

I ripetuti prelievi ematici per l'esecuzione degli esami di laboratorio rappresentano una rilevante causa di anemizzazione. Si stima che, in assenza di misure specifiche, la perdita ematica media giornaliera per paziente sia intorno ai 40 mL e che fino al 30% delle trasfusioni effettuate presso le unità di terapia intensiva sia imputabile a tale causa^{1,6,10,11,17,18}.

Il sanguinamento gastrointestinale, secondario a *stress-related mucosal disease* (SRMD), è un'altra possibile causa di anemizzazione, anche se il suo contributo è probabilmente sovrastimato. Si tratta di una condizione sostenuta da meccanismi multifattoriali e non completamente conosciuti, che si manifesta nello 0,2-6% dei pazienti ricoverati presso le unità di terapia intensiva. Fattori di rischio specifici sono rappresentati da insufficienza respiratoria con necessità di ventilazione assistita, coagulopatia, insufficienza renale acuta, insufficienza epatica acuta, sepsi, storia di sanguinamento gastrointestinale, somministrazione di corticosteroidi ad alte dosi^{2,19-22}.

Le alterazioni della coagulazione quali piastrinopenia, piastrinopatia, deficit dei fattori della coagulazione, iperfibrinolisi, sono presenti in molti pazienti critici nel periodo postoperatorio e possono aggravare le perdite ematiche acute e croniche^{11,23}.

Una ridotta eritropoiesi nei pazienti critici è stata segnalata da differenti studi e può essere sostenuta da diversi fattori collegati allo stato flogistico. Elevate concentrazioni di citochine infiammatorie come *tumor necrosis factor-α* (TNF-α), *interleuchina-1* (IL-1) e *interleuchina-6* (IL-6), sono spesso presenti nei pazienti con sepsi e nei traumatizzati e possono determinare una ridotta produzione di EPO o inibire l'eritropoiesi anche in presenza di normali concentrazioni di questo ormone in circolo^{10,11,24-29}.

La risposta infiammatoria della fase acuta può inoltre alterare il metabolismo del ferro e comprometterne l'ottimale utilizzo da parte del midollo osseo, con eritropoiesi non adeguata al grado di anemia^{10,11,30-32}.

Una ridotta sopravvivenza eritrocitaria può contribuire all'anemia che si verifica nel postoperatorio in alcuni pazienti critici. Nella cardiocirurgia l'impiego del BCP o la sostituzione valvolare può comportare un grado variabile di emolisi. Alcune procedure, specialmente quelle che comportano danno tissutale, inducono stress ossidativi con liberazione di radicali in grado di compromettere l'integrità della membrana eritrocitaria. Nei pazienti critici con SIRS o con sepsi si può verificare una prematura distruzione dei GR a causa dell'attivazione del complemento. In tutte le altre situazioni non vi è alcuna evidenza di una riduzione della sopravvivenza eritrocitaria^{10,11,33-34}.

Prevenzione dell'anemia

L'espansione del volume plasmatico, secondaria alla somministrazione di liquidi, può simulare lo stato anemico e, nell'ambito della valutazione dei parametri clinici e biologici del paziente, va pertanto da questo differenziata (*Grado di raccomandazione: 1C+*)¹⁰.

Allo scopo di prevenire l'anemia e ridurre il ricorso alla trasfusione di emocomponenti allogenici, possono essere messe in atto le strategie elencate nella tabella II^{10,35-37}.

Tabella II - Misure per ridurre il ricorso alla trasfusione di sangue

-
- Monitoraggio costante del paziente critico
 - Profilassi del sanguinamento gastrointestinale
 - Contenimento delle perdite ematiche iatrogene
 - Ottimizzazione della cessione di ossigeno ai tessuti
 - Contenimento del consumo di ossigeno da parte dei tessuti
 - Ottimizzazione dell'eritropoiesi
-

Il monitoraggio costante del paziente critico consente di prevenire il sanguinamento e di trattare gli episodi emorragici. La prima misura consiste nell'identificare e correggere prontamente eventuali disordini della coagulazione. L'emorragia deve essere trattata rapidamente, prima che siano eccessivamente ridotte le riserve fisiologiche del paziente. In presenza di sanguinamento localizzato, vanno attuate opportune manovre chirurgiche (*Grado di raccomandazione: 2C*); l'embolizzazione sotto guida angiografica può rappresentare un'utile strategia³⁵⁻³⁷.

Nel caso di sanguinamento incontrollato può essere instaurata una lieve o moderata ipotensione attraverso un'adeguata restrizione dei liquidi infusi; la pressione arteriosa deve essere strettamente controllata e riportata ai valori normali non appena il sanguinamento si sia interrotto (*Grado di raccomandazione: 2C*)³⁵⁻³⁷.

Quando il sanguinamento è generalizzato o il sito di sanguinamento non è raggiungibile, va preso in considerazione il ricorso ad agenti emostatici quali l'ACT (*Grado di raccomandazione: 2C+*)³⁸⁻⁴².

La profilassi del sanguinamento gastrointestinale mediante antiacidi, sucralfato, antagonisti dei recettori H_2 , inibitori di pompa, è giustificata nei pazienti a più alto rischio, in particolare per quelli sottoposti a ventilazione meccanica per più di 48 ore e per quelli con alterazioni della coagulazione; non vi è allo stato attuale evidenza a favore di un uso routinario di tali farmaci in tutti i pazienti nel periodo postoperatorio (*Grado di raccomandazione: 1C+*)⁴³⁻⁴⁸.

Il contenimento delle perdite ematiche iatrogene va perseguito attraverso l'esecuzione dei soli esami di laboratorio essenziali, il prelievo del quantitativo di sangue strettamente necessario, l'esecuzione di esami multipli sul singolo prelievo, l'utilizzo di dispositivi che riducano al minimo le perdite ematiche non necessarie e l'implementazione di specifiche linee guida (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{2,9,49-52}.

L'ottimizzazione della cessione di ossigeno ai tessuti può essere favorita attraverso il mantenimento di una gittata cardiaca adeguata e l'utilizzo dell'ossigenoterapia. Il contenimento del consumo di ossigeno da parte dei tessuti può essere ottenuto, quando richiesto, con l'impiego di analgesici, sedativi, miorilassanti, ventilazione meccanica; una lieve o moderata ipotermia può talora essere appropriata, in assenza di alterazioni della coagulazione (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{36,53}.

L'ottimizzazione dell'eritropoiesi può essere perseguita attraverso l'impiego del ferro e dell'EPO. Pochi studi hanno valutato l'utilizzo del ferro non associato all'EPO nel periodo postoperatorio. Complessivamente il beneficio risulta modesto; sulla base di studi osservazionali il ferro ev risulta in grado di ridurre il fabbisogno trasfusionale nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica, ma non in quelli sottoposti a chirurgia cardiovascolare^{54,55}.

Numerosi studi invece hanno valutato l'utilizzo del ferro in combinazione con l'EPO. In uno studio randomizzato su 1.303 pazienti, l'EPO (40.000 UI per via sottocutanea alla settimana, per tre somministrazioni consecutive) in associazione al ferro (150 mg di ferro elementare al giorno, per via orale o parenterale), ha comportato una significativa riduzione del fabbisogno trasfusionale, senza esporre i pazienti a rischio di reazioni avverse severe, quali complicazioni tromboemboliche, allergie, aplasia pura della serie rossa. Tali risultati sono stati confermati da numerosi studi successivi^{10,11,24,29,56-61}.

Nonostante sia chiaramente dimostrato che l'EPO può ridurre il fabbisogno trasfusionale nei pazienti critici, rimane da dimostrare che ciò abbia un impatto favorevole in termini di beneficio clinico, in particolare riduzione della mortalità, della morbidità, della durata del ricovero, e in termini di riduzione dei costi. Di conseguenza l'EPO può essere utilizzata nei soggetti che rifiutano la trasfusione o in pazienti selezionati, come quelli con complessi problemi immunoematologici, con insufficienza renale o anemia cronica, eventualmente abbinata a terapia marziale per via orale o parenterale (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{29,56-61}. Tuttavia, attualmente, la prescrizione di EPO α , β e zeta è a carico del SSN se utilizzata come trattamento per incrementare la quantità di sangue autologo nell'ambito di programmi di predonazione, con le limitazioni previste in scheda tecnica; per il trattamento dell'anemia nei pazienti con insufficienza renale cronica oltre all'EPO α , β e zeta è prescrivibile anche la darbepoetina α . Sono necessari invece ulteriori studi per valutare l'utilità del suo impiego routinario in tutti i pazienti nel periodo postoperatorio.

TERAPIA TRASFUSIONALE

Il supporto trasfusionale postoperatorio è volto alla correzione dell'anemia e al trattamento della coagulopatia secondaria, attraverso l'utilizzo dei seguenti emocomponenti: EC allogeneiche, SI o emocomponenti autologhi, CP e PFC⁶²⁻⁶⁶.

Emocomponenti utilizzabili

Gli emocomponenti disponibili sono elencati in appendice. Orientativamente, nell'adulto, un'unità di EC aumenta l'Hb di 10 g/L e l'Htc di circa il 3%; nei pazienti pediatrici la trasfusione di 5 mL/kg comporta un incremento dell'Hb di circa 10 g/dL. In caso di rese trasfusionali inferiori alle attese, occorre valutare la presenza di eventuali condizioni detrimenti quali perdita, sequestro o distruzione di GR^{66,67}.

Il sangue autologo consiste in unità di SI o di EC ottenuti mediante DPSA, EAN, RIO o recupero postoperatorio (RPO).

I CP possono essere ottenuti da una donazione di SI o mediante aferesi. La dose iniziale da trasfondere può essere calcolata utilizzando apposite formule ed il monitoraggio dell'efficacia trasfusionale è fondamentale come guida per eventuali successive trasfusioni piastriniche^{66,68}.

Il PFC può essere ottenuto da unità di SI o raccolto mediante aferesi. La dose terapeutica iniziale raccomandata di PFC è di 10-15 mL/kg di peso corporeo. Le somministrazioni successive dipendono dal monitoraggio della situazione clinica e dei parametri laboratoristici^{66,68}.

Pratica trasfusionale

I meccanismi fisiopatologici che sottendono l'indicazione trasfusionale, nonché i parametri clinici, strumentali e laboratoristici, sono descritti nel capitolo relativo alla trasfusione intraoperatoria. Anche nel periodo postoperatorio, l'indicazione e il grado di urgenza della trasfusione di GR devono basarsi su una completa valutazione delle condizioni cliniche (tabella III), sulla valutazione dinamica dei parametri ematologici (Hb ed Htc) e dei parametri laboratoristici e strumentali indicativi di inadeguata perfusione ed ossigenazione degli organi vitali (tabella IV)^{62,66,67,69-80}.

Tabella III - Parametri clinici da valutare ai fini della trasfusione

▪ Età	▪ Funzionalità cardiaca
▪ Segni e sintomi di anemia	▪ Funzionalità polmonare
▪ Rapidità della perdita ematica	▪ Cardiopatia ischemica
▪ Entità della perdita ematica	▪ Trattamenti farmacologici

Tabella IV - Parametri clinico-strumentali indicativi di ipossia nel paziente anemico normovolemico nel periodo postoperatorio⁸³

Sintomi cardiopolmonari

- Tachicardia
- Ipotensione
- Ipotensione acuta di origine non nota
- Dispnea

Segni elettrocardiografici tipici di ischemia

- Comparsa di sopra- o sotto-slivellamento del tratto ST
- Comparsa di aritmie
- Comparsa di un'alterata contrattilità localizzata del miocardio

Indici globali di insufficiente cessione di O₂ valutabili mediante metodiche invasive

- Aumento dell'estrazione globale di O₂ superiore al 50%
- Riduzione dell'estrazione di O₂ superiore al 10% del valore iniziale
- Riduzione della saturazione di O₂ venosa mista sotto il 50%
- Riduzione della pO₂ venosa mista periferica al di sotto di 32 mmHg
- Riduzione della saturazione venosa centrale di O₂ al di sotto del 60%
- Acidosi lattica (lattati > 2 mmol/L + acidosi)

Trasfusione di emazie concentrate o sangue intero autologo

In presenza di anemia acuta la principale strategia terapeutica consiste nella prevenzione o correzione dello *shock* ipovolemico mediante l'infusione di cristalloidi/colloidi in quantità sufficiente a mantenere adeguato il flusso ematico e la pressione sanguigna.

Le caratteristiche delle soluzioni cristalloidi e colloidi da impiegare e le modalità del loro utilizzo sono descritte nel capitolo relativo alla trasfusione intraoperatoria (*Grado di raccomandazione: 1A*)^{66,67}.

La decisione di trasfondere EC o SI dipende dall'entità della perdita ematica, dalla concentrazione di Hb e dalle condizioni cliniche del paziente (tabella V e VI).

Una perdita di volume ematico inferiore al 15%, generalmente non produce sintomatologia e non necessita di trasfusione, se non è preesistente anemia (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{36-38,62,66,67,75,81-90}.

Quando la perdita è compresa tra il 15 e il 30% si ha una tachicardia compensatoria e la trasfusione di EC può essere indicata solo in presenza di anemia preesistente o di concomitante patologia cardio-polmonare (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{36-38,62,66,67,75,81-90}.

Perdite ematiche superiori al 30% possono causare *shock* e, quando si supera il 40%, lo *shock* diviene severo. La probabilità di dovere utilizzare la terapia trasfusionale con EC aumenta notevolmente per perdite del 30-40%, anche se, in soggetti precedentemente sani, può essere sufficiente il solo ripristino della volemia (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{36-38,62,66,67,75,81-90}.

La trasfusione diviene un provvedimento salvavita per perdite superiori al 40% (tabella V) (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{36-38,62,66,67,75,81-90}.

Valori di Hb inferiori a 60 g/L rendono quasi sempre necessaria la terapia trasfusionale. Nel paziente stabilizzato, con valori compresi fra 60 e 100 g/L è necessaria la valutazione dello stato clinico e, per valori superiori a 100 g/L, è rarissima la necessità di trasfusione (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{36-38,62,66,67,75,81-92}.

Va ricordato, inoltre, che i pazienti con emorragia acuta possono presentare valori di Htc normali, o addirittura elevati, finché il volume plasmatico non viene ripristinato; in questa condizione diviene quindi estremamente importante la valutazione clinica del paziente (tabella VI) (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{36-38,62,66,67,75,81-92}.

Tabella V - Criteri decisionali per la trasfusione nell'anemia acuta postoperatoria: riduzione della volemia

Classe di emorragia	Riduzione volemia %	Perdita ematica (mL)*	Indicazione alla trasfusione di EC	GdR
Classe I	< 15 %	< 750	Non necessaria, se non è preesistente anemia	1C+
Classe II	15-30 %	750-1.500	Non necessaria, se non è preesistente anemia e/o malattia cardiopolmonare	1C+
Classe III	30-40 %	1.500-2.000	Probabilmente necessaria	1C+
Classe IV	> 40 %	> 2.000	Necessaria	1C+

Legenda:

EC: emazie concentrate

GdR: grado di raccomandazione

*: in persona adulta di peso corporeo di 70 kg e con volemia di 5.000 mL

Nei pazienti anemici che non presentano perdite emorragiche in atto possono essere utilizzati i criteri riportati nella tabella VI. Numerosi studi hanno dimostrato che in tali pazienti non vi sono significative variazioni nella mortalità a 30 giorni applicando una terapia trasfusionale restrittiva *versus* una terapia trasfusionale liberale (valori decisionali di Hb tra 70-80 g/L rispetto a valori di Hb intorno a 100 g/L). Vi sono evidenze che un regime trasfusionale restrittivo non comporta un significativo incremento della mortalità, della morbidità cardiaca, o della durata dell'ospedalizzazione. Una possibile eccezione riguarda il paziente con sottostante patologia cardiovascolare (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{6,91-100}.

Tabella VI - Criteri decisionali per la trasfusione nell'anemia acuta postoperatoria⁸³

Valori Hb	Presenza di fattori di rischio/meccanismi di compenso	TT con EC	GdR
≤ 60 g/L	La TT è quasi sempre necessaria*	SI*	1C+
60-80 g/L	Assenza di fattori di rischio/meccanismi di compenso adeguati	NO	1C+
	Presenza di fattori di rischio (per esempio: malattia coronarica, insufficienza cardiaca, patologia cerebrovascolare/meccanismi di compenso limitati)	SI	1C+
	Presenza di sintomatologia indicativa di ipossia (<i>trigger</i> trasfusionali fisiologici: tachicardia, ipotensione, segni elettrocardiografici di ischemia, acidosi lattica, ecc.)	SI	1C+
80-100 g/L	Presenza di sintomatologia indicativa di ipossia (<i>trigger</i> trasfusionali fisiologici: tachicardia, ipotensione, segni elettrocardiografici di ischemia, acidosi lattica, ecc.)	SI	2C
> 100 g/L	La necessità di TT è rarissima**	NO**	1A

Note:

- La valutazione dell'Hb non garantisce una misura adeguata della capacità di cedere O₂ ai tessuti.
- In presenza di ipovolemia l'Htc non riflette la perdita ematica.
- La presenza di fattori di rischio individuali può rendere necessari *trigger* trasfusionali diversi da quelli indicati.

Legenda:

EC: emazie concentrate

GdR: grado di raccomandazione

TT: terapia trasfusionale

*: valori di Hb inferiori a 60 g/L possono essere tollerati purché la valutazione del singolo paziente consenta di escludere fattori di rischio e inadeguati meccanismi di compenso

**: è necessaria la valutazione del singolo paziente per stabilire se la terapia trasfusionale è indicata per innalzare i valori di Hb sopra 100 g/L

Trasfusione di concentrati piastrinici e plasma fresco congelato

La decisione di trasfondere CP deve basarsi non esclusivamente su un basso conteggio piastrinico, ma anche sulla valutazione clinica del paziente (in particolare presenza di temperatura corporea > 38,5 °C, disordini plasmatici della coagulazione, emorragie recenti, deficit neurologici) (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{36,38,62,68,83,86,89,90,101-104}.

Nel paziente chirurgico che nel postoperatorio ha normale funzionalità piastrinica la trasfusione di CP è raramente indicata se la conta piastrinica è superiore a 100 x 10⁹/L, mentre appare necessaria quando la conta è inferiore a 50 x 10⁹/L in presenza di sanguinamento eccessivo (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{36,38,62,68,83,86,89,90,101-104}.

Nel caso di valori intermedi (conta piastrinica tra 50 e 100 x 10⁹/L) la trasfusione deve essere presa in considerazione in situazioni specifiche quali: disfunzione piastrinica, elevato rischio emorragico, rischio di sanguinamento in sedi critiche quali occhio e tessuto cerebrale (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{36,38,62,68,83,86,89,90,101-104}.

Nel caso di deficit funzionali piastrinici congeniti o acquisiti (es. farmaci antiaggreganti, BPC) le trasfusioni piastriniche sono indicate, indipendentemente dalla conta, in presenza di emorragia perioperatoria non correlabile a cause chirurgiche o ad altre coagulopatie (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{36,38,62,68,83,86,89,90,101-104}. Nella CID acuta, in presenza di emorragia importante e piastrinopenia, può essere indicato mantenere la conta piastrinica intorno a 50 x 10⁹/L (*Grado di raccomandazione: 2C*)¹⁰⁵.

Nei pazienti con CID, in assenza di sanguinamento, la trasfusione profilattica di CP è riservata ai casi nei quali la piastrinopenia e la stratificazione del rischio emorragico depongono per un'elevata probabilità di sanguinamento (*Grado di raccomandazione: 2C*)¹⁰⁵.

Quando la piastrinopenia è dovuta ad un'aumentata distruzione piastrinica (piastrinopenia eparino-indotta, piastrinopenia autoimmune, porpora trombotica trombocitopenica) la trasfusione profilattica di piastrine è inefficace e raramente indicata (*Grado di raccomandazione: 2C*)^{36,38,62,68,83,86,89,90,101-103}.

Nei pazienti anemici e piastrinopenici (conta piastrinica ≤ 20.000/μL), senza emorragia in atto, un incremento dell'Htc intorno al 30% può ridurre il rischio emorragico (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{68,102,106-118}.

Si raccomanda di controllare la conta piastrinica prima, dopo 1 ora e dopo 20-24 ore dalla trasfusione di CP, calcolando il *corrected count increment* (CCI) (*Grado di raccomandazione: 1C+*)⁶⁸.

La trasfusione di PFC è indicata per la correzione di deficit fattoriali congeniti della coagulazione, per i quali non esista concentrato specifico, o di deficit fattoriali multipli acquisiti della coagulazione (epatopatia acuta o cronica), quando PT o aPTT, espressi come *ratio*, siano > 1,5, in presenza di sanguinamento non correlabile a cause chirurgiche, sanguinamento microvascolare in pazienti sottoposti a trasfusione massiva, CID acuta e sanguinamento in atto, in associazione alla correzione della causa scatenante (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{36,38,62,66,68,83,86,89,90,105,119-130}.

Nel caso in cui PT e aPTT non possono essere ottenuti in tempi ragionevoli, la trasfusione di PFC può comunque essere attuata nel tentativo di arrestare il sanguinamento microvascolare da coagulopatia (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{36,38,62,66,68,83,86,89,90,119-131}.

Si raccomanda una dose terapeutica iniziale di PFC pari a 10-15 mL/kg di peso corporeo e il monitoraggio della situazione clinica e dei parametri laboratoristici, che possono giustificare la somministrazione di dosi superiori (fino a 30 mL/kg) di PFC (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{68,105,129}.

Si raccomanda di non utilizzare il PFC per la correzione di deficit congeniti o acquisiti di fattori della coagulazione non accompagnati da emorragia, né per la correzione di disturbi emostatici nelle epatopatie acute o croniche non compensate in senso emorragico (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{36,38,62,66,68,83,86,89,90,119-131}.

AUTOTRASFUSIONE MEDIANTE RECUPERO POSTOPERATORIO

Razionale del recupero postoperatorio

La trasfusione di EC allogeniche rappresenta una misura senza dubbio efficace, ma può esporre i pazienti al rischio, seppur limitato, di reazioni avverse, che includono la trasmissione di malattie infettive e la potenziale immunodepressione, con conseguente aumento della possibilità di infezioni postoperatorie¹³²⁻¹³⁷.

L'autotrasfusione mediante RPO rappresenta, in linea teorica, un metodo semplice ed economico per ridurre il ricorso al sangue allogenico; la sua utilità negli interventi di chirurgia elettiva, in particolare in ambito ortopedico e cardiocirurgico, è stata riportata in numerosi studi, la maggior parte dei quali, tuttavia, relativi a numeri limitati di pazienti. Controindicazioni assolute all'impiego di tale procedura sono rappresentate dalla contaminazione batterica del campo chirurgico e dalla presenza di disordini ematologici che favoriscono la lisi dei globuli rossi, quali talassemia ed anemia falciforme (*Grado di raccomandazione: 1C+*)¹³⁸.

Dispositivi per il recupero postoperatorio

L'RPO consiste nel raccogliere in un apposito contenitore il sangue che il paziente perde attraverso i drenaggi chirurgici e successivamente reinfonderlo al paziente stesso. Tale procedura può avvalersi di due sistemi: "non wash" e "wash".

Con il "sistema non wash" il sangue viene trasferito dal contenitore collegato ai drenaggi, al set di infusione, e viene reinfuso senza essere sottoposto ad ulteriori trattamenti. E' previsto un sistema a doppia filtrazione integrata con un primo filtro di 100-200 μ per la fibrina e i macroaggregati ed un secondo filtro di 40 μ per i microaggregati. Non è necessario l'impiego di anticoagulanti in quanto tale sangue è privo di fibrinogeno. Tale sistema prevede l'impiego di mezzi semplici, economici e facili da utilizzare.

Nel "sistema wash" è previsto l'utilizzo di specifiche apparecchiature che effettuano la centrifugazione del sangue raccolto, l'eliminazione del surnatante, il lavaggio degli eritrociti e la loro risospensione in soluzioni saline. Tale sistema è maggiormente dispendioso e richiede un accurato *training* del personale dedicato¹³⁹.

Caratteristiche del sangue raccolto nel periodo postoperatorio

Il sangue raccolto mediante RPO non è del tutto identico al sangue venoso, in quanto è diluito e può contenere particelle lipidiche, frammenti ossei, Hb libera e una serie sostanze contaminanti bioattive quali fattori della coagulazione attivati, prodotti di degradazione della fibrina, mediatori dell'infiammazione (tabella VII); tali sostanze possono essere responsabili di numerose reazioni avverse.

Il sangue "non lavato" ha un Htc compreso tra il 20-30% ed ha livelli di Hb, eritrociti, piastrine e leucociti inferiori rispetto al sangue venoso. Ciò dipende dall'emodiluizione, dalla filtrazione e da un certo grado di emolisi, come testimoniato dall'aumento dell'Hb libera e dei detriti cellulari. Si ritiene che l'Hb

libera possa essere responsabile di danno renale; gli stromi eritrocitari inoltre possono svolgere un'azione procoagulante e indurre la CID. Gli eritrociti indenni non sembrano presentare evidenti anomalie morfologiche o funzionali e conservano un normale metabolismo energetico e una normale vitalità¹³⁹⁻¹⁴². In seguito all'attivazione della coagulazione e della fibrinolisi il sangue "non lavato" è caratterizzato dalla presenza di fattori della coagulazione attivati, di prodotti di degradazione del fibrinogeno e dalla carenza di FV, FVIII, AT, fibrinogeno, proteina C e plasminogeno. La sua reinfusione può portare ad alterazioni della coagulazione sia in senso trombotico che emorragico^{139,140,142-144}. Nel sangue "non lavato" sono presenti inoltre elevati livelli di sostanze bioattive contaminanti quali citochine e anafilotossine derivanti dalla degranolazione di piastrine e leucociti, e dall'attivazione del complemento e della cascata infiammatoria. Tali sostanze possono causare effetti indesiderati quali febbre, tachicardia, ipotensione, alterazioni dello stato immunitario o reazioni avverse severe legate a danno del microcircolo, quali ARDS, SIRS, *multiorgan failure* (MOF)^{139,140,142,145-150}.

Tabella VII - Caratteristiche del sangue raccolto mediante recupero postoperatorio¹⁵⁰

• **Parametri ematologici e biochimici**

- GR↓, Hb↓, Htc↓, Hbl↑, LDH↑, K⁺↑
- GB↓, PLT↓
- GR: MCV→, 2,3-DPG→, ATP↑

• **Sostanze bioattive contaminanti**

- Attivazione della coagulazione: FXIIa↑, FXIIIa↑, FV↓, FVIII↓, AT↓, FG↓↓
- Attivazione della fibrinolisi: FDP↑, D-dimero↑, tPA↑
- Degranulazione piastrinica: serotonina↑, istamina↑, PAI-1↑, TxA₂↑, TxB₂↑↑, PF4↑
- Degranulazione leucocitaria: IL-1α↑, IL-6↑↑, IL-8↑, TNF-α↑, elastasi↑, EPX↑, MPX↑, PGE₂↑, ECP↑, PGI₂↑, leucotrieni↑
- Attivazione del complemento: C1↓, C3↓, C5↓, C3a↑, C5a↑
- Attivazione dell'infiammazione: radicali liberi, endoteline, fosfolipasi A₂, microaggregati

Legenda:

2,3-DPG: 2,3-difosfoglicerato
 AT: antitrombina
 ATP: adenosina trifosfato
 C1, C3, C5: componenti 1, 3 e 5 del complemento
 C3a, C5a: componenti 3 e 5 del complemento attivati
 ECP: proteina cationica degli eosinofili
 EPX: proteina X degli eosinofili
 FDP: prodotti di degradazione del fibrinogeno
 FG: fibrinogeno
 FV: fattore V
 FVIII: fattore VIII
 FXIIa: fattore XII attivato
 FXIIIa: fattore XIII attivato
 GB: globuli bianchi
 GR: globuli rossi
 Hb: emoglobina
 Hbl: emoglobina libera
 Htc: ematocrito

IL-1α: interleuchina 1 α
 IL-6: interleuchina 6
 IL-8: interleuchina 8
 K⁺: ione potassio
 LDH: lattato deidrogenasi
 MCV: volume globulare medio
 MPX: mieloperossidasi
 PAI-1: inibitore di tipo 1 dell'attivatore del plasminogeno
 PF4: fattore piastrinico 4
 PGE₂: prostaglandina E₂
 PGI₂: prostaglandina I₂
 PLT: piastrine
 TNF-α: *tumor necrosis factor α*
 tPA: attivatore tissutale del plasminogeno
 TxA₂: trombossano A₂
 TxB₂: trombossano B₂
 ↑: aumento; ↓: diminuzione; →: invariato

La presenza delle sostanze contaminanti sopra elencate è stata dimostrata non solo nel sangue "*non lavato*" raccolto mediante RPO, ma anche nel paziente che riceve tale sangue. Sono state inoltre riportate numerose segnalazioni di complicazioni severe e talora fatali. La sicurezza del sangue "*non lavato*" rimane ancora oggetto di discussione, nonostante la maggior parte dei numerosi studi effettuati, abbia riportato un numero limitato di complicazioni severe^{36,150}.

Allo scopo di migliorare la qualità del sangue "*non lavato*" e ridurre il rischio di potenziali reazioni avverse, sono stati suggeriti i seguenti provvedimenti: limitazione del periodo di raccolta (per un massimo di 6 ore dalla conclusione dell'intervento), limitazione della quantità di sangue reinfuso (volume totale reinfuso inferiore a 1.000 mL), sedimentazione del prodotto per un periodo di 20 minuti successivi alla raccolta, con l'eliminazione del surnatante^{12,36,90,139,151}.

Il sangue "*non lavato*" rappresenta tuttavia un prodotto di qualità molto variabile, generalmente scadente e non conforme agli standard della moderna medicina trasfusionale; il suo utilizzo nell'ambito dell'RPO non è da considerarsi sufficientemente sicuro ed efficace e non appare vantaggioso dal punto di vista economico (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{36,150}.

Nel caso del sistema *wash* il sangue viene sottoposto a centrifugazione con rimozione del 95-99% del surnatante, lavaggio degli eritrociti e loro risospensione in soluzione fisiologica. Il sangue "*lavato*" è un concentrato di eritrociti normalmente funzionanti e vitali, privi delle sostanze bioattive contaminanti. Tale prodotto risulta conforme agli standard di medicina trasfusionale, appare efficace, non espone il ricevente al rischio di reazioni avverse e, se utilizzato in presenza di perdite rilevanti, risulta vantaggioso dal punto di vista economico (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{145,148,152-165}.

Efficacia del recupero postoperatorio nella chirurgia ortopedica e cardiovascolare

A partire dagli anni '90 sono stati pubblicati numerosi studi relativi all'RPO in pazienti sottoposti a chirurgia elettiva in ambito ortopedico e cardiovascolare; la maggioranza di questi studi sono di tipo retrospettivo, mentre gli studi randomizzati sono poco numerosi, si riferiscono in genere a numeri limitati di pazienti e presentano una notevole eterogeneità dei risultati (tabella VIII e IX)¹⁶⁶⁻²⁰⁶.

Una meta-analisi della *Cochrane* del 2006 ha analizzato i risultati degli studi randomizzati ed è pervenuta alla conclusione che l'uso dell'RPO riduce la percentuale di pazienti che necessitano della trasfusione di sangue allogenico e la quantità di sangue allogenico trasfuso¹³⁸. L'efficacia della procedura è maggiore nella chirurgia ortopedica rispetto alla cardiocirurgia, con una riduzione media del rischio di esposizione al sangue allogenico del 58% e del 23%, rispettivamente.

Nella chirurgia ortopedica vi è poca differenza tra l'impiego del sangue "*lavato*" o "*non lavato*", mentre nella cardiocirurgia l'impiego del sangue "*non lavato*" appare solo marginalmente efficace.

L'utilizzo dell'RPO non sembra comportare un significativo incremento delle complicazioni postoperatorie severe (trombosi, infezioni, insufficienza renale, infarto miocardico, necessità di reintervento per sanguinamento), un prolungamento della degenza, o un incremento della mortalità. Gli autori tuttavia

sottolineano i limiti degli studi esaminati (scarsa numerosità dei campioni ed elevata eterogeneità dei risultati) ed auspicano l'esecuzione di ampi studi controllati, metodologicamente rigorosi¹³⁸.

Sulla base di considerazioni legate ad efficacia, sicurezza e costi, la pratica dell'RPO appare giustificata nella chirurgia ortopedica maggiore (artroprotesi dell'anca, del ginocchio, interventi sulla colonna vertebrale) mentre non sembra utile nella cardiocirurgia e nella chirurgia vascolare, se non in casi selezionati (ad esempio nei pazienti che rifiutano la trasfusione o che hanno complessi problemi immunoematologici) (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{36,138}.

Si raccomanda comunque di privilegiare l'uso del sangue "lavato" sia in ambito ortopedico che negli eventuali ulteriori ambiti di utilizzo (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{145,148,152-165}.

In caso di utilizzo di sistemi "non wash" si raccomanda tuttavia di determinare la concentrazione dell'Hb libera prima di reinfondere il sangue "non lavato", allo scopo di verificare che il grado di emolisi sia inferiore allo 0,8% della massa dei GR contenuti nel prodotto trasfuso al paziente (*Grado di raccomandazione: 1C+*)⁶³⁻⁶⁷.

Si suggerisce di utilizzare la formula di seguito riportata per calcolare la percentuale di emolisi del sangue ottenuto da RPO (*Grado di raccomandazione: 2C+*)²⁰⁷⁻²¹⁰:

$$\text{emolisi (\%)} = \frac{(100 - \text{Htc}_{\text{RPO}}) \times \text{Hb}_{\text{RPO libera}}}{\text{Hb}_{\text{RPO totale}}}$$

Legenda:

Htc_{RPO}: Htc del sangue ottenuto da RPO

Hb_{RPO libera}: Hb libera nel sovranatante o nel mezzo di sospensione dei GR

Hb_{RPO totale}: Hb totale della sospensione di GR da RPO

La procedura dell'RPO va comunque riservata agli interventi che comportino la perdita nella fase postoperatoria di un volume superiore al 10% del volume ematico totale (*Grado di raccomandazione: 1C+*)^{36,138}.

Va infine sottolineato che l'efficacia dell'RPO appare maggiore in quei pazienti che hanno valori preoperatori di Hb compresi tra 120-150 g/L (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{36,138}; scarso appare il beneficio nel caso di valori di Hb > 150 g/L, ove la probabilità di trasfusione di sangue allogenico è bassa, e nel caso di valori di Hb < 120 g/L, dove l'RPO appare efficace solo se utilizzato in combinazione con altre misure atte a prevenire o trattare l'anemia postoperatoria.

Inoltre, nella pratica clinica quotidiana, l'RPO mantiene livelli di efficacia e sicurezza adeguati e paragonabili a quelli riportati negli studi clinici, solo in presenza di un continuo *training* del personale addetto all'esecuzione delle procedure (*Grado di raccomandazione: 2C+*)^{36,138,161-165}.

Tabella VIII - Caratteristiche degli studi randomizzati controllati: chirurgia ortopedica

Autori	Anno	Tipo di intervento	N° di pazienti arruolati	Tipo di sangue trasfuso
Lorentz et al ¹⁶⁶	1991	anca	64	lavato
Slagis et al ¹⁶⁷	1991	anca/ginocchio	109	lavato
Menges et al ¹⁶⁸	1992	anca	42	lavato
Koopman et al ¹⁶⁹	1993	anca/colonna	60	lavato
Mah et al ¹⁷⁰	1995	ginocchio	99	lavato
Rollo et al ¹⁷¹	1995	anca	73	lavato
Eckback et al ¹⁷²	1995	anca	45	lavato
Shenolikar et al ¹⁷³	1997	ginocchio	100	lavato
Thomas et al ¹⁷⁴	2001	ginocchio	231	lavato
Clark et al ¹⁷⁵	2006	anca/ginocchio	398	lavato
Majowski et al ¹⁷⁶	1991	ginocchio	40	non lavato
Gannon et al ¹⁷⁷	1991	ginocchio	239	non lavato
Heddle et al ¹⁷⁸	1992	ginocchio	81	non lavato
Mauerhan et al ¹⁷⁹	1993	ginocchio/anca	111	non lavato
Healy et al ¹⁸⁰	1994	anca/ginocchio/colonna	128	non lavato
Riou et al ¹⁸¹	1994	colonna	50	non lavato
Rosencher et al ¹⁸²	1994	ginocchio	30	non lavato
Simpson et al ¹⁸³	1994	ginocchio/anca	24	non lavato
Ayers et al ¹⁸⁴	1995	anca	232	non lavato
Rollo et al ¹⁸⁵	1995	anca	78	non lavato
Newman et al ¹⁸⁶	1997	ginocchio	70	non lavato
Adalberth et al ¹⁸⁷	1998	ginocchio	90	non lavato

Tabella IX - Caratteristiche degli studi randomizzati controllati: cardiocirurgia

Autori	Anno	Tipo di intervento	N° di pazienti arruolati	Tipo di sangue trasfuso
Thurer et al ¹⁸⁸	1979	CABG	113	non lavato
Dietrich et al ¹⁸⁹	1989	CABG	100	non lavato
Page et al ¹⁹⁰	1989	CABG e valvole	100	non lavato
Eng et al ¹⁹¹	1990	CABG	40	non lavato
Shirvani ¹⁹²	1991	CABG	42	non lavato
Lepore et al ¹⁹³	1992	CABG e valvole	135	lavato
Schonberger ¹⁹⁴	1993	CABG	40	non lavato
Laub et al ¹⁹⁵	1993	CABG	50	non lavato
Ward et al ¹⁹⁶	1993	CABG e valvole	35	non lavato
Axford et al ¹⁹⁷	1994	CABG e valvole	32	non lavato
Bouboulis et al ¹⁹⁸	1994	CABG	75	non lavato
Fragrito et al ¹⁹⁹	1995	CABG	82	non lavato
Schmidt et al ²⁰⁰	1996	CABG	120	non lavato
Unsworth-White et al ²⁰¹	1996	CABG	105	lavato
Zhao et al ²⁰²	1996	CABG e valvole	42	non lavato
Dalrymple-Hay et al ²⁰³	1999	CABG e valvole	112	lavato
Martin et al ²⁰⁴	2000	CABG e valvole	198	non lavato
Naumenko et al ²⁰⁵	2003	CABG	66	lavato
Zhao et al ²⁰⁶	2003	CABG	60	non lavato

Legenda:

CABG: *coronary artery bypass grafting*

Tabella X - Riepilogo delle raccomandazioni formulate per la terapia trasfusionale nel periodo postoperatorio

RACCOMANDAZIONE	GdR
EZIOLOGIA E PREVENZIONE DELL'ANEMIA	
Prevenzione dell'anemia	
Nell'ambito della valutazione dei parametri clinici e biologici del paziente, si raccomanda di porre particolare attenzione all'eventuale espansione del volume plasmatico, secondaria alla somministrazione di liquidi, che può simulare lo stato anemico.	1C+
Si suggerisce di monitorare il paziente critico in maniera costante e di trattare prontamente, con opportune manovre chirurgiche, eventuali cause di sanguinamento localizzato.	2C
In presenza di sanguinamento incontrollato, si suggerisce di instaurare prontamente un'ipotensione controllata lieve o moderata, mediante un'adeguata restrizione dei liquidi infusi, e di normalizzare i valori pressori non appena il sanguinamento sia interrotto.	2C
Quando il sanguinamento è generalizzato o il sito di sanguinamento non è raggiungibile, si suggerisce di prendere in considerazione il ricorso ad agenti emostatici quali l'ACT.	2C+
Si raccomanda la profilassi del sanguinamento gastrointestinale nei pazienti a più alto rischio, in particolare in quelli sottoposti a ventilazione meccanica per più di 48 ore e quelli con alterazioni della coagulazione.	1C+
Si suggerisce di contenere le perdite ematiche iatrogene mediante l'esecuzione dei soli esami di laboratorio essenziali, il prelievo del quantitativo di sangue strettamente necessario, l'esecuzione di esami multipli sul singolo prelievo, l'utilizzo di dispositivi che riducano al minimo le perdite ematiche non necessarie, nonché l'implementazione di specifiche linee guida.	2C+
Si suggerisce l'attuazione di misure idonee ad ottimizzare la cessione di ossigeno da parte del sangue e contenere il consumo di ossigeno da parte dei tessuti.	2C
Si suggerisce l'utilizzo dell'EPO, eventualmente abbinata a terapia marziale per via orale o parenterale, per i soggetti che rifiutano la trasfusione o per pazienti selezionati, come quelli con complessi problemi immunoematologici, con insufficienza renale o anemia cronica.	2C+

segue

TERAPIA TRASFUSIONALE

Trasfusione di emazie concentrate o sangue intero autologo

In presenza di anemia acuta si **raccomanda** di impiegare le soluzioni di cristalloidi e i colloidi non proteici come trattamento di prima scelta, utilizzando l'albumina al 5% come seconda scelta, quando le soluzioni cristalloidi e i colloidi non proteici siano stati già impiegati a dosaggi massimali, senza avere ottenuto una risposta clinica adeguata, e laddove i colloidi non proteici siano controindicati. 1A

Se non è preesistente anemia, si **raccomanda** di non ricorrere alla terapia trasfusionale per perdite di volume ematico inferiori al 15%. 1C+

Quando la perdita è compresa tra il 15 e il 30% si **raccomanda** di ricorrere alla terapia trasfusionale con EC solo in presenza di anemia pre-esistente o di concomitante patologia cardio-polmonare. 1C+

Si **raccomanda** di ricorrere alla terapia trasfusionale con EC per perdite ematiche del 30-40%, anche se, in soggetti precedentemente sani, può essere sufficiente il solo ripristino della volemia. 1C+

Si **raccomanda** di ricorrere alla trasfusione di EC come provvedimento salvavita per perdite ematiche superiori al 40%. 1C+

Nei pazienti con valori di Hb inferiori a 60 g/dL si **raccomanda** di ricorrere alla terapia trasfusionale con EC, salvo circostanze particolari. 1C+

Nel paziente stabilizzato, con valori di Hb fra 60 e 100 g/dL, si **raccomanda** di basare la decisione sulla terapia trasfusionale anche sulla valutazione clinica del paziente. 1C+

Si **raccomanda** di non ricorrere alla terapia trasfusionale con EC per valori di Hb superiori a 100 g/L, salvo circostanze eccezionali. 1A

Nei pazienti con emorragia acuta, i quali possono presentare valori di Htc e Hb normali, o addirittura elevati, finché il volume plasmatico non viene ripristinato, si **suggerisce** di basare la decisione trasfusionale anche sulla valutazione clinica del paziente. 2C+

Si **raccomanda** di considerare quali possibili eccezioni all'adozione di regimi trasfusionali restrittivi (valori decisionali di Hb tra 70-80 g/L) i pazienti con sottostante patologia cardiovascolare. 1C+

Trasfusione di concentrati piastrinici e plasma fresco congelato

Si **suggerisce** di basare la decisione di trasfondere CP non esclusivamente su un basso conteggio piastrinico, ma anche sulla valutazione clinica del paziente, tenendo conto in particolare della presenza di febbre, disordini plasmatici della coagulazione, emorragie recenti, deficit neurologici. 2C

Nel paziente chirurgico che nel postoperatorio ha normale funzionalità piastrinica si **suggerisce** di non ricorrere alla trasfusione di CP se la conta è $> 100 \times 10^9/L$, salvo circostanze particolari. 2C

segue

Nel paziente chirurgico che nel postoperatorio ha sanguinamento in atto, si suggerisce la trasfusione di CP se la conta è $< 50 \times 10^9/L$.	2C
Nel paziente chirurgico che nel postoperatorio ha una conta piastrinica compresa tra 50 e $100 \times 10^9/L$, si suggerisce di prendere in considerazione la trasfusione di CP in situazioni specifiche quali: disfunzione piastrinica, elevato rischio emorragico, rischio di sanguinamento in sedi critiche quali occhio e tessuto cerebrale.	2C
Nel caso di deficit funzionali piastrinici congeniti o acquisiti (es. farmaci antiaggreganti, <i>bypass</i> cardiopolmonare) si suggerisce di ricorrere alla trasfusione di CP, indipendentemente dalla conta, in presenza di emorragia perioperatoria non correlabile a cause chirurgiche o ad altre coagulopatie.	2C
Nella CID acuta, in presenza di emorragia importante e piastrinopenia si suggerisce di mantenere la conta piastrinica intorno alle $50 \times 10^9/L$.	2C
Nei pazienti con CID, in assenza di sanguinamento, si suggerisce di riservare la trasfusione profilattica di CP ai casi nei quali la piastrinopenia e la stratificazione del rischio emorragico depongono per un'elevata probabilità di sanguinamento.	2C
Quando la piastrinopenia è dovuta ad un'aumentata distruzione piastrinica (piastrinopenia eparino-indotta, piastrinopenia autoimmune, porpora trombotica trombocitopenica) si suggerisce di non ricorrere alla trasfusione profilattica di piastrine, in quanto inefficace e raramente indicata.	2C
Nei pazienti anemici e piastrinopenici (conta piastrinica $\leq 20.000/\mu L$), senza emorragia in atto, si raccomanda un incremento dell'Htc intorno al 30% per ridurre il rischio emorragico.	1C+
Si raccomanda di controllare la conta piastrinica prima, dopo 1 ora e dopo 20-24 ore dalla trasfusione di CP, calcolando il <i>corrected count increment</i> .	1C+
Si raccomanda la terapia con PFC per il trattamento dei deficit di singoli fattori della coagulazione, in assenza di concentrati specifici (per esempio, deficit di fattore V), quando PT o aPTT, espressi come <i>ratio</i> , siano $> 1,5$, in presenza di sanguinamento in atto.	1C+
Si raccomanda la terapia con PFC in presenza di deficit fattoriali multipli acquisiti e sanguinamento in atto, quando PT o APTT, espressi come <i>ratio</i> , siano $> 1,5$.	1C+
Nei pazienti sottoposti a trasfusione massiva, se PT e aPTT non possono essere ottenuti in tempi ragionevoli, si raccomanda la terapia con PFC per arrestare il sanguinamento microvascolare da coagulopatia.	1C+
Si raccomanda la terapia con PFC in presenza di CID acuta e sanguinamento in atto, quando PT o aPTT, espressi come <i>ratio</i> , siano $> 1,5$, in associazione alla correzione della causa scatenante.	1C+
In presenza di sanguinamento microvascolare da coagulopatia, se PT e aPTT non sono ottenibili in tempi ragionevoli, si raccomanda comunque la trasfusione di PFC per arrestare il sanguinamento stesso.	1C+

segue

Si **raccomanda** una dose terapeutica iniziale di PFC pari a 10-15 mL/kg di peso corporeo. 1C+

Si **raccomanda** di monitorare la situazione clinica e i parametri laboratoristici, che possono giustificare la somministrazione di dosi superiori (fino a 30 mL/kg) di PFC. 1C+

Si **raccomanda** di non utilizzare il PFC per la correzione di deficit congeniti o acquisiti di fattori della coagulazione non accompagnati da emorragia, né per la correzione di disturbi emostatici nelle epatopatie acute o croniche non scompenstate in senso emorragico. 1C+

AUTOTRASFUSIONE MEDIANTE RECUPERO POSTOPERATORIO

Razionale del recupero postoperatorio

Si **raccomanda** di non utilizzare procedure di RPO in presenza di contaminazione batterica del campo chirurgico o di disordini ematologici che possano favorire la lisi dei globuli rossi. 1C+

Caratteristiche del sangue raccolto nel periodo postoperatorio

Si **raccomanda** di non utilizzare procedure di RPO che non prevedano il lavaggio del sangue autologo raccolto prima della sua reinfusione, in quanto il prodotto reinfuso è di qualità molto variabile, generalmente scadente, non conforme agli standard della moderna medicina trasfusionale, non sufficientemente sicuro ed efficace e non vantaggioso dal punto di vista economico. 1C+

In presenza di perdite rilevanti si **raccomanda** di utilizzare procedure di RPO che prevedano il lavaggio del sangue autologo raccolto, in quanto il prodotto reinfuso risulta conforme agli standard di medicina trasfusionale, appare efficace, non espone il ricevente al rischio di reazioni avverse e, se utilizzato, risulta vantaggioso dal punto di vista economico. 1C+

Efficacia del recupero postoperatorio nella chirurgia ortopedica e cardiovascolare

Si **suggerisce** di utilizzare le procedure di RPO in pazienti selezionati sottoposti ad interventi maggiori di chirurgia ortopedica. 2C+

In cardiocirurgia e nella chirurgia vascolare si **suggerisce** di limitare l'uso dell'RPO a casi selezionati (ad esempio pazienti che rifiutano la trasfusione o con complessi problemi immunoematologici). 2C+

Si **raccomanda** comunque di privilegiare l'uso del sangue lavato sia in ambito ortopedico che negli eventuali ulteriori ambiti di utilizzo. 1C+

In caso di utilizzo di sistemi "non wash" si **raccomanda** di determinare la concentrazione dell'Hb libera prima di reinfondere il sangue non lavato, allo scopo di verificare che il grado di emolisi sia inferiore allo 0,8% della massa dei GR contenuti nel prodotto trasfuso al paziente. 1C+

segue

Si **suggerisce** l'utilizzo di specifiche formule per calcolare la percentuale di emolisi del sangue ottenuto da RPO. 2C+

Si **raccomanda** di riservare le procedure di RPO agli interventi che comportano la perdita nella fase postoperatoria di un volume superiore al 10% del volume ematico totale. 1C+

Si **suggerisce** di riservare le procedure di RPO ai pazienti che hanno valori preoperatori di Hb compresi tra 120-150 g/L. 2C+

Si **suggerisce** di instaurare un programma continuativo di *training* del personale addetto all'esecuzione delle procedure di RPO al fine di mantenere livelli di sicurezza e efficacia adeguati e paragonabili a quelli riportati negli studi clinici. 2C+

Legenda:

ACT: acido tranexamico
 aPTT: tempo di tromboplastina parziale attivata
 CID: coagulazione intravascolare disseminata
 CP: concentrati piastrinici
 EC: emazie concentrate
 EPO: eritropoietina
 GdR: grado di raccomandazione
 GR: globuli rossi
 Hb: emoglobina
 Htc: ematocrito
 PFC: plasma fresco congelato
 PT: tempo di protrombina
 RPO: recupero postoperatorio

BIBLIOGRAFIA

- 1) Corwin HL, Parsonnet KC, Gettinger A. RBC Transfusion in the ICU. *Chest* 1995; **108**: 767-71.
- 2) von Ahsen N, Müller C, Serke S, et al. Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1999; **27**: 2630-39.
- 3) Rao MP, Boralessa H, Morgan C, et al. Blood component use in critically ill patients. *Anaesthesia* 2002; **57**: 530-4.
- 4) Walsh TS, Lee RJ, Maciver CR, et al. Anemia during and at discharge from intensive care: the impact of restrictive blood transfusion practice. *Intensive Care Med* 2006; **32**: 100-109.
- 5) Chohan SS, McArdle F, McClelland DBL, et al. Red cell transfusion practice following the transfusion requirements in critical care (TRICC) study: prospective observational cohort study in a large UK intensive care unit. *Vox Sang* 2003; **84**: 211-8.
- 6) Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al; ABC (Anemia and Blood Transfusion in Critical Care) Investigators. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; **288**: 1499-507.
- 7) Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. The CRIT Study: anemia and blood transfusion in the critically ill: current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004; **32**: 39-52.
- 8) Walsh TS, Saleh E, Lee RJ, et al. The prevalence and characteristics of anaemia at discharge home after intensive care. *Intensive Care Med* 2006; **32**: 1206-13.
- 9) Napolitano LM. Scope of the problem: epidemiology of anemia and use of blood transfusions in critical care. *Crit Care* 2004; **8**: S1-8.
- 10) McLellan SA, McClelland DB, Walsh TS. Anaemia and red blood cell transfusion in the critically ill patient. *Blood Rev* 2003; **17**: 195-208.
- 11) Van de Wiel A. Anemia in critically ill patients. *Eur J Inter Med* 2004; **15**: 481-6.
- 12) Martin J, Robitaille D, Perrault LP, et al. Reinfusion of mediastinal blood after heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; **120**: 499-504.
- 13) Widman J, Jacobsson H, Larsson SA, Isacson J. No effect of drains on the postoperative hematoma volume in hip replacement surgery. *Acta Orthop Scand* 2002; **73**: 625-9.
- 14) Esler CNA, Blakeway C, Fiddian NJ. The use of a closed-suction drain in total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 2003; **85**: 215-7.
- 15) Johansson T, Engquist M, Pettersson LG, Lisander B. Blood loss after total hip replacement. A prospective randomized study between wound compression and drainage. *J Arthroplasty* 2005; **20**: 967-71.
- 16) Parker MJ, Livingstone V, Clifton R, McKee A. Closed suction surgical wound drainage after orthopaedic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **3**: CD001825.

 Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia	Raccomandazioni SIMTI sulla trasfusione perioperatoria Capitolo 4 - La gestione del paziente chirurgico nella fase postoperatoria	1ª Edizione
--	--	-------------

- 17) Ezzie ME, Aberegg SK, O'Brien JM. Laboratory testing in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2007; **23**: 435-65.
- 18) Chant C, Wilson G, Friedrich JO. Anemia, transfusion, and phlebotomy practices in critically ill patients with prolonged ICU length of stay: a cohort study. *Crit Care* 2006; **10**: R140.
- 19) Coock DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; **330**: 377-81.
- 20) Pimentel M, Roberts DE, Bernstein CN, et al. Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients in an era of prophylaxis. *Am J Gastroenterol* 2000; **95**: 2801-6.
- 21) Lewis JD, Shin EJ, Metz DC. Characterization of gastrointestinal bleeding in severely ill hospitalized patients. *Crit Care Med* 2000; **28**: 46-50.
- 22) Fisher L, Fisher A, Pavli P, Davis M. Perioperative acute upper gastrointestinal haemorrhage in older patients with hip fracture: incidence, risk factors and prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; **25**: 297-308.
- 23) Levi M, Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Crit Care* 2006, **10**: 222.
- 24) Van Iperen CE, Gaillard CA, Kraaijenhagen RJ, et al. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000; **28**: 2773-8.
- 25) Krafte-Jacobs B. Anemia of critical illness and erythropoietin deficiency. *Intensive Care Med* 1997; **23**: 137-138.
- 26) Rogiers P, Zhang H, Leeman M, et al. Erythropoietin response is blunted in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1997; **23**: 159-62.
- 27) Hobisch-Hagen P, Wiedermann F, Mayr A, et al. Blunted erythropoietic response to anemia in multiply traumatized patients. *Crit Care Med* 2001; **29**: 743-7.
- 28) DeAngelo AJ, Bell DG, Quinn MV, et al. Erythropoietin response in critically ill mechanically ventilated patients: a prospective observational study. *Crit Care* 2005; **9**: R172-176.
- 29) Corwin HL. The role of erythropoietin therapy in the critically ill. *Transfus Med Rev* 2006; **20**: 27-33.
- 30) Biesma DH, Van de Wiel A, Beguin Y, et al. Post-operative erythropoiesis is limited by the inflammatory effect of surgery on iron metabolism. *Eur J Clin Invest* 1995; **25**: 383-9.
- 31) Van Iperen CE, Kraaijenhagen RJ, Biesma DH, et al. Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. *Br J Surg* 1998; **85**: 41-5.
- 32) Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, et al. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J Crit Care* 2001; **16**: 36-41.
- 33) Tabak C, Eugene J, Stemmer EA. Erythrocyte survival following extracorporeal circulation. A question of membrane versus bubble oxygenator. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; **81**: 30-3.

- 34) van Iperen CE, van de Wiel A, de Bruin M, Marx JJM. Total hip replacement surgery does not influence RBC survival. *Transfusion* 2000; **40**: 1235-8.
- 35) Span DR, Casutt M. Eliminating blood transfusions. *Anesthesiology* 2000; **93**: 242-55.
- 36) Waters JH. *Perioperative Blood Management. A Physician's Handbook*, 1th ed, Bethesda, Maryland, AABB; 2006.
- 37) Goodnough LT, Shander A. Blood management. *Arch Pathol Lab Med* 2007; **131**: 695-701.
- 38) World Health Organisation. *The Clinical Use of Blood Handbook*. Geneva: WHO; 2005.
- 39) Levy JH. Pharmacologic methods to reduce perioperative bleeding. *Transfusion* 2008; **48**: 31S-8S.
- 40) Laupacis A, Fergusson D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. *Anesth Analg* 1997; **85**: 1258-67.
- 41) Wells PS. Safety and efficacy of methods for reducing perioperative allogeneic transfusion: a critical review of the literature. *Am J Ther* 2002; **9**: 377-88.
- 42) Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **4**: CD001886.
- 43) Quenot JP, Thiery N, Barbar S. When should stress ulcer prophylaxis be used in the ICU? *Curr Opin Crit Care* 2009; **15**: 139-43.
- 44) Cook D, Reeve BK, Guyatt G, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996; **275**: 308-14.
- 45) Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1998; **338**: 791-7.
- 46) Kantorova I, Svoboda P, Scheer P, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Hepatogastroenterology* 2004; **51**: 757-61.
- 47) Conrad SA, Gabrielli A, Margolis B, et al. Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005; **33**: 760-5.
- 48) Spirt MJ. Stress-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy. *Clin Ther* 2004; **26**: 197-213.
- 49) Pilon CS, Leathley M, Renne RRT, et al. Practice guideline for arterial blood gas measurement in intensive care unit decreases numbers and increases appropriateness of test. *Crit Care Med* 1997; **25**: 1308-13.
- 50) Solomon DH, Hashimoto H, Daltroy L, et al. Techniques to improve physicians' use of diagnostic tests. *JAMA* 1998; **280**: 2020-7.

- 51) Verstappen WHJM, van der Weijden T, Sijbrandij J, et al. Effect of a practice-based strategy on test ordering performance of primary care physicians. A randomized trial. *JAMA* 2003; **289**: 2407-12.
- 52) Kumwilaisak K, Noto A, Schmidt UH, et al. Effect of laboratory testing guidelines on the utilization of tests and order entries in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 2008; **36**: 2993-9.
- 53) Kurz A. Thermal care in the perioperative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008; **22**: 39-62.
- 54) Beris P, Munoz M, Erce JG, et al. Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaesth* 2008; **100**: 599-604.
- 55) Notebaert E, Chauny JM, Albert M, et al. Short-term benefits and risks of intravenous iron: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2007; **47**: 1905-18.
- 56) Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; **288**: 2827-35.
- 57) García-Erce JA, Cuenca J, Muñoz M, et al. Perioperative stimulation of erythropoiesis with intravenous iron and erythropoietin reduces transfusion requirements in patients with hip fracture. A prospective observational study. *Vox Sang* 2005; **88**: 235-43.
- 58) García-Erce JA, Cuenca J, Martinez F, et al. Perioperative intravenous iron preserve iron stores and may hasten the recovery from post-operative anaemia after knee replacement surgery. *Transfus Med* 2006; **16**: 335-41.
- 59) Cuenca J, García-Erce JA, Martinez F, et al. Perioperative intravenous iron, with or without erythropoietin, plus restrictive transfusion protocol reduce the need for allogeneic blood after knee replacement surgery. *Transfusion* 2006; **46**: 1112-9.
- 60) Karkouti K, McCluskey SA, Ghannam M, et al. Intravenous iron and recombinant erythropoietin for the treatment of postoperative anemia. *Can J Anaesth* 2006; **53**: 11-9.
- 61) Silver M, Corwin MJ, Bazan A, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients admitted to a long-term acute care facility: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2006; **34**: 2310-6.
- 62) American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006; **105**: 198-208.
- 63) Decreto del Ministro della Salute 3 Marzo 2005. Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 85 del 13 aprile 2005.
- 64) Council of Europe. *Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components. Recommendation No R (95) 15 on the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components*. 14th ed, Strasbourg, Council of Europe Press; 2008.

 Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia	Raccomandazioni SIMTI sulla trasfusione perioperatoria Capitolo 4 - La gestione del paziente chirurgico nella fase postoperatoria	<i>1ª Edizione</i>
--	---	--------------------

- 65) Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI). *Standard di Medicina Trasfusionale*. 1ª Edizione, settembre 2007. Edizioni SIMTI, Italia.
- 66) Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia. *Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati*. 1ª Edizione, settembre 2008. Edizioni SIMTI, Italia.
- 67) Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion of red blood cells. *Blood Transfus* 2009; **7**: 49-64.
- 68) Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus* 2009; **7**: 132-50.
- 69) Practice Guidelines for blood component therapy: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 1996; **84**: 732-47
- 70) Hebert PC, Hu LQ, Biro GP. Review of physiologic mechanisms in response to anemia. *Can Med Assoc J* 1997; **156**: S27-40.
- 71) Hebert PC, Van der Linden P, Biro GP, Hu LQ. Physiologic aspects of anemia. *Crit Care Clin* 2004; **20**: 187-212.
- 72) Hameed SM, Aird WC. Oxygen delivery. *Crit Care Med* 2003; **31**: S658-67.
- 73) Ellis CG, Jagger J, Sharpe M. The microcirculation as a functional system. *Crit Care* 2005; **9**: S3-8.
- 74) Wallis JP. Nitric oxide and blood: a review. *Transfus Med* 2005; **15**: 1-11.
- 75) Carson JL, Hill S, Carless P, et al. Transfusion triggers: a systematic review of the literature. *Transfus Med Rev* 2002; **16**: 187-99.
- 76) Siegemund M, van Bommel J, Ince C. Assessment of regional tissue oxygenation. *Intensive Care Med* 1999; **25**: 1044-60.
- 77) Huang YC. Monitoring oxygen delivery in the critically ill. *Chest* 2005; **128**: 554S-60.
- 78) Sehgal LR, Zelala RP, Takagi I, et al. Evaluation of oxygen extraction ratio as physiologic transfusion trigger in coronary artery bypass graft surgery patients. *Transfusion* 2001; **41**: 591-5.
- 79) Spahn DR, Dettori N, Kocian R, Chassot PG. Transfusion in the cardiac patient. *Crit Care Clin* 2004; **20**: 269-79.
- 80) Welte M, Hable O. Die indication zur perioperativen transfusion von erythrozyte. *Anaesth Intensivmed* 2005; **3**: 73-83.
- 81) Madjdpour C, Marcucci C, Tissot JD, Spahn DR. Perioperative blood transfusion. Value, risks, and guidelines. *Anaesthesist* 2005; **54**: 67-80.
- 82) Hill SR, Carless PA, Henry DA, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; **2**: CD002042.

- 83) German Medical Association. Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives. 4th revised edition; 2009. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/LeitCrossBloodComponents4ed.pdf>. Ultimo accesso: 25/03/2010.
- 84) Petz LD, Swisher SN, Kleinman S, et al. *Clinical Practice of Transfusion Medicine*. 3th ed, New York, NY, Churchill Livingstone; 1996.
- 85) Murphy MF, Wallington TB, Kelsey P, et al; British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol* 2001; **113**: 24-31.
- 86) Clinical practice guidelines on the use of blood components (red blood cells, platelets, fresh frozen plasma, cryoprecipitate). Endorsed September 2001. National Health and Medical Research Council, Australasian Society of Blood Transfusion Inc. Disponibile all'indirizzo web: http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/_files/cp78.pdf. Ultimo accesso: 25/03/2010.
- 87) Miller Y, Bachowski G, Benjamin R, et al. *Practice Guidelines for Blood Transfusion. A Compilation from Recent Peer-Reviewed Literature*. 2nd ed, American National Red Cross; 2007. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.redcross.org/www-files/Documents/WorkingWiththeRedCross/practiceguidelinesforbloodtrans.pdf>. Ultimo accesso: 25/03/2010.
- 88) Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Transfusion de globules rouges homologues: produits, indications, alternatives. Méthode générale et recommandations. *Transfus Clin Biol* 2002; **9**: 333-56.
- 89) McClelland DBL. *Handbook of Transfusion Medicine*. 4th ed, London, UK, TSO; 2007.
- 90) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Perioperative blood transfusion for elective surgery; October 2001. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign54.pdf>. Ultimo accesso: 25/03/2010.
- 91) McFarland JG. Perioperative blood transfusions: indications and options. *Chest* 1999; **115**: S113-21.
- 92) Hebert PC, Wells G, Martin C, et al. Variation in red cell transfusion practice in the intensive care unit: a multicentre cohort study. *Crit Care* 1999; **3**: 57-63.
- 93) Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion* 1999; **39**: 1070-7.
- 94) Hebert PC, Yetisir E, Martin C, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular disease? *Crit Care Med* 2001; **29**: 227-34.
- 95) Wu WC, Rathore SS, Wang Y, et al. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; **345**: 1230-6.
- 96) Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; **292**: 1555-62.
- 97) Hebert PC, Fergusson DA. Red blood cell transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; **288**: 1525-6.

- 98) Rao SV, Kaul PR, Liao L, et al. Association between bleeding, blood transfusion, and costs among patients with non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008; **155**: 369-74.
- 99) Murphy GJ, Reeves BC, Rogers PCA, et al. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 2007; **116**: 2544-52.
- 100) Rao SV, Chiswell K, Sun JL, et al. International variation in the use of blood transfusion in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2008; **101**: 25-9.
- 101) British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003; **122**: 10-23.
- 102) Schiffer AC, Anderson KC, Bennet CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 1519-38.
- 103) Bosly A, Muylle L, Noens L, et al. Guidelines for the transfusion of platelets. *Acta Clin Belg* 2007; **62**: 36-47.
- 104) Tosetto A, Balduini CL, Cattaneo M, et al. Management of bleeding and of invasive procedures in patients with platelet disorders and/or thrombocytopenia: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Thromb Res* 2009; **124**: e13-8.
- 105) Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009; **145**: 24-33.
- 106) Searle E, Pavord A, Alfievic Z. Recombinant factor VIIa and other pro-haemostatic therapies in primary postpartum haemorrhage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; **22**: 1075-88.
- 107) Hellem AJ, Borchgrevink CF, Ames SB. The role of red cells in haemostasis: the relation between haematocrit, bleeding time and platelet adhesiveness. *Br J Haematol* 1961; **7**: 42-50.
- 108) Livio M, Gotti E, Marchesi D, et al. Uraemic bleeding: role of anemia and beneficial effect of red cell transfusions. *Lancet* 1982; **2**: 1013-5.
- 109) Small M, Lowe GD, Cameron E, Forbes CD. Contribution of the haematocrit to the bleeding time. *Haemostasis* 1983; **13**: 379-84.
- 110) Fernandez F, Goudable C, Sie P, et al. Low haematocrit and prolonged bleeding time in uraemic patients: effect of red cell transfusions. *Br J Haematol* 1985; **59**: 139-48.
- 111) Escolar G, Garrido M, Mazzara R, et al. Experimental basis for the use of red cell transfusion in the management of anemic-thrombocytopenic patients. *Transfusion* 1988; **28**: 406-11.
- 112) Burns ER, Lawrence C. Bleeding time. A guide to its diagnostic and clinical utility. *Arch Pathol Lab Med* 1989; **113**: 1219-24.

- 113) Ho CH. The hemostatic effect of adequate red cell transfusion in patients with anemia and thrombocytopenia. *Transfusion* 1996; **36**: 290.
- 114) Crowley JP, Metzger JB, Valeri CR. The volume of blood shed during the bleeding time correlates with the peripheral venous hematocrit. *Am J Clin Pathol* 1997; **108**: 579-84.
- 115) Valeri CR, Cassidy G, Pivacek LE, et al. Anemia-induced increase in the bleeding time: implications for treatment of nonsurgical blood loss. *Transfusion* 2001; **41**: 977-83.
- 116) Eugster M, Reinhart WH. The influence of the hematocrit on primary haemostasis in vitro. *Thromb Haemost* 2005; **94**: 1213-8.
- 117) Webert KE, Cook RJ, Sigouin CS, et al. The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukaemia. *Haematologica* 2006; **41**: 1530-7.
- 118) Webert KE, Cook RJ, Couban S, et al. A multicenter pilot-randomized controlled trial of the feasibility of an augmented red blood cell transfusion strategy for patients treated with induction chemotherapy for acute leukemia or stem cell transplantation. *Transfusion* 2008; **48**: 81-91.
- 119) O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004; **126**: 11-28.
- 120) Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Transfusion de plasma frais congelé: produits, indications, méthode général et recommandations. *Transf Clin Biol* 2002; **9**: 322-32.
- 121) Hellstern P, Muntean W, Schramm W, et al. Practical guidelines for the clinical use of plasma. *Thromb Res* 2002; **95**: 53-7.
- 122) Zimmerman JL. Use of blood products in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; **32**: S542-7.
- 123) Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 2004; **124**: 567-76.
- 124) Williamson LM. Correcting haemostasis. *Vox Sang* 2004; **87**: S51-7.
- 125) Gouezec H, Jegou P, Betremieux P, et al. Indications for use of labile blood products and the physiology of blood transfusion in medicine. The French Agency for the Health Safety of Health Products. *Transfus Clin Biol* 2005; **12**: 169-76.
- 126) Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al. Appraisal of the evidence for the clinical use of FFP and plasma fractions. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; **19**: 67-82.
- 127) British Committee for Standards in Hematology. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol* 2006; **135**: 634-41.
- 128) Dzick WH. The NHLBI Clinical Trials Network in transfusion medicine and hemostasis: an overview. *J Clin Apher* 2006; **21**: 57-9.
- 129) Holland LL, Brooks JP. Toward rational fresh frozen plasma transfusion. *Am J Clin Pathol* 2006; **126**: 133-9.

- 130) Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomised controlled trials. *Br J Haematol* 2004; **126**: 139-52.
- 131) Gajic O, Dzik WH, Toy P. Fresh frozen plasma and platelet transfusion for non bleeding patients in the intensive care unit: benefit or harm? *Crit Care Med* 2006; **34**: S170-3.
- 132) Serious Hazards of Transfusion Annual Report 2008. The Serious Hazards of Transfusion Steering Group. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.shotuk.org/SHOT%20Report%202008.pdf>. Ultimo accesso: 25/03/2010.
- 133) Rapport annuel Hémovigilance 2007. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.afssaps.fr/content/search?SearchText=hemovigilance>. Ultimo accesso: 25/03/2010.
- 134) Madjdipour C, Spahn DR. Allogeneic red blood cell transfusions: efficacy, risks, alternatives and indications. *Br J Anaesth* 2005; **95**: 33-42.
- 135) Shander A, Goodnough LT. Why an alternative to blood transfusion? *Crit Care Clin* 2009; **25**: 261-277.
- 136) Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, et al. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1999; **81**: 2-10.
- 137) Carson JL, Altman DG, Duff A, et al. Risk of bacterial infection associated with allogeneic blood transfusion among patients undergoing hip fracture repair. *Transfusion* 1999; **39**: 694-700.
- 138) Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, et al. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **4**: CD001888.
- 139) Sinardi D, Marino A, Chillemi S, et al. Composition of the blood sampled from surgical drainage after joint arthroplasty: quality of return. *Transfusion* 2005; **45**: 202-7.
- 140) Davis RJ, Agnew DK, Shearly CR, et al. Erythrocyte viability in postoperative autotransfusion. *J Pediatr Orthop* 1993; **13**: 781-783.
- 141) Ray JM, Flynn JC, Bierman AH. Erythrocyte survival following intraoperative autotransfusion in spinal surgery: an in vivo comparative study and 5-years update. *Spine* 1986; **11**: 879-82.
- 142) Munoz M, Garcia-Vallejo JJ, Ruiz MD, et al. Transfusion of post-operative shed blood: laboratory characteristics and clinical utility. *Eur Spine J* 2000; **13**: S107-113.
- 143) Krohn CD, Reikeras O, Bjørnsen S, Brosstad T. Tissue factor antigen and activity in serum of postoperatively shed blood used for autologous transfusion. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; **11**: 219-23.
- 144) Krohn CD, Reikeras O, Bjørnsen S, Brosstad T. Fibrinolytic activity and postoperative salvaged untreated blood for autologous transfusion in major orthopaedic surgery. *Eur J Surg* 2001; **167**: 168-72.

- 145) Arnestad JP, Bengtsson A, Bengtson JP, et al. Release of cytokines, polymorphonuclear elastase and terminal C5b-9 complement complex by infusion of wound drainage blood. *Acta Orthop Scand* 1995; **66**: 334-8.
- 146) Dalen T, Bengtsson A, Brorsson B, Engstrom KG. Inflammatory mediators in autotransfusion drain blood after knee arthroplasty, with and without leucocyte reduction. *Vox Sang* 2003; **85**: 31-9.
- 147) Krohn CD, Reikeras O, Molness TE. Complement activation and increased systemic and pulmonary vascular resistance indices during infusion of postoperatively drained untreated blood. *Br J Anaesth* 1999; **82**: 47-51.
- 148) Amand T, Pincemail J, Blaffart F, et al. Levels of inflammatory markers in the blood processed by autotransfusion devices during cardiac surgery associated with cardiopulmonary bypass circuit. *Perfusion* 2002; **17**: 117-23.
- 149) Munoz M, Cobos A, Campos A, et al. Post-operative unwashed shed blood transfusion does not modify the cellular immune response to surgery for total knee replacement. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; **50**: 443-50.
- 150) Hansen E, Hansen MP. Reason against the retransfusion of unwashed wound blood. *Transfusion* 2004; **44** (12 Suppl): 45S-53.
- 151) Keating EM, Meding JB. Perioperative blood management practices in elective orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg* 2002; **10**: 393-400.
- 152) Long GW, Glover JL, Bendick PJ, et al. Cell washing versus immediate reinfusion of intraoperatively shed blood during abdominal aortic repair. *Am J Surg* 1993; **166**: 97-102.
- 153) Blaylock RC, Carlson KS, Morgan JM, et al. In vitro analysis of shed blood from patients undergoing total knee replacement surgery. *Am J Clin Pathol* 1994; **101**: 365-9.
- 154) Southern EP, Huo MH, Mehta JR, Keggi KJ. Unwashed wound drainage blood: what are we giving our patients? *Clin Orthop* 1995; **320**: 235-46.
- 155) Griffith LD, Billman GF, Daily PO, Lane TA. Apparent coagulopathy caused by infusion of shed mediastinal blood and its prevention by washing of the infusate. *Ann Thorac Surg* 1989; **47**: 400-6.
- 156) Rubens FD, Boodhwani M, Lavalee G, Mesata T. Perioperative red blood cell salvage. *Can J Anesth* 2003; **50**: S31-40.
- 157) Vertrees RA, Conti VR, Lick SD, et al. Adverse effects of postoperative infusion of shed mediastinal blood. *Ann Thorac Surg* 1996; **62**: 717-23.
- 158) Dalrymple-Hay MJR, Dawkins S, Pack L, et al. Autotransfusion decreases blood usage following cardiac surgery: a prospective randomised trial. *Cardiovasc Surg* 2001; **9**: 184-7.
- 159) Gardner A, Gibbs M, Evans C, Bell R. Relative cost of autologous red cell salvage versus allogeneic red cell transfusion during abdominal aortic aneurysm repair. *Anaesth Intensive Care* 2000; **28**: 646-9.

- 160) Walpoth BH, Eggensperger N, Walpoth-Aslan BN, et al. Qualitative assessment of blood washing with the continuous autologous transfusion system (CATS). *Int J Artif Organs* 1997; **20**: 234-9.
- 161) Huet C, Salmi LR, Fergusson D, et al. A meta-analysis of the effectiveness of cell salvage to minimize perioperative allogeneic blood transfusion in cardiac and orthopedic surgery. *Anesth Analg* 1999; **89**: 861-9.
- 162) Munoz M, Ariza D, Garceran MJ, et al. Benefits of postoperative shed blood reinfusion in patients undergoing unilateral total knee replacement. *Arch Orthop Trauma Surg* 2005; **125**: 385-9.
- 163) Moonen AFCM, Knoors NT, van Os JJ, et al. Retransfusion of filtered shed blood in primary total hip and knee arthroplasty: a prospective randomized clinical trial. *Transfusion* 2007; **47**: 379-84.
- 164) Munoz M, Kuhlmoorgen B, Ariza D, et al. Which patients are more likely to benefit from postoperative shed blood salvage after unilateral total knee replacement? An analysis of 581 consecutive procedures. *Vox Sang* 2007; **92**: 136-41.
- 165) Moonen AFCM, Thomassen BJW, van Os JJ, et al. Retransfusion of filtered shed blood in everyday orthopaedic practice. *Transfus Med* 2008; **18**: 355-9.
- 166) Lorentz A, Osswald PM, Schilling M, Jani L. A comparison of autologous transfusion procedures in hip surgery. *Anaesthesist* 1991; **40**: 205-13.
- 167) Slagis SV, Benjamin JB, Volz RG, Giordano GF. Postoperative blood salvage in total hip and knee arthroplasty. A randomised controlled trial. *J Bone Joint Surg Br* 1992; **74**: 164-5.
- 168) Menges T, Rupp D, van Lessen A, Hempelmann G. Measures for reducing the use of homologous blood. Effects on blood coagulation during total endoprosthesis. *Anaesthesist* 1992; **41**: 27-33.
- 169) Koopman-van Gemert AWMM. Processed autotransfusion and homologous red cell requirement in elective cardiac and orthopaedic surgery: a randomised prospective study. In: *Perioperative Autotransfusion by Means of a Blood Cell Separator*. Den Haag: Cip-Data Koninklijke Bibliotheek, 1993. p. 105-126.
- 170) Mah ET, Davis R, Seshadri P, et al. The role of autologous blood transfusion in joint replacement surgery. *Anaesth Intensive Care* 1995; **23**: 472-7.
- 171) Rollo VJ, Hozack WJ, Rothman RH, et al. Prospective randomised evaluation of blood salvage techniques for primary total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 1995; **10**: 532-9.
- 172) Ekback G, Schott U, Axelsson K, Carberg M. Perioperative autotransfusion and functional coagulation analysis in total hip replacement. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; **39**: 390-5.
- 173) Shenolikar A, Wareham K, Newington D, et al. Cell salvage autotransfusion in total knee replacement surgery. *Transfus Med* 1997; **7**: 277-80.
- 174) Thomas D, Wareham K, Cohen D, Hutchings H. Autologous blood transfusion in total knee replacement surgery. *Br J Anaesth* 2001; **86**: 669-73.

- 175) Clark CR, Spratt KF, Blondin M, et al. Perioperative autotransfusion in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2006; **21**: 23-35.
- 176) Majkowski RS, Currie IC, Newman JH. Postoperative collection and reinfusion of autologous blood in total knee arthroplasty. *Ann R Coll Surg Engl* 1991; **73**: 381-4.
- 177) Gannon DM, Lombardi AV Jr, Mallory TH, et al. An evaluation of the efficacy of postoperative blood salvage after total joint arthroplasty. A prospective randomized trial. *J Arthroplasty* 1991; **6**: 109-14.
- 178) Heddle NM, Brox WT, Klama LN, et al. A randomized trial on the efficacy of an autologous blood drainage and transfusion device in patients undergoing elective knee arthroplasty. *Transfusion* 1992; **32**: 742-6.
- 179) Mauerhan DR, Nussman D, Mokris JG, Beaver WB. Effect of postoperative reinfusion systems on hemoglobin levels in primary total hip and total knee arthroplasties. A prospective randomized study. *J Arthroplasty* 1993; **8**: 523-7.
- 180) Healy WL, Pfeifer BA, Kurtz SR, et al. Evaluation of autologous shed blood for autotransfusion after orthopaedic surgery. *Clin Orthop* 1994; **299**: 53-9.
- 181) Riou B, Arock M, Guerrero M, et al. Haematological effects of postoperative autotransfusion in spinal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; **38**: 336-41.
- 182) Rosencher N, Vassiliev V, Tallet F, et al. Comparison of Orth-Evac and Solcotrans Plus devices for the autotransfusion of blood drained after total knee joint arthroplasty. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994; **13**: 318-25.
- 183) Simpson MB, Murphy KP, Chambers HG, Bucknell AL. The effect of postoperative wound drainage reinfusion in reducing the need for blood transfusions in elective total joint arthroplasty: a prospective, randomized study. *Orthopedics* 1994; **17**: 133-7.
- 184) Ayers DC, Murray DG, Duerr DM. Blood salvage after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1995; **77**: 1347-51.
- 185) Rollo VJ, Hozack WJ, Rothman RH, et al. Prospective randomised evaluation of blood salvage techniques for primary total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 1995; **10**: 532-9.
- 186) Newman JH, Bowers M, Murphy J. The clinical advantages of autologous transfusion: a randomised, controlled study after knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1997; **79**: 630-2.
- 187) Adalberth G, Bystrom S, Kolstad K, et al. Postoperative drainage of knee arthroplasty is not necessary: a randomised study of 90 patients. *Acta Orthop Scand* 1998; **69**: 475-8.
- 188) Thurer RL, Lytle BW, Cosgrove DM, Loop FD. Autotransfusion following cardiac operations: a randomized, prospective study. *Ann Thorac Surg* 1979; **27**: 500-7.
- 189) Dietrich W, Barankay A, Dilthey G, et al. Reduction of blood utilization during myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; **97**: 213-9.

- 190) Page R, Russell GN, Fox MA, et al. Hard-shell cardiotomy reservoir for reinfusion of shed mediastinal blood. *Ann Thorac Surg* 1989; **48**: 514-7.
- 191) Eng J, Kay PH, Murday AJ, et al. Postoperative autologous transfusion in cardiac surgery: a prospective, randomised study. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; **4**: 595-600.
- 192) Shirvani R. An evaluation of clinical aspects of post-operative autotransfusion, either alone or in conjunction with preoperative aspirin, in cardiac surgery. *Br J Clin Pract* 1991; **45**: 105-18.
- 193) Lepore V, Radegran K. Autotransfusion of mediastinal blood in cardiac surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; **23**: 47-9.
- 194) Schönberger JP, Bredée J, Speekenbrink RG, et al. Autotransfusion of shed blood contributes additionally to blood saving in patients receiving aprotinin (2 million KIU). *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; **7**: 474-7.
- 195) Laub GW, Dharan M, Riebmán JB, et al. The impact of intraoperative autotransfusion on cardiac surgery. A prospective randomized double-blind study. *Chest* 1993; **104**: 686-9.
- 196) Ward HB, Smith RR, Landis KP, et al. Prospective, randomized trial of autotransfusion after routine cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1993; **56**: 137-41.
- 197) Axford TC, Dearani JA, Ragno G, et al. Safety and therapeutic effectiveness of reinfused shed blood after open heart surgery. *Ann Thorac Surg* 1994; **57**: 615-22.
- 198) Bouboulis N, Kardara M, Kesteven PJ, Jayakrishnan AG. Autotransfusion after coronary artery bypass surgery: is there any benefit? *J Card Surg* 1994; **9**: 314-21.
- 199) Fragnito C, Beghi C, Cavoza C, et al. Autotransfusion of the blood drained from mediastinum in the course of myocardial revascularization. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 1995; **66**: 195-201.
- 200) Schmidt H, Mortensen PE, Folsgaard SL, Jensen EA. Autotransfusion after coronary artery bypass grafting halves the number of patients needing blood transfusion. *Ann Thorac Surg* 1996; **61**: 1177-81.
- 201) Unsworth-White MJ, Kallis P, Cowan D, et al. A prospective randomised controlled trial of postoperative autotransfusion with and without a heparin-bonded circuit. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; **10**: 38-47.
- 202) Zhao K, Xiao M, Deng S. Autotransfusion of shed mediastinal blood after open heart operation. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1996; **34**: 497-9.
- 203) Dalrymple-Hay MJ, Pack L, Deakin CD, et al. Autotransfusion of washed shed mediastinal fluid decreases requirement for autologous blood transfusion following cardiac surgery: a prospective randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; **15**: 830-4.
- 204) Martin J, Robitaille D, Perrault LP, et al. Reinfusion of mediastinal blood after heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; **120**: 499-504.

- 205) Naumenko SE, Pokrovskii MG, Belavin AS, Kim SF. Blood-saving effectiveness of preoperative reservation of autoblood for surgical treatment of ischaemic heart disease. *Vestn Khir Im I I Grek* 2003; **162**: 59-64.
- 206) Zhao K, Xu J, Hu S, Wu Q, et al. Autotransfusion of shed mediastinal blood after open heart surgery. *Chin Med J (Engl)* 2003; **116**: 1179-82.
- 207) Sowemino-Coker SO. Red blood cell hemolysis during processing. *Transfus Med Rev* 2002; **16**: 46-60.
- 208) Spector JI, Crosby WH. Coagulation studies during experimental hemoglobinemia in humans. *J Appl Physiol* 1975; **38**: 195-8.
- 209) Aaron RK, Beazley RM, Riggle GC. Hematologic integrity after intraoperative allotransfusion. Comparison with bank blood. *Arch Surg* 1974; **108**: 831-7.
- 210) Zimmermann R, Heidenreich D, Weisbach V, et al. In vitro quality control of red blood cell concentrates outdated in clinical practice. *Transfus Clin Biol* 2003; **10**: 275-83.



CAPITOLO 5

CHIRURGIA EPATICA, ORTOPEDICA, CARDIACA: ASPETTI SALIENTI DELLA STRATEGIA TRASFUSIONALE

CHIRURGIA EPATICA

Gli interventi di chirurgia epatica devono essere preceduti da un'accurata valutazione preoperatoria, al fine di identificare e correggere i deficit della coagulazione e della funzionalità piastrinica, spesso presenti in tali pazienti¹⁻⁴. Inoltre, compatibilmente con la differibilità dell'intervento, si deve tentare la correzione di un'eventuale anemia⁵⁻⁷ mediante somministrazione di ferro ev⁸⁻¹⁰. Allo scopo, l'uso di preparati che non contengano destrano si è dimostrato efficace e ragionevolmente sicuro¹⁰⁻¹².

L'uso dei farmaci antifibrinolitici in chirurgia epatica è stato oggetto di una recente revisione della *Cochrane* che ha preso in considerazione 14 *trial* clinici¹³. Gli autori concludono che i farmaci antifibrinolitici, e in particolar modo l'ACT, sembrano ridurre il fabbisogno trasfusionale, nonostante alcuni *bias* metodologici¹⁴.

Anche il rFVIIa, che pure sembrava promettente nel contenere il fabbisogno di sangue, in indicazioni *off-label*, non si è dimostrato in grado di ridurre significativamente il ricorso alla trasfusione^{15,17}. La registrazione di eventi avversi trombotici ha recentemente indotto l'EMA a controindicarne l'utilizzo al di fuori delle indicazioni registrate¹⁸.

Le tecniche di autotrasfusione mediante predeposito non sono routinariamente raccomandate¹⁹ e, pertanto, in chirurgia epatica la DPSA non è correntemente praticata, come pure l'EAN^{20,21}.

Il RIO, purché associato al lavaggio e, per la chirurgia oncologica, alla filtrazione e all'irradiazione del sangue recuperato, si è dimostrato in grado di ridurre in maniera significativa l'uso di sangue omologo²⁰⁻²⁴.

CHIRURGIA ORTOPEDICA

La chirurgia ortopedica elettiva è uno dei campi in cui in Italia è più praticata l'autotrasfusione, soprattutto per gli interventi di endoprotesi dell'anca e protesi del ginocchio. Tre tecniche di autotrasfusione (DPSA, RIO, RPO) sono applicabili in questo tipo di chirurgia. Tuttavia, la DPSA ha registrato recentemente una profonda rivisitazione delle sue indicazioni ed è attualmente da riservare a particolari categorie di pazienti (vedi indicazioni alla DPSA)^{19,25}.

Viene invece confermata l'utilità del RIO e dell'RPO negli interventi di chirurgia ortopedica maggiore per contenere il fabbisogno trasfusionale; le procedure da utilizzare devono prevedere, in tutti i casi, il lavaggio del sangue prima della reinfusione^{20,23,24,26-31}.

Anche in questo tipo di chirurgia, l'utilizzo degli antifibrinolitici si è dimostrato efficace nel ridurre il ricorso alla terapia trasfusionale, senza aumentare il rischio di complicanze tromboemboliche, purché la profilassi antitrombotica venga attuata normalmente^{13,32-36}.

CHIRURGIA CARDIACA

La chirurgia cardiaca comporta un notevole consumo di emazie, piastrine e fattori della coagulazione, specie quando viene utilizzata la circolazione extracorporea. L'uso degli antifibrinolitici è ampiamente diffuso. Una *Cochrane review* di oltre 200 *trial* clinici ha dimostrato che l'ACT è efficace nel contenere il sanguinamento perioperatorio e il conseguente fabbisogno trasfusionale¹³.

Fra gli emostatici ad uso topico, la CDF è la più utilizzata in cardiocirurgia. Una revisione della letteratura^{37,38} ha suggerito che il suo uso permette un risparmio di emocomponenti allogenici nel periodo perioperatorio. In cardiocirurgia l'uso della CDF è stato suggerito limitatamente agli interventi a più alto rischio (rottura della parete esterna del ventricolo sinistro e dissezione aortica), a causa delle possibili complicanze associate al suo impiego³⁹⁻⁴².

Il gel piastrinico non diminuisce il sanguinamento perioperatorio⁴³, anche se sembrerebbe utile nel ridurre l'incidenza di infezioni postoperatorie⁴⁴.

La tecnica di autotrasfusione maggiormente utilizzata in questo ambito è rappresentata dal RIO che risulta associato ad un contenimento dei fabbisogni trasfusionali^{20,23,24,39,45-47}.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Ramos E, Dalmau A, Sabate A, et al. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirement, and measures to reduce them. *Liver Transplant* 2003; **9**: 1320-7.
- 2) Council of Europe. *Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components. Recommendation No R (95) 15 on the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components*, 14th ed, Strasbourg, Council of Europe Press; 2008.
- 3) Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus* 2009; **7**: 132-50.
- 4) American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. Practice guidelines for obstetric anesthesia: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. *Anesthesiology* 2007; **106**: 843-63.
- 5) Fishbane S. Safety in iron management. *Am J Kidney Dis* 2003; **41S**: S18-S26.
- 6) Aronoff G. Safety of intravenous iron in clinical practice: implications for anemia management protocols. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: S99-S106.

- 7) American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006; **105**: 198-208.
- 8) Goodnough LT, Verbrugge D, Marcus RE, et al. The effect of patient size and dose of recombinant human erythropoietin therapy on red blood cell expansion. *J Am Coll Surg* 1994; **179**: 171-6.
- 9) Beris P, Munoz M, Garcia-Erce JA, et al. Perioperative anemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anesth* 2008; **100**: 599-604.
- 10) Auerbach M, Cuyen D, Ballard H. Intravenous iron: from anathema to standard of care. *Am J Hematol* 2008; **83**: 580-8.
- 11) Notebaert E, Chauny JM, Albert M, et al. Short-term benefits and risks of intravenous iron: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2007; **47**: 1905-18.
- 12) Kim YH, Chung HH, Kang SB, et al. Safety and usefulness of intravenous iron sucrose in the management of preoperative anemia in patients with menorrhagia: a phase IV, open label, prospective, randomized study. *Acta Haematol* 2009; **121**: 37-41.
- 13) Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **4**: CD001886.
- 14) Katsaros D, Petricevic M, Snow NJ, et al. Tranexamic acid reduces post bypass blood use: a double-blind, prospective, randomised study of 201 patients. *Ann Thorac Surg* 1996; **61**: 1131-5.
- 15) Lodge JP, Jonas S, Oussoultzoglou E, et al. Recombinant coagulation factor VIIa in major liver resection: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Anesthesiology* 2005; **102**: 269-75.
- 16) Levi M, Peteres M, Buller HR. Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: a systematic review. *Crit Care Med* 2005; **33**: 883-90.
- 17) Stanworth SJ, Birchall J, Doree CJ, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **2**: CD005011.
- 18) European Medicines Agency. NovoSeven. Allegato I. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile all'indirizzo web: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Novoseven/emea-combined-h74it.pdf>. Ultimo accesso: 25/03/2010.
- 19) Boulton FE, James V. Guidelines for policies on alternatives to allogeneic blood transfusion. 1. Predeposit autologous blood donation and transfusion: British Committee for Standards in Haematology, Transfusion Task Force. *Transfus Med* 2007; **17**: 354-365.
- 20) Carless P, Moxey A, O'Connell DO, Henry D. Autologous transfusion techniques: a systematic review of their efficacy. *Transfus Med* 2004; **14**: 123-44.

- 21) Shander A, Rijhwani TS. Acute normovolemic hemodilution. *Transfusion* 2004; **44** (12 Suppl): 26S-34S.
- 22) Liang TB, Li DL, Liang L, et al. Intraoperative blood salvage during liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: efficiency of leukocyte depletion filters in the removal of tumour cells. *Transplantation* 2008; **85**: 863-9.
- 23) Davies L, Brown TJ, Haynes S, et al. Cost-effectiveness of cell salvage and alternative methods of minimizing perioperative allogeneic blood transfusion: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2006; **10**: 1-210.
- 24) Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, et al. Cell salvage for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **4**: CD001888.
- 25) Brecher ME, Goodnough LT. The rise and fall of preoperative autologous blood donation. *Transfusion* 2001; **41**: 1459-62.
- 26) Waters JH. Red blood cell recovery and reinfusion. *Anesthesiology Clin N Am* 2005; **23**: 283-94.
- 27) American Association of Blood Banks. Intraoperative blood management. In: Waters JH, editor. *Perioperative Blood Management. A Physician's Handbook*, 1th ed, Bethesda, Maryland: AABB; 2006. p. 45-76.
- 28) American Association of Blood Banks. Autologous blood donation and transfusion. In: Brecher ME, editor. *Technical Manual*, 15th ed, Bethesda, Maryland: AABB; 2005. p. 117-38.
- 29) Hansen E, Pawlik M. Reasons against the retransfusion of unwashed wound blood. *Transfusion* 2004; **44** (12 Suppl): 45S-53S.
- 30) Faught C, Wells P, Ferguson D, et al. Adverse effects of methods for minimizing perioperative allogeneic transfusion: a critical review of the literature. *Transfus Med Rev* 1998; **12**: 206-25.
- 31) Huet C, Salmi LR, Fergusson D, et al. A meta analysis of the effectiveness of cell salvage to minimize perioperative allogeneic blood transfusion in cardiac and orthopedic surgery. *Anesth Analg* 1999; **89**: 861-78.
- 32) Hiippala S, Strid L, Wennerstrand M, et al. Tranexamic acid (Cyklokapron) reduces perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 1995; **74**: 534-7.
- 33) Benoni G, Fredin H. Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty: a prospective, randomised, double blind study of 86 patients. *J Bone Joint Surg Br* 1996; **78**: 434-40.
- 34) Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, et al. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? *Anesthesiology* 2006; **105**: 1034-46.
- 35) Levy JH. Pharmacologic methods to reduce perioperative bleeding. *Transfusion* 2008; **48** (1 Suppl): 31S-8S.
- 36) Kagoma YK, Crowther MA, Douketis J, et al. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: a systematic review of randomized trials. *Thromb Res* 2009; **123**: 687-96.

- 37) Cardone D, Klein AA. Perioperative blood conservation. Eur J Anaesthesiol 2009; **26**: 722-9.
- 38) Carless PA, Anthony DM, Henry DA. Systematic review of the use of fibrin sealant to minimize perioperative allogeneic blood transfusion. Br J Surg 2002; **89**: 695-703.
- 39) Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. Ann Thorac Surg 2007; **83** (5 Suppl): S27-86.
- 40) Birmingham B. TEE diagnosis of mechanical AVR dysfunction associated with biological glue. Anesth Analg 2001; **93**: 1627-8.
- 41) Bingley JA, Gardner MA, Stafford EG, et al. Late complications of tissue glues in aortic surgery. Ann Thorac Surg 2000; **69**: 1764-8.
- 42) Kazui T, Washiyama N, Bashar AH, et al. Role of biologic glue repair of proximal aortic dissection in the development of early and midterm redissection of the aortic root. Ann Thorac Surg 2001; **72**: 509-14.
- 43) Vang SN, Brady CP, Christensen KA, et al. Autologous platelet gel in coronary artery bypass grafting: effects on surgical wound healing. J Extra Corpor Technol 2007; **39**: 31-8.
- 44) Trowbridge CC, Stammers AH, Woods E, et al. Use of platelet gel and its effects on infection in cardiac surgery. J Extra Corpor Technol 2005; **37**: 381-6.
- 45) Klein AA, Nashef SA, Sharples L, et al. A randomized controlled trial of cell salvage in routine cardiac surgery. Anesth Analg 2008; **107**: 1487-95.
- 46) Wang G, Bainbridge D, Martin J, Cheng D. The efficacy of an intraoperative cell saver during cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. Anesth Analg 2009; **109**: 320-30.
- 47) Vermeijden WJ, Hagenaars A, van Oeveren W, de Vries J. Do repeated runs of a cell saver device increase the pro-inflammatory properties of washed blood? Eur J Cardiothorac Surg 2008; **34**: 350-3.

APPENDICE

Tabella I - Gradi di raccomandazione¹

Grado di raccomandazione	Chiarezza dell'evidenza del rapporto rischio/beneficio	Forza metodologica	Implicazioni
1A	Chiara	<i>Trial</i> randomizzati senza importanti limitazioni.	Raccomandazione forte; si può applicare alla maggior parte dei pazienti nella maggior parte delle circostanze senza riserva.
1C+	Chiara	Non <i>trial</i> clinici randomizzati ma risultati di chiara forza estrapolati senza equivoci da <i>trial</i> clinici randomizzati o evidenza abbondante da studi osservazionali.	Raccomandazione forte; si può applicare alla maggior parte dei pazienti nella maggior parte delle circostanze.
1B	Chiara	<i>Trial</i> randomizzati con importanti limitazioni (risultati discordi, problemi metodologici).	Raccomandazione forte; probabilmente applicabile alla maggior parte dei pazienti.
1C	Chiara	Studi osservazionali.	Raccomandazione di forza intermedia; può essere cambiata nel caso che si renda disponibile un'evidenza più forte.
2A	Incerta	<i>Trial</i> randomizzati senza importanti limitazioni.	Raccomandazione di forza intermedia; la migliore azione può essere diversa secondo le circostanze o i valori del paziente o della società.
2C+	Incerta	Non <i>trial</i> clinici randomizzati ma risultati di chiara forza estrapolati senza equivoci da <i>trial</i> clinici randomizzati o evidenza abbondante da studi osservazionali.	Raccomandazione debole; la migliore azione può essere diversa secondo le circostanze o i valori del paziente o della società.
2B	Incerta	<i>Trial</i> randomizzati con importanti limitazioni (risultati discordi, problemi metodologici).	Raccomandazione debole; approcci alternativi probabilmente sono migliori in certi pazienti e in certe circostanze.
2C	Incerta	Studi osservazionali, opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti o del gruppo di lavoro responsabile di queste raccomandazioni.	Raccomandazione molto debole; altre scelte possono essere ugualmente ragionevoli.

Tabella II - Proposta di richiesta massima di sangue per tipo di intervento
(*MAXIMUM SURGICAL BLOOD ORDER SCHEDULE – MSBOS*)

Chirurgia generale	
Colecistectomia ed esplorazione del coledoco; plastica della parete addominale; vagotomia	T&S
Laparotomia esplorativa	2
Esofagectomia	4
Ernia iatale per via laparotomica; gastrostomia ed enterostomia; resezioni gastriche	T&S
Gastrectomia totale	2
Esofagogastrrectomia	4
Resezioni epatiche	2
Epatectomia	4
Resezione del retto per via addomino-perineale	4
Resezione anteriore del retto	2
Resezioni ileali	4
Resezioni coliche, emicolectomia, colectomia	2
Mastectomia semplice; tiroidectomia; paratiroidectomia; biopsia epatica; splenectomia, prelievo midollo	T&S
Surrenalectomia	3
Pancreasectomia	4
Trapianto di rene	2
Chirurgia toracica	
Biopsia polmonare; mediastinoscopia; toracotomia esplorativa	T&S
Pneumectomia; lobectomia; decorticazione pleurica	2
Chirurgia cardio-vascolare	
Amputazione gamba; simpaticectomia;	T&S
tromboendoarterectomia (TEA) femorale; TEA carotidea	
<i>Bypass</i> aorto-femorale	2
<i>Bypass</i> aorto-iliaco	4
Aneurismectomia aorta addominale	4
Aneurismectomia aorta toracica	6
Safenectomia; varicectomia	T&S
Sostituzioni valvolari; <i>bypass</i> aorto-coronarico	4
Neurochirurgia	
Ipofisectomia; laminectomia per ernia discale lombo-sacrale; derivazioni per idrocefalo	T&S
Asportazione meningioma	2
Asportazione tumori cerebrali primitivi/secondari	2
Ematoma subdurale cronico; cranioplastica	T&S
Aneurismectomia cerebrale	2

(segue)



Urologia

Resezione transuretrale prostata (TURP); resezione transuretrale vescica (TURV)	T&S
Adenomectomia prostatica a cielo aperto	2
Prostatectomia radicale	4
Cistectomia	4
Nefrectomia radicale	2
Pielolitotomia percutanea	T&S

Ostetricia/Ginecologia

Taglio cesareo; isterectomia addominale/vaginale	T&S
Laparo-isterectomia con annessiectomia bilaterale	4
Pelviectomia	6
Asportazione di mola vescicolare	2

Chirurgia ortopedica

Osteotomia/biopsia ossea	T&S
Innesto osseo da cresta iliaca; artrodesi di colonna	2
Protesi totale d'anca, di ginocchio, di spalla, di gomito	2
Rimozione di mezzi di sintesi dell'anca, di chiodo femorale	T&S
Sostituzione di protesi d'anca	4

Legenda:

T&S: *type and screen* (*type* = tipizzazione eritrocitaria con determinazione del gruppo ABO e del tipo Rh; *screen* = ricerca degli anticorpi irregolari anti-eritrocitari)

EMOCOMPONENTI PER USO TRASFUSIONALE

Unità di predeposito per autotrasfusione

L'unità di predeposito per autotrasfusione consiste in un'unità di SI e/o di emocomponenti prelevata al paziente cui è destinata per corrispondere a proprie esigenze terapeutiche². Il sangue intero, prelevato utilizzando materiale sterile e sacche regolarmente autorizzate, deve essere conservato in frigoemoteca ad una temperatura di 4 °C ($\pm$ 2 °C), per un periodo di tempo adeguato al tipo di anticoagulante-conservante impiegato, fino al suo utilizzo o alla scadenza della componente eritrocitaria. Più unità di SI e/o di emocomponenti, in funzione delle esigenze terapeutiche, possono essere prelevate dal paziente a brevi intervalli di tempo, secondo le procedure adottate nella struttura trasfusionale e con l'eventuale supporto farmacologico, e predepositate. L'unità di predeposito deve essere identificata in maniera univoca, sull'etichetta della relativa sacca deve essere apposta la firma del paziente e del medico responsabile del prelievo.

Concentrati eritrocitari utilizzabili

1. **Emazie concentrate**²: emocomponente ottenuto mediante la rimozione di parte del plasma (ed eventualmente delle piastrine) dal SI per centrifugazione, senza ulteriori manipolazioni o aggiunta di soluzioni additive; tale unità contiene tutti i GR di partenza, la maggior parte dei leucociti ($2,5-3 \times 10^9$) e un contenuto di PLT variabile (in rapporto al metodo di centrifugazione impiegato). L'Htc è compreso tra 65 e 75%, il contenuto minimo di Hb è di 45 g. Il volume di un CE è di 280 ± 50 mL. Le EC, preparate senza interruzione del circuito chiuso, devono essere conservate a $+ 4^\circ\text{C}$ ($\pm 2^\circ\text{C}$) per un periodo di tempo che dipende dall'anticoagulante impiegato (per la soluzione CPDA-1 il limite di scadenza è 35 giorni).
2. **Emazie concentrate private del *buffy-coat***²: emocomponente ottenuto con la separazione per centrifugazione di parte del plasma e dello strato leucocitario-piastrinico (*buffy-coat* - volume 20-60 mL) dai GR. L'Htc di questo emocomponente è compreso tra 65 e 75%. L'unità deve contenere l'originale quantità di GR eccetto 10-30 mL. Il contenuto in leucociti deve essere inferiore a $1,2 \times 10^9$ e il contenuto medio di PLT $< 20 \times 10^9$ per unità. Ogni unità deve avere un contenuto minimo di Hb pari a 43 g. Il volume è di 250 ± 50 mL. La durata del periodo di conservazione è analoga a quella indicata per le EC.
3. **Emazie concentrate con aggiunta di soluzioni additive**²: emocomponente ottenuto dal SI dopo centrifugazione e rimozione del plasma, con successiva aggiunta al CE di appropriate soluzioni nutritive. Il volume della soluzione additiva è compreso tra 80 e 110 mL. L'Htc dipende dalla quantità di soluzione additiva, dalla metodica di centrifugazione e dalla quantità di plasma residuo, e deve essere compreso tra 50 e 70%. Ciascuna unità deve avere un contenuto minimo di Hb di 45 g. L'unità possiede l'intero patrimonio eritrocitario di partenza e contiene, purché non siano stati rimossi, la maggior parte dei leucociti (da $2,5$ a 3×10^9) e una quantità variabile di PLT, in funzione del metodo di centrifugazione impiegato. Il volume varia in rapporto alla metodica di preparazione usata. La durata del periodo di conservazione è in rapporto alla soluzione additiva impiegata (SAG-M: 42 giorni).
4. **Emazie concentrate private del *buffy-coat* e risospese in soluzioni additive**²: emocomponente ottenuto dal SI per centrifugazione e rimozione del plasma e del *buffy-coat*, con successiva risospensione del CE in opportune soluzioni nutritive. Il volume della soluzione additiva è compreso tra 80 e 110 mL. L'Htc dell'emocomponente dipende dal volume della soluzione additiva, dal metodo di centrifugazione impiegato e dal volume del plasma residuo, e deve essere compreso tra 50 e 70%. Ogni unità deve contenere almeno 43 g di Hb alla fine delle procedure di preparazione. L'unità deve contenere tutti gli eritrociti di partenza, meno una quota non superiore a 30 mL. Il contenuto di leucociti deve essere $< 1,2 \times 10^9$ per unità e quello di PLT $< 20 \times 10^9$ per unità. Il volume varia in rapporto alla metodica di preparazione usata. La durata del periodo di conservazione è in rapporto alla soluzione impiegata (SAG-M: 42 giorni).

5. **Emazie lavate**²: emocomponente ottenuto dal SI dopo centrifugazione, rimozione del plasma e successivo lavaggio con soluzioni isotoniche a + 4 °C. Si tratta di una sospensione di emazie dalla quale è stata rimossa la maggior parte del plasma, dei leucociti e delle PLT. L'Htc può variare secondo le necessità cliniche, ma dovrebbe rimanere compreso tra 65 e 75%. Alla fine del procedimento di lavaggio ciascuna unità deve possedere un minimo di 40 g di Hb e non più di 0,3 g di proteine. Il preparato deve essere conservato a + 4 °C (± 2 °C) per un periodo di tempo più breve possibile e, in ogni modo, non superiore a 24 ore, se non sono utilizzati metodi che garantiscano l'integrità del circuito chiuso.
6. **Emazie leucodeplete**²: emocomponente ottenuto con la rimozione della maggior parte dei leucociti da un CE tramite filtrazione *pre-storage* (in linea) o *post-storage* (in laboratorio o *bedside*). La conta leucocitaria deve essere $< 1 \times 10^6$ per unità, preferibilmente $< 0,5 \times 10^6$. L'Htc deve essere compreso tra 50 e 70%. Il contenuto di Hb deve essere pari ad almeno 40 g. Se la preparazione del prodotto comporta l'apertura del sistema, il tempo di conservazione non deve essere superiore a 24 ore a + 4 °C (± 2 °C).
7. **Emazie congelate**²: emocomponente ottenuto per congelamento di CE con idoneo crioprotettivo (entro 7 giorni dalla raccolta) e conservato a temperature comprese tra - 60 °C e - 80 °C in congelatore meccanico, se si utilizza un metodo con alta concentrazione di glicerolo, o a temperature inferiori in azoto liquido, se si utilizza un metodo con bassa concentrazione di glicerolo. Le emazie congelate possono essere conservate fino a 10 anni e il loro impiego a scopo trasfusionale è condizionato dai criteri di idoneità previsti dalla normativa in vigore e dalla garanzia che sia sempre mantenuta la corretta temperatura di conservazione. Le indicazioni al congelamento sono: stoccaggio di unità di gruppi e fenotipi rari o, in casi speciali, di unità autologhe. Prima dell'uso le emazie sono scongelate, deglicerolizzate, lavate, risospese in soluzione fisiologica o soluzione additiva e utilizzate nel più breve tempo possibile; possono essere conservate a + 4 °C (± 2 °C) per non più di 24 ore, se non vengono utilizzati metodi che garantiscano l'integrità del circuito chiuso. L'unità ricostituita di emazie congelate è praticamente priva di proteine, leucociti e PLT. L'Htc deve essere compreso tra 65 e 75%. Ogni unità deve possedere un contenuto di Hb non inferiore a 36 g.
8. **Emazie da aferesi**²: emocomponente ottenuto mediante una raccolta effettuata utilizzando un separatore cellulare automatico. Con i separatori cellulari oggi utilizzati in genere le unità da aferesi risultano leucodeplete. Ogni unità deve possedere un contenuto minimo di Hb pari a 40 g, con un Htc del 65-70%, ridotto a 50-70% se le emazie sono risospese in soluzione additiva. La durata e le modalità per la conservazione sono le medesime delle EC.
9. **Emazie irradiate**²: emocomponente ottenuto mediante l'irradiazione di un CE con un quantitativo di radiazioni compreso tra 25 e 50 Gy. L'irradiazione ha lo scopo di inibire la vitalità dei linfociti ed è il solo metodo attualmente disponibile per prevenire la GvHD associata alla trasfusione. L'irradiazione deve avvenire entro 14 giorni dal prelievo e le unità irradiate devono essere trasfuse entro 28 giorni dal prelievo. Nei casi di trasfusione intrauterina, o neonatale, o a paziente con/a rischio di iperpotassiemia, è necessario procedere alla trasfusione entro 48 ore dall'irradiazione, oppure provvedere all'eliminazione dell'eccesso di potassio.

Plasma fresco congelato

Il PFC può essere preparato da unità di SI o raccolto mediante aferesi, congelato entro limiti di tempo e a temperature tali da preservare adeguatamente i fattori labili della coagulazione²⁻⁴. Esso contiene normali livelli dei fattori stabili della coagulazione, di albumina e di immunoglobuline. Contiene almeno il 70% dell'originale fattore VIII coagulante e almeno quantità simili degli altri fattori labili e degli inibitori naturali della coagulazione²⁻⁴.

I prodotti a disposizione, oltre al PFC, sono PFC inattivato con solvente/detergente (PFC S/D), plasma inattivato con blu di metilene (PFC MB), con psoraleni, in particolare amotosalen (S59) e ultravioletti A⁵; a breve sarà disponibile la tecnologia di inattivazione con riboflavina.

Il PFC S/D è un prodotto farmaceutico, ottenuto da un *pool* di circa 1.000 unità di PFC⁶; il PFC MB non è un prodotto farmaceutico, ma deriva dall'utilizzo della metodica di inattivazione sulle singole unità di plasma⁶.

Concentrati piastrinici utilizzabili

1. **Concentrati piastrinici da singola unità di sangue intero²:** sono ottenuti da SI fresco mantenuto a $+ 22 \pm 2^\circ\text{C}$, attraverso centrifugazione e successivo recupero della maggior parte del contenuto in PLT. Ad un controllo di qualità a campione, il preparato deve contenere, nel 75% delle unità esaminate, un numero di PLT compreso tra $0,45$ e $0,85 \times 10^{11}$ in 50-60 mL del mezzo di sospensione. Il preparato deve possedere, per singola unità, un contenuto di leucociti $< 0,2 \times 10^9$, se da plasma ricco di PLT, o $< 0,05 \times 10^9$, se da *buffy-coat*, se non sono state adottate misure volte a diminuire il contenuto dei componenti predetti. Esso, qualora sia stato preparato in sistema chiuso, può essere conservato a $22^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$, in agitazione continua, per un periodo di tempo variabile in funzione del contenitore impiegato e, in ogni caso, non oltre 5 giorni dal prelievo. Il volume di plasma o di liquido conservante deve essere in quantità tale da garantire, durante tutto il periodo di conservazione, un pH compreso fra 6,4 e 7,4.
2. **Concentrati piastrinici da *pool* di *buffy-coat*²:** sono ottenuti da un *pool* di 5-8 *buffy-coat* da singole unità di SI fresco e devono contenere almeno $2,5 \times 10^{11}$ PLT. La miscela di *buffy-coat*, compatibile per gruppo sanguigno, deve essere quindi diluita con un'adeguata quantità di plasma, o con appropriata soluzione nutriente, e centrifugata, in modo da ridurre il contenuto di leucociti ad una quantità $< 0,05 \times 10^9$ per singola unità di partenza. Il valore di pH e la temperatura di conservazione sono quelli previsti per i concentrati piastrinici. La durata del periodo di conservazione dipende dal contenitore impiegato.
3. **Concentrati piastrinici lavati²:** possono essere preparati per pazienti con ripetute reazioni dopo trasfusione di PLT o in pazienti con anticorpi anti-IgA. I lavaggi comportano la riduzione proteica, ma contemporaneamente diminuisce il contenuto piastrinico. Le PLT devono poi essere risospese in una soluzione additiva, o in soluzione salina, se immediatamente utilizzati.
4. **Concentrati piastrinici da aferesi²:** sono ottenuti da un singolo donatore sottoposto a piastrinoafèresi. Ad un controllo di qualità a campione, il contenuto di PLT non deve essere $< 3 \times 10^{11}$ in almeno il 75% dei campioni;

il concentrato ottenuto da plasmapiastrinoafèresi o da prelievo multicomponente deve contenerne almeno 2×10^{11} . L'emocomponente, se preparato in sistema chiuso, può essere conservato a $22 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ in agitazione continua per un periodo di tempo variabile in funzione del contenitore impiegato e, in ogni caso, non superiore a 5 giorni dal prelievo. Il volume di plasma deve essere in quantità tale da garantire, durante tutto il periodo di conservazione, un pH compreso fra 6,4 e 7,4.

5. **Concentrati piastrinici da afèresi sospesi in soluzioni additive**²: sono ottenuti da un singolo donatore sottoposto a piastrinoafèresi singola o *multicomponent* (plasma-piastrinoafèresi, eritro-piastrinoafèresi). Le PLT sono sospese in un liquido composto per il 30% circa da plasma e per il 70% circa da soluzione additiva. Il contenuto di PLT è paragonabile a quello dei CP da afèresi, così come le modalità ed il periodo di conservazione. Il volume di liquido conservante deve essere in quantità tale da garantire, durante tutto il periodo di conservazione, un pH compreso fra 6,4 e 7,4. La minore quantità di plasma presente in questo tipo di emocomponente facilita l'assegnazione del prodotto, che può essere fatta anche non rispettando, negli adulti, la compatibilità ABO donatore/ricevente, proprio per la ridotta quantità di agglutinine anti-A/A,B; questo emocomponente, inoltre, per lo stesso motivo, potrebbe essere associato a un minore rischio sia di reazione alle proteine plasmatiche che di TRALI.
6. **Piastrine crioconservate (da afèresi)**²: le PLT crioconservate (da afèresi) sono preparate congelando a $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$, o a temperature inferiori, un CP da afèresi prelevato da non più di 24 ore. Il preparato può essere conservato in congelatore meccanico a $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$, fino ad un anno, oppure in vapori d'azoto liquido a $-150 \text{ }^{\circ}\text{C}$, fino a 10 anni. E' necessario utilizzare un crioprotettivo. Prima dell'uso le PLT devono essere scongelate e risospese in appropriata soluzione. Dopo scongelamento devono essere usate immediatamente. In caso di breve periodo di conservazione vanno mantenute in adeguata agitazione a $+22 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Un'unità ricostituita di PLT crioconservate deve avere: volume da 50 a 200 mL, conta piastrinica maggiore del 40% del contenuto piastrinico prima del congelamento, leucociti residui $< 1 \times 10^6$.
7. **Concentrati piastrinici leucodepleti**: emocomponente ottenuto con la rimozione della maggior parte dei globuli bianchi (GB) da un concentrato piastrinico.
 - CP da *pool*: GB residui $< 0,2 \times 10^6$.
 - CP da afèresi: GB residui $< 0,1 \times 10^6$.Sono disponibili per le PLT tecnologie di inattivazione dei patogeni con psoraleni, in particolare amotosalen (S59) e ultravioletti A, e con riboflavina⁵⁻⁷.

Crioprecipitato

Il crioprecipitato è un preparato costituito dalla frazione crioglobulinica del plasma fresco², ottenuta da una singola donazione, concentrato ad un volume finale non superiore a 40 mL. Esso viene preparato dal PFC per scongelamento lento a $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ per 24 ore; il precipitato insolubile così ottenuto viene poi separato per centrifugazione e conservato congelato. Il prodotto contiene, oltre al FVIII, anche la maggior parte del FvW, del fibrinogeno, del FXIII e della fibronectina, presenti nel plasma fresco di partenza. Il crioprecipitato non è sottoposto ad inattivazione virale.

EMOCOMPONENTI PER USO NON TRASFUSIONALE (TOPICO)

Colla di fibrina

La CDF è un emocomponente per uso topico², di origine autologa o allogenica. Il suo uso topico facilita l'adesione tissutale, favorisce l'emostasi e coadiuva le suture chirurgiche nel processo di cicatrizzazione. Trova il maggior impiego nella chirurgia cardiovascolare, toracica ed epatica, ma anche in neurochirurgia e in chirurgia plastica. Il preparato è ottenuto dal plasma di origine autologa o allogenica, attraverso una procedura che garantisca l'asepsi. Dopo la preparazione va utilizzato il più rapidamente possibile, oppure congelato secondo tempi e modalità analoghi a quelli del PFC. In caso di origine allogenica devono essere eseguiti gli esami obbligatori per la validazione biologica.

PLASMADERIVATI DI INTERESSE

I farmaci plasmaderivati possono essere infusi indipendentemente dal gruppo sanguigno del ricevente.

Albumina

Le soluzioni di albumina vengono preparate da plasma di donatori sani. Essa è pastorizzata a 60 °C per 10 ore⁸. Sono registrate preparazioni al 5%, al 20% e al 25%. Le soluzioni di albumina umana al 5% hanno una pressione osmotica che è pressappoco equivalente a quella del plasma normale; quelle al 20-25% sono iperosmotiche. Tutte le preparazioni contengono 130-160 mEq di sodio per litro⁷.

Antitrombina

I concentrati di AT, così come tutti gli altri plasmaderivati, vengono preparati utilizzando *pool* di plasma umano, proveniente da non meno di 1.000 donatori diversi⁸. Sono registrati per impiego clinico prodotti di varie ditte, sottoposti a procedure di inattivazione mediante pastorizzazione, talora seguita da nanofiltrazione⁷.

Sono disponibili flaconi da 500 - 1.000 - 1.500 - 2.000 UI.

Concentrato di complesso protrombinico

I CCP contengono il FII, il FIX e il FX, ad azione procoagulante, nonché inibitori naturali e fisiologici della coagulazione come la proteina C, la proteina S e tracce di AT, eparina e vitronectina⁹. E' recente l'introduzione in commercio di un CCP contenente anche il FVII. Sono disponibili CCP contenenti fattori della coagulazione non attivati e un concentrato di fattori attivati. I CCP, così come tutti gli altri plasmaderivati, sono preparati utilizzando *pool* di plasma umano, proveniente da non meno di 1.000 donatori diversi⁸. Sono disponibili flaconi da 200 - 500 - 1.000 UI.

Fibrinogeno

Il concentrato di fibrinogeno purificato non è registrato in Italia, ma è reperibile. Il preparato deriva dal surnatante del crioprecipitato ed è purificato mediante precipitazione multipla⁹. Il prodotto è sottoposto ad inattivazione virale mediante pastorizzazione a 60 °C per 20 ore ed è stabilizzato con albumina.

Tabella III - Terapia trasfusionale: scelta del fenotipo ABO delle unità da trasfondere^{4,7}

Emocomponente	Fenotipo ABO del ricevente	Fenotipo ABO da trasfondere (in ordine di scelta)
Emazie concentrate	O	O
	A	A, O
	B	B, O
	AB	AB, A, B, O
Plasma fresco congelato e crioprecipitato	O	O, A, B, AB
	A	A, AB
	B	B, AB
	AB	AB
Concentrati piastrinici	O	O, A, B, AB
	A	A, AB (O deplasmate)*
	B	B, AB (O deplasmate)*
	AB	AB (A, B, O deplasmate)*

Nota:

In caso di utilizzo di concentrati piastrinici da singolo donatore è preferibile rispettare la compatibilità ABO e, laddove questo non sia possibile, è opportuno valutare il grado di contaminazione eritrocitario delle singole unità.

Legenda:

*: oppure negative per anti-A/A,B ad alto titolo

BIBLIOGRAFIA

- 1) Guyatt G, Schünemann HJ, Cook D, et al. Applying the grades of recommendation for antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; **126**: S179-87.
- 2) Decreto del Ministro della Salute 3 Marzo 2005. Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 85, 13 aprile 2005.
- 3) Council of Europe. *Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components. Recommendation No R (95) 15 on the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components*, 14th ed, Strasbourg, Council of Europe Press; 2008.
- 4) Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI). *Standard di Medicina Trasfusionale*. 1^a Edizione, settembre 2007. SIMTI Servizi Srl, Milano, Italia.
- 5) Solheim BG. Pathogen reduction of blood components. *Transfus Apher Sci* 2008; **39**: 75-82.
- 6) Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus* 2009; **7**: 132-50.
- 7) Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. *Raccomandazioni SIMTI sul Corretto Utilizzo degli Emocomponenti e dei Plasmaderivati*. 1^a Edizione, settembre 2008. SIMTI Servizi Srl, Milano, Italia.
- 8) Burnouf T. Modern plasma fractionation. *Transfus Med Rev* 2007; **21**: 101-17.
- 9) Brigulla M, Thiele T, Scharf C, et al. Proteomics as a tool for assessment of therapeutics in transfusion medicine: evaluation of prothrombin complex concentrates. *Transfusion* 2006; **46**: 377-85.
- 10) Santagostino E. Linee Guida per la terapia sostitutiva dell'emofilia e dei difetti ereditari della coagulazione. Associazione Italiana dei Centri Emofilia; 2003. Disponibile all'indirizzo web: http://www.aiceonline.it/documenti/LineeGuida/italia_Coagulopatie.pdf. Ultimo accesso: 25/03/2010.



GLOSSARIO DEI TERMINI E DELLE SIGLE

2,3-DPG: 2,3-difosfoglicerato

AAA: aneurisma dell'aorta addominale

ABC study: *Anemia and Blood Transfusion in Critical Care study*

ACD: acido citrico/citrato trisodico/destrosio

ACT: acido tranexamico

AEAC: acido epsilon amino caproico

aPTT: tempo di tromboplastina parziale attivata

ARDS: *acute respiratory distress syndrome*

AT: antitrombina

ATP: adenosina trifosfato

BCP: *bypass* cardiopolmonare

BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva

BV: *blood volume*, volume ematico

C1, C3, C5: componenti 1, 3 e 5 del complemento

C3a: componente 3 attivato del complemento

C5a: componente 5 attivato del complemento

CABG: *coronary artery bypass grafting*

CCI: *corrected count increment*

CCP: concentrato/i di complesso protrombinico

CDF: colla di fibrina

CE: concentrato/i eritrocitario/i

CID: coagulazione intravascolare disseminata

CMV: citomegalovirus

Co: cobalto

COX1: ciclo-ossigenasi 1

CP: concentrato/i piastrinico/i

CPD-A: citrato/fosfato/destrosio/adenina

CPDA-1: citrato/fosfato/destrosio/adenina – formula 1

Cr: cromo

CVC: catetere venoso centrale

DDAVP: *1-desamino-8-D-arginine vasopressin* (desmopressina)

DPSA: donazione preoperatoria di sangue autologo

EAN: emodiluizione acuta normovolemica

EBPM: eparine a basso peso molecolare

EC: emazie concentrate

ECP: proteina cationica degli eosinofili

EFA: embolismo da fluido amniotico



EMEA: *European Medicines Agency*

ENF: eparina/e non frazionata/e

EPO: eritropoietina

EPP: emorragia *post partum*

EPX: proteina X degli eosinofili

ER: efficienza di raccolta

ev: endovenosa/o

FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei

FDP: prodotti di degradazione del fibrinogeno

FG: fibrinogeno

FII: fattore II

FV: fattore V

FVII: fattore VII

FVIII: fattore VIII

FVIIIIC: fattore VIII coagulante

FIX: fattore IX

FvW: fattore von Willebrand

FX: fattore X

FXI: fattore XI

FXII: fattore XII

FXIIa: fattore XII attivato

FXIII: fattore XIII

FXIIIa: fattore XIII attivato

GB: globuli bianchi

GR: globuli rossi

GvHD: *graft-versus-host disease*

Hb: emoglobina

Hbl: emoglobina libera

HELLP: *hemolytic anemia elevated liver enzymes and low platelet count*

HBV: *hepatitis B virus*

Hb_{RPO} totale o libera: Hb della sospensione di GR da RPO (totale della sospensione di GR o libera nel sovrantante)

HCV: *hepatitis C virus*

HIV: *human immunodeficiency virus*

HLA: *human leucocyte antigen(s)*

Hp: Htc medio del paziente durante il RIO

HPA: *human platelet antigen(s)*

Hr: Htc medio delle EC recuperate dopo il lavaggio

Htc: ematocrito



Htc_F: Htc finale minimo raggiungibile del paziente
Htc_I: Htc iniziale del paziente
Htc_M: media tra Htc iniziale e finale del paziente
Htc_{RPO}: Htc del sangue ottenuto da RPO
IgA: immunoglobulina/e A
IgG: immunoglobuline G
IL-1: interleuchina-1
IL-6: interleuchina-6
IL-8: interleuchina 8
K⁺: ione potassio
LDH: lattato deidrogenasi
MCV: volume globulare medio
MOF: *multiorgan failure*
MPX: mieeloperossidasi
MSBOS: *maximum surgical blood order schedule*
Nb: numero delle *bowl* processate durante il RIO
O₂: ossigeno
PA: pressione arteriosa
PAI-1: inibitore di tipo 1 dell'attivatore del plasminogeno
PF4: fattore piastrinico 4
PFA: *platelet function analyzer*
PFC MB: plasma fresco congelato inattivato con blu di metilene
PFC S/D: plasma fresco congelato inattivato con solvente/detergente
PFC: plasma fresco congelato
PGE₂: prostaglandina E₂
PGI₂: prostaglandina I₂
pH: logaritmo negativo della concentrazione di ioni idrogeno
PI: incremento piastrinico desiderato
PLT: piastrine
PNLG: programma nazionale per le linee guida
pO₂: pressione parziale dell'ossigeno
POC: *point-of-care*
PT: tempo di protrombina
rFVIIa: fattore VII attivato ricombinante
RIO: recupero intraoperatorio
RIPA: *ristocetin induced platelet aggregation*
RPO: recupero postoperatorio
RR: rischio relativo
SAG-M: salina/adenina/glucosio/mannitolo



SI: sangue intero

SIMTI: Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia

SIRS: *systemic inflammatory response syndrome*

SNC: sistema nervoso centrale

SRMD: *stress-related mucosal disease*

SSN: Servizio Sanitario Nazionale

T&S: *type and screen*

TE: tempo di emorragia

TEA: tromboendoarterectomia

TNF- α : *tumor necrosis factor- α*

tPA: attivatore tissutale del plasminogeno

TRALI: *transfusion-related acute lung injury*

TT: terapia trasfusionale

TURP: resezione transuretrale prostata

TURV: resezione transuretrale vescica

TxA₂: trombassano A₂

TxB₂: trombassano B₂

Vb: volume della *bowl* utilizzata durante il RIO

vWD: von Willebrand *disease*

vWF: fattore von Willebrand

vWF:Ag: von Willebrand *antigen*

vWF:RCo: von Willebrand *ristocetin cofactor*

UNITÀ DI MISURA

°C: grado centigrado

cm: centimetro

dL: decilitro

g: grammo

Gy: Gray – unità di misura della dose assorbita di radiazione

kg: kilogrammo

L: litro

m²: metro quadrato

mEq: milli-equivalente

mg: milligrammo

mL: millilitro

mmHg: millimetro di mercurio

mmol: millimole

UI: unità internazionale

µg: microgrammo

TESTO ONLINE

Finito di stampare nel mese di giugno 2010

Editore: SIMTI Servizi Srl, Via Desiderio 21, 20131 Milano
Stampa: Grafica Briantea Srl, Usmate Velate (MI)