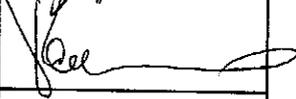
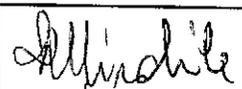
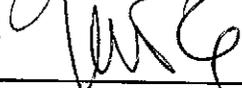


MANUALE PER IL
BUON USO DEL SANGUE
ED EMODERIVATI

	Nome/Funzione	Data	Firma
Redazione	Dott. Francesco Spedale Direttore UOC SIMT	17/11/2022	
	Dott.ssa Paola Romano Responsabile Qualità SIMT Enna	17-11-2022	
Verifica	Verificato dal COBUS nella riunione del 16 11 2022		
Verifica formale	Dott. Pierfranco Mirabile Dirigente UOS Qualità e Rischio Clinico	18/11/2022	
Approvazione	Dott. Emanuele Cassarà Direttore Sanitario Aziendale ASP Enna	21.11.2022	
Adozione	Dott. Francesco Iudica Direttore Generale ASP Enna	26.XI.2022	

INDICE GENERALE

Premessa	5
1.	Scopo 5
2.	Campo di applicazione 5
3.	Scheda di registrazione delle modifiche..... 5
4.	Definizioni ed acronimi 6
5.	Responsabilità 8
6.	Descrizione delle attività 9
6.1.	Indicazioni all'uso degli emocomponenti..... 9
6.1.1.	Tipologia di emocomponenti 9
6.1.2.	Componenti plasmatici 12
6.1.3.	Indicazioni alla trasfusione di CE..... 16
6.2.	Raccomandazioni per la trasfusione di plasma 19
6.2.1.	Indicazioni in neonatologia 19
6.2.2.	Modalità di utilizzo..... 19
6.2.3.	Posologia..... 20
6.2.4.	Compatibilità ABO/Rhd 20
6.2.5.	Indicazioni inappropriate 20
6.2.6.	Controindicazioni..... 20
6.3.	Indicazioni per l'uso delle piastrine..... 20
6.3.1.	Piastrinopenie iporigenerative..... 21
6.3.2.	Profilassi per interventi chirurgici 21
6.3.3.	Indicazioni in terapia (sanguinamento in atto) 22
6.3.4.	Indicazioni in neonatologia 23
6.3.5.	Pratica trasfusionale 23
6.3.6.	Controllo dell'efficacia trasfusionale 23
6.3.7.	Compatibilità ABO/Rhd..... 24
6.3.8.	Refrattarietà 24
6.3.9.	Indicazioni inappropriate 24
6.4.	Raccomandazioni per l'uso di albumina..... 25
6.4.1.	Elementi di fisiologia..... 25
6.4.2.	Preparazioni di albumina 26



6.4.3.	Indicazioni.....	26
6.4.4.	Condizioni acute	26
6.4.5.	Indicazioni inappropriate.....	30
6.4.6.	Calcolo della dose di albumina da somministrare	30
6.4.7.	Effetti collaterali e reazioni avverse.....	30
6.4.8.	Raccomandazioni.....	30
6.5.	Raccomandazioni per l'uso delle immunoglobine	31
6.5.1.	Elementi di farmacocinetica	31
6.5.2.	Preparazione di immunoglobuline.....	31
6.5.3.	Meccanismo d'azione	31
6.5.4.	Terapia sostitutiva	32
6.5.5.	Deficit primitivi	33
6.5.6.	Deficit secondari	33
6.5.7.	Immunomodulazione.....	34
6.5.8.	Effetti collaterali e reazioni avverse.....	34
6.5.9.	Precauzioni e raccomandazioni	35
6.6.	Raccomandazioni per l'uso dei concentrati di antitrombina	36
6.6.1.	Elementi di fisiologia.....	36
6.6.2.	Preparazioni di antitrombina	36
6.6.3.	Meccanismo d'azione	36
6.6.4.	Carenza congenita di AT	37
6.6.5.	Carenza acquisita di AT	37
6.6.6.	Indicazioni.....	38
6.6.7.	Calcolo della dose di AT da somministrare	39
6.6.8.	Effetti collaterali e reazioni avverse.....	39
6.6.9.	Raccomandazioni.....	39
6.7.	Raccomandazioni per l'uso dei concentrati di complesso protrombinico	40
6.7.1.	Preparazioni di concentrato di complesso protrombinico.....	40
6.7.2.	Indicazioni.....	40
6.7.3.	Posologia e modalità di somministrazione	41
6.7.4.	Correzione dell'eccesso di anticoagulazione da TAO.....	42
6.7.5.	Controindicazioni, effetti collaterali e reazioni avverse.....	42
6.7.6.	Raccomandazioni.....	42
6.8.	Autotrasfusione e predeposito	43



6.8.1.	Predeposito	43
6.9.	MSBOS <i>Massima richiesta di sangue per tipo di intervento</i>	44
6.10.	Richiesta di sangue/emocomponenti	46
6.11.	Corretta modalità di trasfusione	48
6.11.1.	Identificazione del paziente e delle unità consegnate	48
6.11.2.	Osservazione clinica durante la trasfusione	48
6.11.3.	Infusione del sangue	48
6.11.4.	Set per la somministrazione del sangue	49
6.11.5.	Riscaldamento del sangue	49
6.11.6.	Somministrazione contemporanea di altri farmaci e fluidi	49
6.11.7.	Documentazione	50
6.11.8.	Verifica di efficacia della trasfusione	50
6.12.	Eventi avversi alla trasfusione	52
6.12.1.	Le reazioni trasfusionali	52
6.12.2.	Tipologie di reazioni	52
6.12.3.	Reazioni immediate immunologiche	54
6.12.4.	Reazioni immediate non immunologiche	56
6.12.5.	Reazioni ritardate immunologiche	57
6.12.6.	Misure preventive in pazienti con storia di reazioni trasfusionali positiva/con cardiopatie	58
6.13.	Utilizzo di sangue/emoderivati presso il Presidio ospedaliero di Leonforte	65
7.	Documenti di riferimento	65
8.	Allegati	65
9.	Lista di distribuzione	65



Premessa

Il sangue è una risorsa terapeutica limitata e deperibile che, accanto a vantaggi, comporta anche rischi limitati ma misurabili.

Scopo delle seguenti linee guida è migliorare la gestione degli emocomponenti al fine di riservarne l'utilizzo in quelle situazioni cliniche in cui la trasfusione sia effettivamente necessaria ed il rischio giustificato dal miglioramento delle condizioni cliniche del paziente.

La richiesta trasfusionale deve essere preceduta da un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio per il paziente e dalla consapevolezza del rischio intrinseco ad ogni atto trasfusionale.

Il medico che prescrive una trasfusione di emocomponenti ha una doppia responsabilità: verso i pazienti, affinché i benefici siano superiori ai possibili rischi e verso i donatori di sangue, affinché la loro donazione sia stata usata in maniera appropriata.

La terapia trasfusionale trova indicazione solo come atto terapeutico di estrema necessità qualora sia in pericolo la vita del paziente.

1. Scopo

Scopo del seguente documento è garantire la corretta gestione degli emocomponenti al fine di riservarne l'utilizzo in quelle situazioni cliniche in cui la trasfusione sia effettivamente necessaria ed il rischio giustificato dal miglioramento delle condizioni cliniche del paziente.

2. Campo di applicazione

Tutte le UU.OO. sanitarie dell'ASP di Enna, qualora si renda necessaria una infusione di sangue o emoderivati.

3. Scheda di registrazione delle modifiche

DATA	REVISIONE (REV.)	DESCRIZIONE
15/11/2022	0.0	Prima Emissione



4. Definizioni ed acronimi

DEFINIZIONI

Gli eventi avversi alla Trasfusione sono eventi non desiderabili e non intenzionali che avvengono all'interno del processo trasfusionale e si dividono in due grosse categorie: EFFETTI INDESIDERATI e INCIDENTI.

INCIDENTE: evento insorto durante il processo trasfusionale che rappresenta una deviazione dalle istruzioni operative standard o dalle politiche e procedure dell'ospedale e che è in grado di mettere in pericolo la salute dei pazienti.

L'incidente porta o può portare alla Trasfusione di un emocomponente sbagliato/non adatto. L'incidente può o meno causare un effetto indesiderato/reazione trasfusionale

Esempi:

- Errore di identificazione del campione
- Assegnazione/ Trasfusione di emocomponente al paziente sbagliato
- Assegnazione / Trasfusione di emocomponente sbagliato / scaduto / non idoneo /non valido
- Errore di laboratorio

Distinguiamo due livelli di incidente:

1. **Incidente completo:** rilevato dopo l'inizio della Trasfusione;
2. **Incidente near-miss:** rilevato prima della Trasfusione.

EFFETTO INDESIDERATO: reazione trasfusionale o qualunque evento avverso clinicamente significativo a seguito/per causa di una Trasfusione di emocomponenti.

Gli effetti indesiderati alle Trasfusioni sono classificati in base al meccanismo eziopatogenetico nel seguente ordine:

1. Infezioni trasmesse da Trasfusioni (TT)
2. Effetti indesiderati Immunomediati
3. Effetti indesiderati Cardiovascolari o Metabolici
4. Effetti indesiderati alla trasfusione non già classificati/noti

La sequenza temporale, anche in assenza di un documentato legame di causalità, è criterio sufficiente per segnalare un effetto indesiderato seguito ad una trasfusione.

Sarà poi la analisi dell'evento a definire il grado di imputabilità della stessa.

ACRONIMI:

AT antitrombina

CE Concentrati eritrocitari

CCP concentrati di complesso protrombinico

CoBus Comitato Buon uso del sangue

CVC catetere venoso centrale

HB Emoglobina

IMA infarto miocardico acuto

LA leucemia acuta

MSBOS Maximum Surgical Blood Order Schedule

PFC Plasma fresco concentrato

PLT Piastrine

SER Sindrome epatorenale

TAO terapia anticoagulante orale



5. Responsabilità

Legenda R: responsabile, C: coinvolto, I: informato

	Medico di U.O.	Infermiere U.O.	Dirigente SIMT
Definizione dell'indicazione trasfusionale	R		
Valutazione per l'autotrasfusione	R		
Identificazione del paziente in tutte le fasi	R	R	
Sorveglianza del paziente	R	R	
Valutazione di efficacia	R		
Segnalazione di eventuali complicanze della trasfusione	R	C	
Registrazione dei dati relativi alla trasfusione	R		
Verifica del rispetto delle indicazioni trasfusionali e consulenza trasfusionale			R
Assegnazione delle unità			R
Raccolta ed elaborazione dei dati trasfusionali			R



6. Descrizione delle attività

6.1. Indicazioni all'uso degli emocomponenti

Una richiesta di emocomponenti DEVE sempre essere preceduta dalle seguenti valutazioni:

- miglioramento della condizione clinica del paziente.
- riduzione delle perdite ematiche per ridurre il fabbisogno trasfusionale.
- trattamento terapeutico alternativo prima della trasfusione.
- indicazioni del SIMT per la trasfusione del paziente.
- rischio di trasmettere una malattia infettiva attraverso la trasfusione
- Ricordare che il rischio di una complicazione non infettiva è attualmente più alto di quello infettivo
- beneficio della trasfusione per compensare il rischio del paziente
- presenza di personale esperto in grado di intervenire immediatamente nel caso di un'eventuale reazione trasfusionale acuta.
- registrazione della trasfusione e le relative motivazioni nella cartella clinica del paziente dopo aver compilato correttamente la richiesta trasfusionale
- **informazione chiara del paziente sui benefici e i rischi della trasfusione nel suo caso particolare e compilazione del consenso informato scritto**

6.1.1. Tipologia di emocomponenti

Concentrati eritrocitari prefiltrati

Sono concentrati eritrocitari leucodepleti, perché i leucociti possono indurre la produzione di anticorpi che, in pazienti immunodepressi, causano reazioni febbrili non emolitiche. Per tali pazienti è quindi necessario disporre di concentrati eritrocitari deprivati di leucociti, che vengano preparati usualmente mediante filtrazione in laboratorio. I migliori filtri disponibili in commercio rimuovono oltre il 99 % dei leucociti presenti nel sangue intero.

- **Conservazione:** il preparato deve essere conservato a 4°C per 42 giorni.

Concentrati eritrocitari lavati

Sono concentrati eritrocitari dai quali la maggior parte del plasma, dei leucociti e delle piastrine è stata allontanata mediante lavaggio con soluzione fisiologica. Con questa procedura viene rimosso oltre il 97 % delle proteine plasmatiche.

- **Conservazione:** il preparato deve essere conservato a 4°C per il più breve tempo possibile e comunque non superiore a ventiquattro ore quando non vengono utilizzati metodi che ne garantiscono la lavorazione in circuito chiuso. Se la lavorazione avviene in circuito chiuso e

se il preparato è conservato utilizzando soluzioni additive/conservanti, questo emocomponente può essere utilizzato fino a 7 giorni dalla preparazione.

- **Somministrazione:** è la stessa prevista per tutti i concentrati eritrocitari.

Concentrato eritrocitario leucodepleto irradiato

L'irradiazione del concentrato eritrocitario con una dose di raggi compresa tra 25 e 50 Gray, consente di inattivare i linfociti presenti.

I linfociti vitali contenuti in un emocomponente possono causare una grave forma di Graft versus Host Disease associata alla trasfusione (TA-GvHD) in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche e meno frequentemente in soggetti gravemente immunodepressi.

La necessità di irradiare i concentrati eritrocitari è fortemente diminuita dalla filtrazione, ma il trattamento viene comunque previsto in protocolli per pazienti che hanno ricevuto un trapianto.

La produzione di emazie irradiate viene programmata per casi selezionati.

- **Conservazione:** una volta irradiati i GR vanno trasfusi entro 24 ore; se ciò non fosse possibile, si rende necessario lavarli con soluzione fisiologica, al fine di rimuovere l'eventuale eccesso di potassio, possibilmente con un circuito chiuso, per limitare la contaminazione batterica.
- **Dose e somministrazione:** la dose media deve essere calcolata tenendo presente che:
 - a) nei pazienti adulti una unità di emazie concentrate incrementa, in media, il valore dell'emoglobina di 1 g/dL e l'ematocrito del 3%;
 - b) nei pazienti pediatrici 5 ml/Kg di emazie concentrate aumentano l'emoglobina di circa 1 g/dL;
 - c) l'emivita media delle emazie trasfuse è di circa 58 giorni.

Concentrati piastrinici da singolo Buffy Coat

Il concentrato piastrinico viene di norma preparato dalle donazioni di sangue intero. Per un paziente adulto una trasfusione consiste in un pool di piastrine ottenute da 4- 6 donazioni, ma in ogni caso il rapporto è di un concentrato piastrinico ogni 10 Kg di peso corporeo.

Conservazione: tra +20°C e +22°C, per 5 giorni sotto costante e delicata agitazione in un apposito apparecchio. Le piastrine contenute nei concentrati si danneggiano rapidamente se le unità sono esposte, anche per brevi periodi, a temperature inferiori a quelle indicate.

- **Somministrazione:** utilizzare set standard da trasfusione. Non riutilizzare set già impiegati per la trasfusione di concentrati eritrocitari.

Dato che gli antigeni del sistema ABO sono presenti sulla membrana piastrinica, è preferibile trasfondere concentrati piastrinici dello stesso gruppo ABO del ricevente.

L'incompatibilità ABO può causare infatti una riduzione della sopravvivenza delle piastrine trasfuse, anche se tale riduzione è generalmente di entità modesta in quanto le agglutinine naturali del sistema ABO presenti nel plasma possono, se ad alto titolo, sensibilizzare le ema-

zie di un ricevente ABO incompatibile. Tale condizione non comporta usualmente rischi clinicamente rilevanti per i pazienti, ma deve essere evitata perché può causare la positività del test dell'antiglobulina diretto.

Oltre alla compatibilità ABO sarebbe opportuno rispettare anche la compatibilità per il tipo Rh (D) per ridurre l'isoimmunizzazione anti D in pazienti D- nel caso di contaminazione eritrocitaria dei C.P. Eventualmente dovrà essere considerata l'opportunità di somministrare immunoglobuline anti-Rh (D) entro 72 ore dalla trasfusione di piastrine Rh positive soprattutto a donne giovani Rh negative.

La mancanza di C.P. omogruppo non deve comunque essere motivo di ritardo di una trasfusione di piastrine per la quale vi sia una valida indicazione clinica.

In un paziente di 60-70 Kg, la trasfusione di un concentrato piastrinico (un pool di 4-6 donazioni o un concentrato da aferesi) si associa ad un incremento del conteggio piastrinico di 20-40.000 μ l. L'incremento è inferiore in presenza di fattori come splenomegalia, febbre e setticemia, o nel caso di pazienti immunizzati verso gli antigeni leuco-piastrinici.

Concentrati piastrinici da Pool di Buffy Coat

Il concentrato piastrinico da pool di buffy coat, viene preparato in sistema chiuso assemblando 4/6 concentrati singoli da Buffy Coat.

I buffy-coat ottenuti da singola donazione di sangue intero vengono assemblati e risospesi in soluzione additiva (T-Sol); dopo centrifugazione si procede al trasferimento delle piastrine nella sacca definitiva, previa filtrazione in linea, per la rimozione dei leucociti.

Il numero di piastrine contenuto in un pool corrisponde ad una dose terapeutica e deve essere di almeno 2.0×10^{11} secondo quanto previsto dalla normativa vigente.

- **Conservazione:** viene conservato a 22°C (± 2) in agitazione continua non oltre 5 giorni dal prelievo del singolo concentrato prelevato per prima.
- **Somministrazione:** vedi concentrato singolo da Buffy Coat

Concentrato piastrinico da aferesi multicomponent

Si ottiene da singolo donatore, mediante procedura di aferesi.

Le piastrine vengono rispese in soluzione additiva (T-Sol), per ridurre le reazioni indesiderate alla trasfusione di plasma.

La procedura di aferesi consente di predisporre un concentrato piastrinico leucodepleto (n. di leucociti residui $< 1 \times 10^6$).

Il numero di piastrine contenute in un'unità di piastrine da aferesi multicomponent deve essere di almeno 2.0×10^{11} , secondo quanto previsto dalla normativa vigente.

I concentrati da aferesi sono utilizzati per casi selezionati (pazienti ematologici, pazienti refrattari alla trasfusione ordinaria).

6.1.2. Componenti plasmatici

Proprietà

Il PFC contiene normali livelli dei fattori stabili della coagulazione, di albumina e di immunoglobuline. Contiene almeno il 70% dell'originale fattore VIII coagulante (FVIIIc) e almeno quantità simili degli altri fattori labili e degli inibitori naturali della coagulazione.

Il PFC per uso clinico non deve contenere anticorpi irregolari antieritrocitari clinicamente significativi. Allo scopo di aumentare i livelli di sicurezza, il PFC può essere sottoposto a quarantena per un periodo minimo di due mesi.

Le fisiologiche differenze individuali nella concentrazione di proteine plasmatiche, fanno sì che la definizione generica di PFC si applichi a prodotti sensibilmente diversi per qualità.

Plasma fresco congelato

Qualora il plasma sia ottenuto da sangue intero deve essere separato e avviato al congelamento preferibilmente entro sei ore dalla raccolta; il plasma può essere anche separato e avviato al congelamento entro diciotto ore dalla raccolta se l'unità di partenza viene refrigerata e mantenuta ad una temperatura inferiore a +10 °C.

Qualora il plasma sia ottenuto da aferesi, il congelamento deve preferibilmente iniziare entro sei ore dalla raccolta e, in ogni caso, non oltre le 18 ore se l'unità di partenza viene refrigerata e mantenuta ad una temperatura inferiore a +10°C.

Il plasma ottenuto da sangue intero e da aferesi deve essere congelato utilizzando una apposita apparecchiatura, che consenta il completo congelamento ad una temperatura a valori inferiori a -30°C entro un'ora.

Il plasma fresco congelato (PFC), se mantenuto costantemente a temperatura inferiore a -25°C può essere conservato fino a ventiquattro mesi, se a temperatura compresa tra -18 e -25°C fino a tre mesi.

Trascorsi i periodi anzidetti il preparato è utilizzabile solo per il frazionamento industriale, con esclusione dell'avvio alla produzione di fattori coagulativi.

Lo scongelamento del PFC deve avvenire in condizioni controllate a temperatura compresa tra 30°C e 37°C in bagno termostatico con agitazione o con altra strumentazione idonea, tale da consentire il controllo della temperatura; dopo lo scongelamento deve essere usato il più presto possibile e comunque non oltre ventiquattro ore se conservato a +4°C (± 2)°C. Il PFC scongelato non può essere ricongelato.

Il plasma contenente anticorpi anti-eritrocitari irregolari clinicamente significativi non deve essere utilizzato a scopo clinico.

Il plasma fresco congelato ad uso clinico può essere sottoposto a quarantena al fine di ridurre il rischio di trasmissione di malattie infettive nel periodo finestra. La procedura di quarantena consiste nel conservare l'unità donata per un tempo minimo di almeno 60 giorni fino alla successiva donazione del donatore.



L'unità è rilasciata a fronte di test consecutivi negativi.

Somministrazione: deve essere rispettata la compatibilità ABO per evitare che gli anticorpi ABO presenti nel plasma emolizzino gli eritrociti del ricevente. I donatori di gruppo AB, nel cui plasma non sono presenti anticorpi del sistema ABO, sono i donatori universali di plasma, così come i donatori di gruppo O lo sono per i globuli rossi.

Per la trasfusione di plasma non sono necessari i test di compatibilità ma di controllo gruppo. Dopo lo scongelamento a + 37 °C (in bagnomaria) trasfondere mediante set standard da trasfusione. Il monitoraggio del paziente durante la trasfusione è importante perché le reazioni al plasma non sono infrequenti e occasionalmente si osservano reazioni anafilattiche gravi.

N.B. Il plasma non deve essere usato per espandere il volume ematico: per questa finalità sono disponibili prodotti molto più sicuri. Non deve essere infuso PFC in pazienti con deficit congenito di IgA.

Plasma inattivato con solvente/detergente

Il PFC S/D è un prodotto farmaceutico, ottenuto da un pool di circa 1.000 unità di PFC, con le seguenti caratteristiche:

- elevata standardizzazione lotto per lotto;
- dichiarazione della concentrazione/attività delle proteine biologicamente attive;
- riduzione dei rischi immunologici legati alla presenza di anticorpi, cellule (o loro frammenti);
- inattivazione di gran parte dei patogeni potenzialmente trasmissibili;
- eliminazione selettiva delle unità risultate contaminate da virus dell'epatite A (hepatitis A virus -HAV) e parvovirus B19.

Emocomponenti pediatrici

È possibile preparare unità di volume ridotto per i pazienti pediatrici suddividendo in aliquote di piccolo volume gli emocomponenti ottenuti da donazioni standard.

Onde mantenere l'originale scadenza degli emocomponenti, la preparazione di emocomponenti pediatrici avviene in circuito chiuso.

La trasfusione di concentrati eritrocitari (CE) è indicata per aumentare rapidamente l'apporto di ossigeno ai tessuti, quando la concentrazione di emoglobina (Hb) è bassa e/o la capacità ossiforetica è ridotta, in presenza di meccanismi di compenso fisiologici inadeguati.

L'ossigenazione tissutale dipende da vari fattori:

- la concentrazione di Hb;
- la saturazione di Hb, a sua volta dipendente dalla tensione di O₂, e dall'affinità dell'Hb per l'O₂;



- la domanda di O₂, ossia il volume di ossigeno necessario ai tessuti per svolgere la loro funzione aerobica.

Meccanismi di adattamento all'anemia

- aumento della gittata cardiaca
- aumento del flusso ematico arterioso
- redistribuzione del flusso ematico
- aumento dell'estrazione di ossigeno
- aumento del 2,3 difosfoglicerato eritrocitario

Fattori clinici che alterano i meccanismi fisiologici di adattamento all'anemia:

- ridotto incremento dell'output cardiaco: ipovolemia, coronaropatie, patologie valvolari cardiache, cardiopatia congestizia, farmaci inotropi negativi;
- diminuita capacità di incrementare l'estrazione di O₂: *acute respiratory distress syndrome (ARDS)*, *sepsi*, *systemic irfiammatory response syndrome (SIRS)*, sindrome da ischemia-riperfusion-dannotraumatico;
- alterato scambio gassoso: broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO);
- incremento del consumo di O₂: febbre, dolore, stress, sepsi, sindromi da iperventilazione.

Laddove esista l'indicazione e non sia urgente correggere l'anemia, sono da preferire strategie alternative alla trasfusione, quali l'utilizzo di farmaci emopoietici (ferro, vitamina B12, acido folico, eritropoietina ricombinante).

Per ridurre il sanguinamento perioperatorio sono importanti la sospensione di terapie antiaggreganti, l'adeguamento/neutralizzazione di terapie anticoagulanti e l'utilizzo di farmaci quali antifibrinolitici e desmopressina.

L'autotrasfusione, praticata secondo i criteri previsti da schemi di richiesta preoperatoria appropriata (*maximum surgical blood order schedule - MSBOS*), e le tecniche chirurgiche ed anestesologiche di contenimento delle perdite costituiscono strategie utili a diminuire l'uso del sangue omologo.

Parametri per la valutazione dell'anemia

La sola indicazione alla trasfusione di CE è la correzione o la prevenzione di un'ipossia tissutale, pertanto il parametro decisionale "elettivo" dovrebbe essere rappresentato dalla misurazione della pO₂ intracellulare. Tale parametro non è tuttavia utilizzabile per scopi clinici ed è pertanto necessario il ricorso a parametri "surrogati", quali l'Hb e l'ematocrito (Htc). L'indicazione e il grado di urgenza della trasfusione di CE non possono tuttavia essere definiti solo in base ai valori dell'Hb o dell'Htc, ma devono basarsi su una completa valutazione delle condizioni cliniche e del possibile utilizzo dei meccanismi di compenso all'anemia.



Parametri clinici da valutare al fine della trasfusione:

- Eta'
- Segni e sintomi di anemia
- Rapidita' della perdita ematica
- Entita' della perdita ematica
- Funzionalita' cardiaca
- Funzionalita' polmonare
- Cardiopatia ischemica

Richiami di fisiologia degli eritrociti

La normale produzione giornaliera di globuli rossi nell'adulto sano è di circa 0,25 mL/kg e la loro vita media è di circa 120 giorni, mentre quella delle emazie trasfuse è di circa 50-60 giorni e può abbassarsi significativamente in presenza di fattori che ne riducano la sopravvivenza.

La conservazione dei CE comporta una serie di alterazioni metaboliche, biochimiche, molecolari definite complessivamente come *storage Lesion*; l'entità di tali alterazioni è correlata alla durata del periodo di conservazione.

In particolare la deplezione del 2,3 difosfoglicerato (2,3-DPG) si verifica entro pochi giorni dall'inizio della conservazione ed è completa nell'arco di 1 o 2 settimane; tale alterazione è reversibile: il 50% del 2,3-DPG è ripristinato 8 ore dopo l'inizio della trasfusione, mentre sono necessarie 24-72 ore per il completo reintegro.

Questo può avere rilevanza clinica nei pazienti che richiedono trasfusioni massive.

Resa trasfusionale

Orientativamente, nell'adulto, un'unità di CE aumenta l'Hb di 1 g/dL e l'Htc di circa il 3%.

Nei pazienti pediatrici la trasfusione di 5 mL/kg comporta un incremento dell'Hb di circa 1 g/dl.

In caso di rese trasfusionali inferiori alle attese, si suggerisce di valutare la presenza di eventuali condizioni di perdita, sequestro, distruzione di globuli rossi, quali:

- sanguinamento occulto;
- ripetuti prelievi ematici (specie in età pediatrica);
- febbre, ipersplenismo;
- cause immunologiche primitive e secondarie;
- emolisi meccanica o di altra natura.



6.1.3. Indicazioni alla trasfusione di CE

La decisione di trasfondere CE dipende dalla concentrazione di Hb, dall'entità della perdita ematica e dalle condizioni cliniche del paziente.

La principale strategia terapeutica nel trattamento dell'emorragia acuta è la prevenzione o la correzione dello shock ipovolemico. 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.

Una perdita di volume ematico inferiore al 15%, generalmente non produce sintomatologia e non necessita di trasfusione, se non è preesistente anemia.

Quando la perdita è compresa tra il 15 e il 30% si ha una tachicardia compensatoria e la trasfusione di CE può essere indicata solo in presenza di anemia pre-esistente o di concomitante patologia cardio-polmonare. 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 CE aumenta notevolmente per perdite del 30-40%, anche se, in soggetti precedentemente sani, potrebbe essere sufficiente il solo ripristino della volemia. La trasfusione diviene un provvedimento salvavita per perdite superiori al 40%.

Concentrati eritrocitari

Sono indicati per incrementare l'apporto di ossigeno ai tessuti nelle seguenti condizioni:

- Anemie croniche con Hb<7g/dl o Ht<21%
- Hb<8g/dl o <24%
- Hb<9g/dl in paziente in programma per intervento
- Hc<10g/dl in paziente sintomatico per anemia in cardiopatia e/o pneumopatia
- Sanguinamento in atto con perdita>30% del volume ematico
- Sanguinamento con Hb<9g/dl
- Sanguinamento in ipoteso (sistolica <90mmHg, F.C.>120 bpm)
- Neonati con Hb<13g/dl
- Protocolli di regime iper- o super-trasfusionale nella talassemia
- Exsanguinotrasfusione

Il **valore soglia di HB** che giustifica la trasfusione di globuli rossi del paziente adulto è di circa 8 gr/dl in tutti i casi ad eccezione di quelli che presentano marcata diminuzione della ossigenazione tissutale come ad esempio in condizioni di alterata funzionalità cardiocircolatoria la soglia potrà essere innalzata sino a 9-10 gr/dl a seconda delle condizioni di gravità clinica del paziente.

Non esiste indicazione alla trasfusione quando l'Hb sia uguale o superiore a 10 gr/dl.

Nel paziente stabilizzato emodinamicamente, con anemia cronica il valore soglia considerato è 7 gr/dl.



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.

Criteria decisionali per la trasfusione nell'anemia acuta

Classe di emorragia	Riduzione di volemia %	ML	Indicazione alla trasfusione di CE
Classe I	<15 %	<750	Non necessaria, se non è preesistente anemia
Classe II	15-30 %	750-1.500	Non necessaria, se non è preesistente anemia e/o malattia cardiopolmonare
Classe III	30-40 %	1.500-2.000	Probabilmente necessaria
Classe IV	>40 %	>2.000	Necessaria

Trasfusione di CE nell'anemia cronica

Nell'anemia cronica aumentano sia il contenuto di 2,3-DPG nei globuli rossi, con spostamento verso destra della curva di dissociazione dell'Hb, sia la gittata cardiaca e la frequenza respiratoria. Per questo motivo è rara la necessità trasfusionale in pazienti con valori di Hb >8 g/dl. In questo tipo di anemia va sempre valutata l'eziopatogenesi allo scopo di trattarla, se possibile, con terapie alternative alla trasfusione [ematinici nelle forme carenziali (ferro, vitamina B12, folati) e/o eritropoietina nell'insufficienza renale cronica o nelle sindromi mielodisplastiche].

In presenza di marcata diminuzione dell'ossigenazione per anomalità della funzione cardiocircolatoria o respiratoria può essere considerata una soglia superiore a 8 g/dl.

In pazienti sottoposti a trattamenti con chemioterapia o radioterapia, nei quali non si può attendere l'effetto della terapia con eritropoietina o questa non può essere utilizzata, per la presenza di recettori specifici per la stessa sulla neoplasia, si può suggerire una soglia trasfusionale di 10 g/dL, per contrastare l'effetto protettivo dell'ipossia sulle neoplasie e migliorare la farmacocinetica di alcuni chemioterapici in situazioni di anemia. La talassemia richiede, generalmente, una soglia trasfusionale di 9-9,5 g/dL di Hb, allo scopo di garantire un equilibrio tra inibizione dell'eritropoiesi midollare e sovraccarico marziale da terapia trasfusionale.

Nella drepanocitosi, le indicazioni fondamentali alla trasfusione con CE sono l'anemia e le occlusioni vascolari. La terapia trasfusionale non è di norma indicata per valori di Hb >7 g/dl.

In presenza di occlusioni vascolari, lo scopo del trattamento è di prevenire o interrompere il processo di falcizzazione intravascolare mediante diluizione o sostituzione delle emazie patologiche circolanti con emazie normali; per la terapia trasfusionale di questi pazienti si devono utilizzare CE privi di Hb S; è improbabile che si sviluppino vaso-occlusioni quando la percentuale di Hb S è inferiore al 30-40%; l'eritroexchange è indicato in previsione di interventi chirurgici maggiori, di

chirurgia oculistica e per prevenire o trattare crisi vaso – occlusive acute. Nei pazienti piastrinopenici è indicata la terapia trasfusionale con CE per mantenere l'Htc intorno al 30% e ridurre il rischio emorragico.

Trasfusione di CE in chirurgia

Pazienti in buone condizioni cliniche e con valori di Hb > 10 g/dL raramente richiedono trasfusioni perioperatorie, mentre spesso le richiedono i pazienti con Hb intorno a 8 g/dL .

Tuttavia, ogni decisione inerente alla trasfusione in ambito chirurgico deve tener conto di altri fattori: tipo di intervento, entità e rapidità delle perdite ematiche, presenza di condizioni cliniche concomitanti (età del paziente, malattie cardiache, respiratorie).

In tutti i casi nei quali è prevedibile e/o necessario il ricorso all'uso di sangue allogenico, si suggerisce la richiesta di un numero di unità di CE non eccedente l'indicazione MSBOS per quel determinato intervento.

Nei pazienti adulti candidati a chirurgia ortopedica maggiore elettiva, si raccomanda di limitare la pratica del predeposito ai soggetti con fenotipo eritrocitario raro o con alloimmunizzazioni complesse, per i quali è impossibile reperire emocomponenti compatibili

Trasfusione di CE in neonatologia

Unità di volume ridotto (25-100 mL) per i pazienti pediatrici possono essere preparate frazionando la medesima unità di emazie in più aliquote; queste ultime possono essere trasfuse in successione, riducendo, quindi, il numero di donatori ai quali si espone il ricevente.

I CE utilizzati in epoca neonatale devono essere leucodepleti.

Nel neonato il valore soglia di Hb è più elevato rispetto all'adulto (10 g/dL) ed ancora più alto (12-13 g/dL) nelle prime 24 ore di vita o in presenza di insufficienza cardiaca o respiratoria. Le dosi di CE generalmente raccomandate sono di 5-20 mL/kg.

Indicazioni inappropriate all'utilizzo dei CE

- Anemia con Hb superiore a 10 g/dl (In assenza di specifici fattori di rischio legati alle caratteristiche cliniche del paziente).
- Per espandere il volume ematico.
- In sostituzione di ematinici (ferro, vitamina B12, folati).
- A scopo ricostituente.
- Per accelerare la guarigione delle ferite.

Indicazioni a trattamenti specifici ce lavati

- Pazienti con deficit di immunoglobuline A (IgA)
- Prevenzione di reazioni allergiche non sensibili agli antistaminici
- Reazioni febbrili post-trasfusionali, presenti anche con impiego di emazie leucodeplete.

6.2. Raccomandazioni per la trasfusione di plasma

La trasfusione di PFC trova indicazione nelle situazioni di seguito elencate:

- 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 PTT, espressi come ratio, siano $>1,5$, nelle seguenti circostanze: presenza di sanguinamento in atto in pazienti con malattia epatica.
- Prevenzione del sanguinamento, in caso di chirurgia o procedure invasive, in pazienti con malattia epatica
- Pazienti in terapia con antagonisti della vitamina K, in presenza di emorragia intracranica o maggiore, o in preparazione di intervento chirurgico indifferibile.
- Pazienti con coagulazione intravascolare disseminata (CID) acuta e sanguinamento in atto, in associazione alla correzione della causa scatenante.
- 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.
- Deficit di singoli fattori della coagulazione, in assenza di concentrati specifici (per esempio, deficit di fattore V), in presenza di sanguinamento in atto o per prevenirlo, in caso di chirurgia o procedure invasive come antagonista degli anticoagulanti orali in presenza di manifestazioni emorragiche; nel trattamento della porpora trombotica trombocitopenica.

6.2.1. Indicazioni in neonatologia

I tempi di coagulazione nel neonato, mediamente più lunghi rispetto all'adulto, non sono necessariamente correlati ad un rischio di sanguinamento. Questo è vero a maggior ragione nel neonato pretermine; pertanto le sole alterazioni dei test di coagulazione, in assenza di sintomatologia o di rischio emorragico, non costituiscono un'indicazione alla trasfusione di PFC.

Il PFC è indicato nel sanguinamento indotto da deficit di vitamina K e nel sanguinamento (o nel grave rischio di sanguinamento) da CID. Esso trova indicazione, inoltre, nel trattamento dei deficit congeniti di un singolo fattore della coagulazione, per il quale non sia disponibile il relativo concentrato. Il PFC dovrebbe preferenzialmente essere safe, ovvero inattivato o quarantato.

6.2.2. 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 .

Il PFC dopo lo scongelamento non può essere ricongelato.



6.2.3. Posologia

La dose terapeutica raccomandata di PFC è di 10-15 ml/kg di peso corporeo. Il dosaggio di PFC dipende in ogni modo dal monitoraggio della situazione clinica e dei parametri laboratoristici che possono giustificare la somministrazione di dosi superiori di PFC.

6.2.4. Compatibilità ABO/Rhd

Deve essere impiegato plasma ABO-compatibile con il ricevente.

Il PFC può essere somministrato senza rispettare la compatibilità Rh; non è necessaria la profilassi anti-D in riceventi Rh D-negativi trasfusi con PFC Rh D-positivo.

6.2.5. Indicazioni inappropriate

- Espansione del volume ematico;
- Ipoproteinemia;
- correzione di immunodeficit;
- a scopo nutrizionale;
- correzione di deficit congeniti o acquisiti di fattori della coagulazione non accompagnati da emorragia, o correzione di disturbi emostatici nelle epatopatie croniche non scompenstate in senso emorragico.

6.2.6. Controindicazioni

Controindicazioni assolute all'utilizzo di PFC sono la documentata intolleranza verso il plasma o suoi componenti e il deficit congenito di IgA in presenza di anticorpi anti-IgA.

Controindicazioni relative sono rappresentate da scompenso cardiaco e edema polmonare.

6.3. Indicazioni per l'uso delle piastrine

La decisione di trasfondere CP non deve basarsi esclusivamente su un basso conteggio piastrinico. Indicazione assoluta deve essere considerata una severa piastrinopenia accompagnata da emorragie clinicamente rilevanti. Tutte le altre indicazioni sono più o meno relative e dipendono dalle condizioni cliniche del paziente.

Le PLT human platelet antigen (HPA) e/o HLA compatibili possono essere utilizzate nel trattamento dei pazienti immunizzati. Si raccomanda di non utilizzare PLT da aferesi prelevate a congiunti dei pazienti, o altri individui HLA compatibili, potenziali donatori di cellule staminali emopoietiche.

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

6.3.1. Piastrinopenie iporigenerative

Nei pazienti con piastrinopenia iporigenerativa, l'indicazione alla trasfusione piastrinica è consolidata e di sicura efficacia come intervento terapeutico.

L'utilizzo a scopo profilattico è possibile, talora inevitabile, per piastrinopenie molto spinte. In questi casi la soglia trasfusionale attualmente raccomandata è di 10.000 PLT/microL nei pazienti clinicamente stabili, cioè in assenza di tutte le seguenti condizioni cliniche:

- febbre > 38,5 °C,
- sindrome settica,
- aspergilliosi invasiva,
- terapia con amfotericina B,
- disturbi plasmatici della coagulazione,
- cefalea importante,
- alterazioni/modificazioni dello stato di coscienza,
- deficit neurologici,
- alterazioni visus,
- emorragie minori recenti,
- rapido calo del conteggio piastrinico,

Eccezioni sono rappresentate da:

- leucemia acuta (LA), esclusa la promielocitica:
 - o quando il rischio di alloimmunizzazione e/o refrattarietà piastrinica è particolarmente elevato: la soglia raccomandata è di 5.000 PLT/microL;
 - o in presenza di condizioni di instabilità clinica: la soglia raccomandata è di 20.000 PLT/microL.
- Neoplasie vescicali o tumori necrotici, durante il trattamento attivo e aggressivo: la soglia raccomandata è di 20.000 PLT/microL

6.3.2. Profilassi per interventi chirurgici

Si suggerisce il seguente approccio:

- 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 sopra 50000
- Interventi chirurgici in sedi critiche, in oculistica e neurochirurgia: si suggerisce una soglia trasfusionale di 100.000 PLT.

Indicazioni in profilassi

Condizione	Soglia: PLT
LA, esclusa la promielocitica (FAB M3), in paziente instabile	20.000
LA in fase di stabilità clinica, esclusa la promlelocitica acuta	10.000
LA, esclusa la promielocitica acuta (FAB M3), quando il rischio di alloimmunizzazione e/o refrattanetà piastrinica è elevato	5.000*
Aplasia midollare e mielodisplasie, In paziente instabile o durante trattamento attivo	10.000
Trapianto di midollo osseo allogenico	10.000
Trapianto di midollo autologo da peripheral blood stem ce/ls (PBSC)	10.000
Neoplasie vescicali o tumori necrotici, durante il trattamento attivo e aggressivo	20.000
Neoplasie solide, durante il trattamento attivo	10.000
Interventi di neurochirurgia o oculistica	100.000
Interventi di chirurgia maggiore, con altri fattori di rischio	50.000- 100.000
Interventi di chirurgia maggiore, sedi non critiche	50.000
Puntura lombare, anestesia epidurale, endoscopia con biopsia, posizionamento CVC, biopsia epatica.	50.000
Biopsia osseo-midollare e aspirato midollare	Soglia non prevista

6.3.3. Indicazioni in terapia (sanguinamento in atto)

La necessità di CP, in presenza di piastrinopenie (PLT < 100.000) 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 paziente.

1. Il paziente chirurgico con sanguinamento in atto richiede usualmente la trasfusione di PLT se la conta è <50.000 e raramente la richiede se la conta è > 100.000;
2. 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 50.000; si suggerisce quindi una soglia trasfusionale di 75.000 in quei pazienti con emorragia in atto, per garantire loro un margine di sicurezza e impedire che le PLT scendano sotto le 50.000, 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;
3. Nella CID acuta, in presenza di emorragia importante e piastrinopenia, in aggiunta 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). Non c'è consenso sulla conta piastrinica target, ma in presenza di emorragia importante, può essere ragionevole mantenerla intorno alle 50.000 ;
4. Deficit funzionali piastrinici (congeniti o acquisiti): le trasfusioni piastriniche sono indicate solo in presenza di emorragia perioperatoria. In caso di refrattarietà alla trasfusione piastrinica per pazienti affetti da Tromboastenia di Glanzmann è indicata la terapia con fattore VII attivato ricombinante;
 5. Trombocitopenia autoimmune: le trasfusioni piastriniche sono riservate ai soli episodi di emorragia maggiore e/o pericolosa (per esempio gravi emorragie intestinali, endocraniche, endoculari);
 6. Porpora post-trasfusionale: i CP possono essere usati solo nel tentativo di trattare gravi emorragie in fase acuta e in attesa della risposta alle immunoglobuline endovenose.

6.3.4. Indicazioni in neonatologia

1. PLT <20.000-30.000: considerare la trasfusione profilattica in ogni caso .
In caso di piastrinopenia neonatale alloimmune vanno selezionati CP di donatori privi dell'antigene in causa (eventualmente della madre; in questo caso, lavate e irradiate e risospese in plasma ABO compatibile con il neonato).
2. PLT 30.000-50.000: considerare la trasfusione profilattica nei seguenti casi: in neonati con peso alla nascita 1.000 g nella prima settimana di vita; pregressa emorragia cerebrale intraventricolare / intraparenchimale (48-72 h); coagulopatia concomitante; neonato critico (con sepsi o pressione arteriosa fluttuante); in corso di procedura invasiva.
3. PLT 50.000-100.000: In neonati con sanguinamento
4. Non trasfondere per valori di PLT >100.000

6.3.5. Pratica trasfusionale

Nei pazienti piastrinopenici un incremento dell'Htc intorno al 30% può ridurre il rischio emorragico.

Dose media di CP per ogni trasfusione:

- Paziente pediatrico: 1 CP da sangue intero ogni 10 kg.
- Paziente adulto: 1 CP da aferesi o 1 CP da pool di 5 -8 CP da sangue intero o da pool di buffy coat).

6.3.6. Controllo dell'efficacia trasfusionale

Il monitoraggio dell'efficacia della trasfusione piastrinica è fondamentale come guida per eventuali successive trasfusioni piastriniche; a tale scopo si suggerisce di rilevare la conta piastrinica prima, dopo 1 ora e dopo 20 -24 ore dalla trasfusione



6.3.7. Compatibilità ABO/Rhd

I CP trasfusi dovrebbero essere ABO-identici per una resa efficace o, almeno, ABO-compatibili.

I CP di gruppo O possono essere usati per pazienti di gruppo A, B, AB solo se sospesi in soluzioni additive/conservanti, o saline, o se negativi per anti-A/A, B ad alto titolo.

I CP ABO incompatibili hanno un'efficacia ridotta ed è preferibile evitarne l'uso.

I pazienti Rh-negativi, e in particolare le donne in età fertile, dovrebbero ricevere, se possibile, CP Rh-negativi.

In caso di trasfusione di CP Rh-positivo ad una donna Rh-negativa, in età fertile, dovrebbero essere somministrate 250 UI (50 tg) di Ig-anti-D, dose in grado di assicurare copertura per la trasfusione di 5 dosi terapeutiche di CP in 6 settimane.

6.3.8. Refrattarietà

Un incremento corretto ridotto già alla prima ora si associa più frequentemente ad una alloimmunizzazione verso antigeni leucocitari e piastrinici. Questo tipo di refrattarietà può essere causata da anticorpi contro gli antigeni HLA di classe I (A e B) o contro gli antigeni piastrino-specifici (in particolare l'HPA-1a).

Un incremento corretto normale alla 1^a ora e ridotto alla ventesima o ventiquattresima ora è in genere correlato a riduzione della sopravvivenza piastrinica indotta da cause non immunologiche quali: febbre, sepsi, splenomegalia, somministrazione di amfotericina B, sanguinamento importante, CID.

Trattamento di pazienti refrattari:

- trasfusione di PLT fresche.
- Attendere 2 ore dall'infusione di amfotericina B.
- Trasfusione di PLT compatibili selezionate da:
 - donatori HLA-compatibili;
 - donatori compatibili con prova di compatibilità.

La trasfusione di PLT HLA-compatibili, per i pazienti con refrattarietà da cause immunologiche, non è da considerarsi una strategia di prima linea, poiché sarebbe necessario disporre di almeno 1.000 donatori di PLT da aferesi tipizzati.

In caso di refrattarietà alla trasfusione piastrinica per pazienti affetti da Tromboastenia di Glanzmann è indicata la terapia con fattore VII attivato ricombinante.

6.3.9. Indicazioni inappropriate

- Porpora trombotica trombocitopenica ed altre microangiopatie quali la sindrome emolitico uremica e la sindrome HELLP: la trasfusione di PLT è controindicata (dal momento che essa si associa ad aggravamento della patologia), salvo la presenza di emorragia a rischio di vita per il paziente.

- Trombocitopenia da eparina, al di fuori di episodi di sanguinamento che pongono a rischio di vita il paziente.
- Trombocitopenia autoimmune (PTI), al di fuori di episodi di sanguinamento che pongono a rischio di vita il paziente.
- CID "cronica" in assenza di sanguinamento.
- Profilassi durante circolazione extracorporea.
- Profilassi durante trasfusione massiva.
- Porpora post-trasfusionale.

6.4. Raccomandazioni per l'uso di albumina

L'albumina umana è un plasma-expander fisiologico; la disponibilità limitata e il costo elevato inducono a definire raccomandazioni d'uso appropriato, in alternativa ad altre strategie terapeutiche, rappresentate da soluzioni di cristalloidi e colloidali non proteici, e hanno stimolato nel tempo numerosi studi, i quali sono pervenuti a conclusioni talora contraddittorie.

6.4.1. Elementi di fisiologia

L'albumina rappresenta il principale fattore determinante della pressione oncotica del sangue e, quindi, della regolazione del volume plasmatico e del bilancio tissutale dei fluidi; interviene inoltre nel trasporto di numerose sostanze endogene, come la bilirubina non coniugata o gli ormoni, ed esogene, come i farmaci.

Il patrimonio corporeo di albumina è pari 4-5 g/kg, distribuito in prevalenza nello spazio extracellulare; il 30-40% si trova in sede intravascolare (40-50 g/L di plasma) ed è responsabile di circa l'80% della pressione osmotica del plasma. Non è chiaramente definito se vi sia un livello soglia di concentrazione dell'albumina al di sotto del quale la sua funzione oncotica viene compromessa in misura clinicamente rilevante; vi è, tuttavia, consenso che l'attività oncotica si mantenga a livelli fisiologicamente adeguati per valori di albumina 2 g/dL e di proteine totali 3,5 g/dL.

L'infusione di albumina umana determina, entro pochi minuti, il passaggio di fluidi dallo spazio interstiziale al circolo; questo passaggio però, in pazienti disidratati, è scarso o assente, se non viene corretta la disidratazione.

L'emivita dell'albumina endogena è di circa tre settimane, mentre quella dell'albumina emoderivata è di sole 12-16 ore ed è soggetta a notevole riduzione in presenza di condizioni di aumentata permeabilità capillare.

6.4.2. Preparazioni di albumina

Le soluzioni di albumina vengono preparate da plasma di donatori sani. Essa è pastorizzata a 60 °C per 10 ore. Può essere infusa indipendentemente dal gruppo sanguigno del ricevente.

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 litro.

6.4.3. Indicazioni

L'impiego dell'albumina, sulla base delle evidenze cliniche, può essere indicato in condizioni acute, nelle quali è necessaria l'espansione di volume e il mantenimento del circolo, e in alcune condizioni croniche con bassa albuminemia; vi sono indicazioni appropriate all'uso dell'albumina umana, per le quali esiste ampio consenso e condivisione, e indicazioni appropriate occasionalmente, cioè quando sono soddisfatti ulteriori criteri. Essa va utilizzata, inoltre, in tutti i casi in cui vi è controindicazione all'impiego dei colloidi non proteici.

6.4.4. Condizioni acute

- **Shock emorragico**

(indicazione occasionalmente appropriata)

L'albumina va utilizzata come seconda scelta quando le soluzioni cristalloidi o i colloidi non proteici (trattamento di prima scelta) siano già stati impiegati a dosaggi massimali, senza aver ottenuto una risposta clinica adeguata, e laddove i colloidi non proteici siano controindicati.

Le soluzioni di cristalloidi e di colloidi non devono essere considerate quali sostituti del sangue quando è ridotta la capacità di trasporto dell'ossigeno. Deve essere utilizzata albumina al 5%.

- **Interventi di chirurgia maggiore**

(indicazione occasionalmente appropriata)

L'uso di albumina può essere indicato in soggetti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore (resezione epatica > 40%, ampie resezioni intestinali) qualora, dopo la normalizzazione della volemia, l'albuminemia sia <2 g/dL.

Per qualunque altro tipo di intervento, l'uso immediato di albumina nel post-operatorio è sempre sconsigliato.

- **Ustioni**

(Indicazione occasionalmente appropriata)

In fase rianimatoria non c'è indicazione all'uso dell'albumina nelle prime 24 ore, cioè durante la fase di elevata permeabilità capillare. In seguito è indicata la somministrazione di albumina al 5% e la posologia va diversificata a seconda dell'entità di interessamento della superficie corporea:

- superficie corporea 30-50%: $0,3 \text{ mL} \times \text{kg} \times \% \text{ di SC ustionata}$ in 24 ore;
- superficie corporea 50-70%: $0,4 \text{ mL} \times \text{kg} \times \% \text{ di SC ustionata}$ in 24 ore;
- superficie corporea 70-100%: $0,5 \text{ mL} \times \text{kg} \times \% \text{ di SC ustionata}$ in 24 ore.

Nella fase post-rianimatoria, superati i problemi volemici legati all'elevata permeabilità capillare, l'infusione di albumina al 5% o al 20%, alla dose di 1-2 g/kg/die, va eseguita se:

- albumina $< 1 \text{ g/dL}$ (endpoint 2 g/dL);
- albumina $1-2 \text{ g/dL}$ e intolleranza all'alimentazione enterale o edema tissutale massivo o disfunzione polmonare, che potrebbe essere aggravata da una bassa pressione oncotica (endpoint 2 g/dL).

- **Plasmaferesi terapeutica**

(indicazione appropriata)

L'impiego di albumina è appropriato solo nello scambio di grandi volumi di plasma, superiori a 20 mL/kg in unica seduta o 20 mL/kg/settimana in sedute successive. Nel caso siano scambiati piccoli volumi di plasma è bene considerare, per motivi di costo/efficacia, l'impiego di soluzioni cristalloidi o dell'associazione albumina/cristalloidi

- **Cirrosi epatica con ascite refrattaria**

Non esiste consenso sull'uso di albumina nella patologia epatica avanzata, ma alcune evidenze ne supportano l'impiego nelle seguenti condizioni:

1. ascite non responsiva ai diuretici;
2. paracentesi di grandi volumi;
3. sindrome epatorenale (SER);
4. peritonite batterica spontanea (PBS).

- **Ascite non responsiva ai diuretici**

(indicazione occasionalmente appropriata)

Si tratta dell'indicazione più controversa. L'albumina è generalmente inefficace, se non in pazienti con albuminemia < 2 g/dL.

I soggetti ascitici sono esposti al rischio di iponatriemia diuretico-indotta e di deterioramento della funzione renale (Iperazotemia prerenale); il rischio è maggiore in soggetti con ipoalbuminemia e malattia più avanzata. L'albumina può migliorare la risposta diuretica e prevenire le complicanze relative al trattamento, favorendo il passaggio di liquido dallo spazio peritoneale a quello vascolare; essa può anche correggere l'alterata farmacocinetica del diuretico d'ansa, tipica del cirrotico. I pazienti che possono trarre beneficio dal trattamento, sono soprattutto quelli in condizioni cliniche più precarie, con ipovolemia ed ascite scarsamente responsive ai diuretici: in questi casi l'albumina potrebbe essere utilizzata anche se l'albuminemia è > 2,5 g/dL.

- **Paracentesi di grandi volumi**

(Indicazione appropriata)

La paracentesi evacuativa è considerata il trattamento di scelta nei soggetti con ascite tesa o refrattaria. La paracentesi di volume > 5L può comportare, in alcuni casi, ipovolemia e modificazioni emodinamiche particolarmente sfavorevoli, con possibile rischio di:

- deterioramento della funzionale renale;
- Iponatriemia da diluizione;
- rapida recidiva ascitica;
- riduzione della sopravvivenza.

In tali casi, allo scopo di ridurre questi rischi, va utilizzata albumina alla dose di 5 g/L di liquido rimosso, in unica soluzione al termine della paracentesi. Vanno preferite preparazioni al 20-25%.

- **Sindrome epatorenale**

(indicazione occasionalmente appropriata)

La Sindrome epatorenale (SER) consiste in un deterioramento della funzione renale su base funzionale, che si manifesta nel 10% dei soggetti con cirrosi avanzata ed ascite. E' considerata l'esito estremo della disfunzione emodinamica della cirrosi, associata a ridotta funzione cardiaca per ridotto ritorno venoso. Il deterioramento funzionale renale può essere rapidamente progressivo (Sindrome epatorenale tipo 1) o stabile lentamente progressivo (Sindrome

epatorenale tipo 2); la mortalità è elevatissima nella SER1, con sopravvivenza mediana inferiore ad 1 mese (senza terapia). Il trattamento di scelta è rappresentato dal trapianto epatico. Il trattamento medico è costituito da associazione di vasocostrittori e albumina ad alte dosi.

- **Peritonite batterica spontanea**

(Indicazione appropriata)

La Peritonite batterica spontanea rappresenta una complicanza comune e grave della cirrosi ascitica e si verifica in circa il 20-30% dei pazienti; essa è caratterizzata da infezione spontanea del liquido ascitico, senza sorgente infettiva addominale, e può evolvere, in circa il 30% dei casi, in SER.

L'albumina al 20-25%, in associazione al trattamento antibiotico, può essere utilizzata nel trattamento della PBS e riduce la probabilità d'insorgenza di SER e la mortalità.

- **Sindrome nefrosica**

(indicazione occasionalmente appropriata)

L'infusione a breve termine di albumina al 20-25%, in associazione ai diuretici, è appropriata nei pazienti con albuminemia <2 g/dL, con ipovolemia marcata e/o edema polmonare acuto e/o insufficienza renale acuta.

- **Sindromi da iponutrizione**

(indicazione occasionalmente appropriata)

L'albumina non deve essere impiegata per fini nutrizionali; a questo fine deve essere utilizzata la nutrizione enterale, usando formulazioni basate su peptidi, o la nutrizione parenterale totale.

Tuttavia, nei pazienti con diarrea associata ad intolleranza alla nutrizione enterale, la somministrazione di albumina può essere utile se coesistono tutte le seguenti condizioni: volume della diarrea >2 L/die; albumina sierica <2 g/dL; prosecuzione della diarrea nonostante la somministrazione di peptidi a catena corta e formulazioni di minerali; nessuna altra causa che giustifichi la diarrea.

6.4.5. Indicazioni inappropriate

L'albumina **non** è indicata nelle seguenti condizioni:

- albuminemia >2,5 g/dL (ad eccezione di casi particolari sopra riportati);
- ipoalbuminemia in assenza di edemi e ipotensione acuta;
- malnutrizione;
- cicatrizzazione ferite;
- shock non emorragico;
- ascite responsiva ai diuretici;
- ustioni nelle prime 24 ore;
- enteropatie protido-disperdenti e malassorbimento;
- pancreatiti acute e croniche.

6.4.6. Calcolo della dose di albumina da somministrare

Dose (g) = (2,5 g/dL — albuminemia attuale) x (kg x 0,8) .

Legenda:

- 2,5 g/dL: valore di albumina desiderato;
- kg: peso corporeo;
- 0,8: coefficiente per il calcolo del volume plasmatico.

6.4.7. Effetti collaterali e reazioni avverse

L'albumina è di solito ben tollerata. Sono tuttavia possibili reazioni immediate di tipo allergico con febbre, brividi, nausea, vomito, orticaria, ipotensione, aumento della salivazione, effetto sulla respirazione e sulla frequenza cardiaca. In caso di infusione molto rapida (20-50 mL/minuto) si può verificare una rapida caduta della pressione arteriosa e, nei soggetti anziani e in quelli a rischio di insufficienza cardiaca congestizia, è possibile indurre uno scompenso cardiaco congestizio, specie con l'impiego di soluzioni concentrate di albumina. L'albumina è considerata un emoderivato sicuro dal punto di vista infettivologico, con qualche interrogativo per la potenziale trasmissione di prioni.

6.4.8. Raccomandazioni

Si raccomanda di registrare in cartella gli estremi del prodotto infuso, compreso il numero di lotto.



6.5. Raccomandazioni per l'uso delle immunoglobine

Le immunoglobuline (IG) sono registrate per un numero limitato di indicazioni, mentre nella pratica clinica vengono utilizzate in maniera molto più estensiva e non sempre il loro uso appare pienamente giustificato dai dati di letteratura.

Le IG sono utilizzate nella terapia sostitutiva delle immunodeficienze e nel trattamento di patologie autoimmuni o di processi infiammatori sistemici.

Dal 2007 sono disponibili, in Italia, preparazioni di immunoglobuline solubili per infusione sottocutanea.

6.5.1. Elementi di farmacocinetica

Dopo somministrazione endovenosa, le IG umane normali sono immediatamente e completamente biodisponibili: il picco del livello sierico correla con la dose. Esse si distribuiscono in maniera relativamente rapida tra il plasma ed i fluidi extravascolari; l'equilibrio tra compartimenti intra ed extravascolari è raggiunto approssimativamente dopo 3-5 giorni. L'iniziale decremento sierico è espressione non solo della redistribuzione extravascolare, ma anche di altri fattori, tra i quali il metabolismo delle molecole denaturate e la clearance dei complessi immuni formati dopo l'eventuale interazione con l'antigene. L'emivita delle IG è stimata approssimativamente in 18-32 giorni, simile a quella delle IgG native. Vi è comunque una considerevole variabilità individuale che riflette diversi fattori, tra i quali il livello delle IG prima dell'infusione, il picco dopo l'infusione, la presenza di infezioni o ustioni.

6.5.2. Preparazione di immunoglobuline

Le IG, così come tutti gli altri plasmaderivati, sono preparate utilizzando pool di plasma umano; questo comporta una significativa diversità idiotipica, che garantisce una più alta copertura anticorpale al ricevente. Le preparazioni di IG contengono immunoglobuline strutturalmente e funzionalmente intatte, con normale emivita e proporzione di sottoclassi: 95% di IgG monomeriche, piccole quantità di dimeri, quantità variabili di IgA e di IgM. Non contengono immunocomplessi ad alto peso molecolare e contaminanti quali peptidi vasomotori ed endotossine. Sono preparate da plasma di donatori sani e sono inoltre sottoposte a manipolazione industriale, inattivazione e rimozione chimica e fisica di batteri e virus.

6.5.3. Meccanismo d'azione

Nelle immunodeficienze umorali le IG somministrate endovena rimpiazzano quelle mancanti a causa del difetto di produzione.



Da molti studi è emerso inoltre che le IG sono dotate di un potente effetto immunomodulante e anti-infiammatorio, anche se i meccanismi d'azione in vivo sono ancora in parte sconosciuti.

Nei disordini disregolativi del sistema immunitario sono stati di volta in volta chiamati in causa diversi meccanismi:

- Interazione del frammento Fc con i recettori specifici.
- Controllo della cascata complementare e attivazione di meccanismi di solubilizzazione degli immunocomplessi circolanti.
- Interazione con il network idiotipo anti-idiotipo.
- Modulazione della produzione di alcune citochine e di loro antagonisti.
- Incremento del catabolismo delle IgG.
- Apoptosi delle cellule B e T mediante l'attivazione del recettore Fas (apoptosis stimulating fragment - CD95).
- Blocco del legame cellule T-superantigeni.
- Controllo dell'autoreattività e dell'induzione della tolleranza al self.
- Inibizione della differenziazione e maturazione delle cellule dendritiche.

6.5.4. Terapia sostitutiva

L'uso delle IG per il trattamento di pazienti con deficit anticorpali primitivi o secondari è stato autorizzato negli USA fin dal 1981, allorché è stato possibile l'utilizzo del farmaco, ormai purificato dagli aggregati ad alto peso molecolare responsabili di gravi reazioni, con il frazionamento di Cohn-Oncley.

Il loro impiego ha permesso, rispetto ai precedenti trattamenti a base di IG intramuscolari, di somministrare più alte dosi di IG, tanto da permetterne la normalizzazione dei livelli ematici: l'obiettivo della terapia è il mantenimento delle IgG sieriche (prima della successiva infusione) >5 g/dL; vanno comunque sempre valutate le condizioni cliniche del paziente.

Il raggiungimento di questo obiettivo permette al paziente di avere un minor numero di episodi febbrili e, in generale, di infezioni ricorrenti, di ridurre i giorni di ricovero ospedaliero e quelli di antibiotico-terapia, di aumentare gli indici di funzionalità respiratoria e, nei pazienti pediatrici, di aumentare il peso corporeo, indice questo di miglioramento della qualità di vita.

6.5.5. Deficit primitivi

- **Immunodeficienze umorali:**
 - a) agammaglobulinemia legata ai cromosoma X.
 - b) Immunodeficienza comune variabile.
 - c) Immunodeficienza con iper-IgM.
 - d) Ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia (talvolta).
 - e) Deficit delle sottoclassi IgG (talvolta con o senza deficit di IgA).
- **- Immunodeficienze combinate:**
 - a) tutti i tipi di immunodeficienza grave combinata.
 - b) Sindrome di Wiskott-Aldrich.
 - c) Atassia-teleangectasia.
 - d) Nanismo ad arti corti.
 - e) Disordine linfoproliferativo legato al cromosoma X.

La terapia con IG è indicata se il livello delle IgG è <5 g/L. Dopo l'inizio della terapia sono necessari da 3 a 6 mesi per il raggiungimento dell'equilibrio. La dose iniziale raccomandata è di 0,4-0,8 g/kg di peso corporeo, seguita da somministrazioni successive ogni 2-4 settimane di 0,2-0,8 g/kg, al fine di ottenere livelli minimi di $IgG > 5$ g/dL.

6.5.6. Deficit secondari

- a) Nelle malattie linfoproliferative con deficit anticorpale (mieloma multiplo, leucemia linfatica cronica, linfoma non-Hodgkin) l'utilizzo delle IG, al fine di mantenere livelli plasmatici di $IG > 4-6$ g/L, è indicato nel caso di pazienti con documentato deficit anticorpale e episodi infettivi recidivanti; la posologia è di 0,2-0,4 g/kg ogni 4 settimane
- b) Sindrome da immunodeficienza acquisita dell'infanzia: le IG possono essere impiegate in bambini HIV positivi con ipogammaglobulinemia per la prevenzione di infezioni opportunistiche, in caso di infezioni batteriche ricorrenti e/o inefficacia della terapia antibiotica e antiretrovirale; la posologia è di 0,2-0,4 g/kg ogni 4 settimane.
- c) Trapianto di midollo osseo allogenico: le IVIG possono essere impiegate nel trattamento di infezioni e nella profilassi della GvHD, alla posologia di 0,5 g/kg ogni settimana da 7 giorni prima del trapianto fino a 3 mesi dopo. In caso di persistente deficit nella produzione di anticorpi la posologia è di 0,5 g/kg ogni 4 settimane fino alla normalizzazione dei livelli di IgG.
- d) Prematurità: la profilassi con IG può avere un ruolo nel neonato di basso peso alla nascita (<1.500 g) o in presenza di gravi infezioni; la posologia è di 0,4-0,7 g/kg in 1-7 somministrazioni.



6.5.7. Immunomodulazione

Da alcuni anni le IG hanno trovato applicazione anche nella terapia immunomodulante.

Le IG ad alte dosi hanno azione immunosoppressiva e antiflogistica, così da entrare nei protocolli di trattamento di patologie autoimmunitarie e/o infiammatorie, in ambito ematologico reumatologico e neurologico.

Le uniche indicazioni per le quali sono riconosciuti elevati livelli di evidenza sono:

la PTI, la malattia di Kawasaki e la sindrome di Guillan-Barrè.

- a) Nella PTI, il ricorso alle IVIG è comunque successivo al fallimento di altre terapie farmacologiche; fanno eccezione gli episodi acuti associati a manifestazioni emorragiche o i casi nei quali si prevedano interventi chirurgici; in queste situazioni si raccomandano 0,8-1 g/kg il primo giorno, ripetibili per una volta entro 3 giorni, oppure 0,4 g/kg/die per 2-5 giorni.
- b) Nella malattia di Kawasaki la dose raccomandata è di 1,6-2 g/kg, in dosi frazionate nel corso di 2-5 giorni o 2 g/kg come dose singola; quest'ultima modalità di somministrazione si è dimostrata più efficace nella prevenzione delle complicanze aneurismatiche delle coronarie. E' raccomandato il trattamento concomitante con acido acetilsalicilico (ASA).
- c) Nella sindrome di Guillain-Barré il dosaggio è di 0,4 g/kg/die per 3-7 giorni.

Le IG sono impiegate in numerose altre patologie; tuttavia non ne è raccomandato l'uso routinario, ma si consiglia l'utilizzo solo in casi particolari, o come alternativa ad altri presidi terapeutici.

6.5.8. Effetti collaterali e reazioni avverse

Compaiono nell'1-15% dei pazienti trattati, sono variabili per gravità, ma generalmente di modesta importanza clinica. Comprendono cefalea, brividi, ipertermia, febbre, reazioni allergiche, nausea, vomito, artralgie, ipotensione fino allo shock anafilattico, anche in pazienti che non hanno mostrato ipersensibilità nel corso di precedenti somministrazioni. Sebbene l'eziologia rimanga incerta, sembra possano essere implicati aggregati di IgG, IgG-dimeri e l'attivazione della cascata complementare. Gli aggregati sono in grado di attivare il complemento anche in assenza dell'antigene.

I pazienti con deficit anticorpale hanno più frequenti reazioni, talora anche di tipo anafilattico; l'infusione lenta sembra avere effetto preventivo. La maggior parte di queste reazioni può risolversi con la temporanea interruzione dell'infusione o con la riduzione della sua velocità, oppure può essere prevenuta con la somministrazione di ASA, paracetamolo o antistaminici prima del trattamento e/o di idrocortisone durante lo stesso. Gravi reazioni anafilattiche si sono verificate in pazienti con deficit di IgA. Sebbene il contenuto di IgA nelle preparazioni di IG sia



modesto e comunque variabile nei vari prodotti, piccole quantità possono condurre a reazioni fatali, specialmente in pazienti con immunoglobuline E anti-IgA. Eventi tromboembolici sono stati riportati soprattutto negli anziani, in pazienti con pregressa ischemia cerebrale o cardiaca, in pazienti sovrappeso, marcatamente ipovolemici o costretti all'immobilizzazione.

In pazienti affetti da patologie neurologiche e neuromuscolari trattati con IG ad alte dosi sono stati anche osservati rari casi di meningite asettica reversibile. I sintomi compaiono entro 6-24 ore dalla fine dell'infusione e regrediscono senza reliquati nel giro di 3-5 giorni.

Raramente in pazienti anziani, diabetici, scarsamente idratati, con preesistenti malattie renali o che assumono farmaci nefrotossici, sono stati osservati un aumento della creatinina e/o insufficienza renale, soprattutto acuta, probabilmente legati a danno tubulare da saccarosio usato come stabilizzante nei diversi preparati.

Per quanto riguarda la possibilità di trasmissione con i plasmaderivati degli agenti infettivi, può essere ipotizzato un possibile rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi (malattia di Creutzfeld-Jacob, malattia di Gerstmann Straussler-Scheinker e insonnia familiare fatale), dal momento che i prioni responsabili delle malattie suddette sono resistenti ai metodi di inattivazione standard. Inoltre l'inattivazione con solvente/detergente è inefficace contro virus privi di involucro lipidico quali l'HAV e il parvovirus B19.

6.5.9. Precauzioni e raccomandazioni

Si raccomanda di registrare in cartella gli estremi del prodotto infuso, compreso il numero di lotto.

Gli effetti collaterali possono essere in parte prevenuti iniettando il prodotto inizialmente in maniera lenta e monitorando il paziente per la comparsa di eventuali sintomi; necessitano di monitoraggio soprattutto i pazienti che non hanno mai ricevuto IG, coloro nei quali una specialità sia stata sostituita con un'altra o nei quali sia trascorso un lungo periodo dall'infusione precedente; tali pazienti dovrebbero essere monitorati durante l'infusione e per la prima ora dopo il termine della stessa. Tutti gli altri pazienti dovrebbero essere osservati per almeno 20 minuti dopo la somministrazione.

In tutti i pazienti si richiede adeguata idratazione prima dell'infusione, monitoraggio della produzione di urina e dei livelli di creatinina sierica; è inoltre necessaria anamnesi accurata per diabete o preesistente insufficienza renale, assunzione concomitante di diuretici dell'ansa o farmaci nefrotossici; in pazienti a rischio sono da evitare le specialità contenenti saccarosio come stabilizzante.



6.6. Raccomandazioni per l'uso dei concentrati di antitrombina

I concentrati di antitrombina (AT) rappresentano un presidio terapeutico utile nelle carenze primitive e secondarie; il loro impiego, da riservare a condizioni cliniche nelle quali bassi livelli di AT funzionale si associano ad uno squilibrio della bilancia emostatica in senso trombotico, deve essere ancora confortato da evidenze scientifiche.

6.6.1. Elementi di fisiologia

L'AT è una glicoproteina a sintesi epatica presente nel plasma ad una concentrazione di 150 lg/mL. Essa è un inibitore delle proteasi, appartenente alla famiglia delle serpine o inibitori delle serin-proteasi. Si tratta del più potente inibitore naturale della coagulazione, che gioca un ruolo fondamentale nell'equilibrio del bilancio emostatico. Possiede inoltre proprietà anti-infiammatorie e anti-aggreganti mediate dalla liberazione di prostaciline da parte delle cellule endoteliali.

I valori normali di attività dell'AT nel plasma sono compresi fra 80 e 120%. In condizioni normali l'emivita biologica è di 1,5-2,5 giorni; invece, soprattutto nelle carenze acquisite e in presenza di eparina, l'emivita può ridursi notevolmente, fino anche a poche ore.

6.6.2. Preparazioni di 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 diversi.

Sono registrati per impiego clinico prodotti di varie ditte, sottoposti a procedure di inattivazione mediante pasteurizzazione, talora seguita da nanofiltrazione. Sono disponibili flaconi da 500 - 1.000 - 1.500 - 2.000 UI.

6.6.3. Meccanismo d'azione

L'AT viene impiegata come terapia sostitutiva, nelle condizioni di carenza congenita e acquisita, in particolari situazioni; essa esplica la sua attività anticoagulante inibendo prevalentemente la trombina, il fattore X attivato (FXa) e, in misura minore, anche altri fattori attivati della coagulazione (FIXa, FXIa, FXIIa). La velocità di formazione del complesso trombina-antitrombina è enormemente accelerata dall'eparansolfato, presente sulla superficie delle cellule endoteliali. I soggetti carenti di AT presentano un aumentato rischio trombotico, specie in presenza di altre condizioni trombofiliche associate.

6.6.4. Carenza congenita di AT

La prevalenza stimata è di 1/2.000-5.000 nella popolazione generale, e di 2-3% in una popolazione selezionata di pazienti con eventi trombotici.

Esistono due diversi tipi di carenza congenita di AT, che si trasmettono come carattere autosomico dominante:

- **TIPO I** (difetto quantitativo), nel quale si verifica una riduzione proporzionale della concentrazione proteica e dell'attività funzionale dell'AT.
- **TIPO II** (difetto qualitativo), caratterizzato da livelli normali di proteina, in presenza di ridotta attività funzionale.

6.6.5. Carenza acquisita di AT

Diverse condizioni cliniche sono associate ad uno stato di carenza acquisita di AT:

1. ridotta sintesi:
 - a. epatopatie acute e croniche;
 - b. neonati prematuri;
 - c. terapia con L-asparaginasi.
2. Aumentata escrezione/perdita:
 - a. enteropatia proteino-disperdente;
 - b. sindrome nefrosica;
 - c. ustioni.
3. Diluizione:
 - a. trasfusione massiva;
 - b. plasmaexchange;
 - c. circolazione extracorporea.
4. Aumentato consumo:
 - a. CID;
 - b. chirurgia maggiore;
 - c. infusione di eparina;
 - d. politraumi;
 - e. sepsi severa/shock settico;
 - f. tromboembolismo severo;
 - g. sindrome uremico-emolitica;
 - h. pre-eclampsia.

6.6.6. Indicazioni

L'impiego di concentrati di AT, da riservare a condizioni cliniche nelle quali bassi livelli di AT funzionale si associano ad uno squilibrio del bilancio emostatico in senso trombotico, deve essere ancora confortato da evidenze scientifiche.

Pazienti con deficit congenito di AT

La carenza congenita, in assenza di sintomatologia o di fattori di rischio, non costituisce indicazione alla terapia sostitutiva con concentrati di AT, che va temporaneamente riservata, in associazione a terapia eparinica, alle seguenti condizioni :

- profilassi della trombosi venosa profonda e del tromboembolismo in situazioni ad alto rischio: interventi di chirurgia maggiore, procedure ostetriche (quali parto o aborto), traumi, immobilizzazione;
- trattamento di manifestazioni trombotiche in atto, fino al raggiungimento del livello di anticoagulazione orale indicato.

I pazienti con deficit congenito di AT e ripetuti episodi di tromboembolismo devono essere sottoposti a terapia anticoagulante orale a tempo indeterminato.

Pazienti con deficit acquisito di AT

Vi sono scarse evidenze per il trattamento con AT in condizioni di deficit acquisito; la terapia con AT può trovare giustificazione, anche se il livello delle evidenze non è elevato, nella CID associata a sepsi severa, nella quale l'impiego di alte dosi, non associate a eparina, potrebbe migliorare la sopravvivenza dei pazienti.

Sono necessari ulteriori studi per quanto riguarda l'uso di concentrati di AT in caso di:

- CID associata a trauma, ustioni, gravidanza;
- neonati da madri carenti o con storia familiare di tromboembolismo venoso severo;
- trombosi in atto con bassi livelli di AT e resistenza all'eparina;
- tromboembolismo acuto in corso di terapia con L-asparaginasi;
- circolazione extracorporea;
- trombosi dell'arteria epatica dopo trapianto ortotopico di fegato;
- malattia veno occlusiva dopo trapianto di midollo.

L'uso di AT, inoltre, non è generalmente indicato (non vi sono prove di efficacia clinica), anche in presenza di livelli di AT decisamente inferiori alla norma, come nelle condizioni di carenza cronica non scompensata di seguito riportate: epatopatia acuta o cronica, sindrome nefrosica, enteropatia proteino disperdente, pre-eclampsia, sindrome da distress respiratorio neonatale, politrauma e post-operatorio in assenza di CID.

6.6.7. Calcolo della dose di AT da somministrare

Non c'è alcuna evidenza clinica che livelli sopranormali di AT garantiscano una migliore protezione rispetto ai livelli fisiologici, peraltro un sovradosaggio non implica un aumento del rischio emorragico. Prima di iniziare la terapia sostitutiva con concentrato specifico, è consigliato eseguire un dosaggio di AT funzionale. 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:

- Unità 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 h.

6.6.8. Effetti collaterali e reazioni avverse

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

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, specie nei pazienti ad alto rischio emorragico.

6.6.9. Raccomandazioni

Si raccomanda di registrare in cartella gli estremi del prodotto infuso, compreso il numero del lotto.

6.7. Raccomandazioni per l'uso dei concentrati di complesso protrombinico

I concentrati di complesso protrombinico (CCP) rappresentano un presidio terapeutico utile per la correzione acuta e temporanea della carenza dei fattori del complesso protrombinico. Non esistono trial clinici randomizzati e controllati di dichiarata evidenza sull'impiego dei CCP, ma solo studi osservazionali o retrospettivi, sulla base dei quali vengono formulate le seguenti raccomandazioni.

6.7.1. Preparazioni di concentrato di complesso protrombinico

I CCP contengono il fattore II (Fu), il fattore IX (FIX) e il fattore X (FX), ad azione procoagulante, nonché inibitori naturali e fisiologici della coagulazione come la proteina C, la proteina 5 e tracce di antitrombina, eparina e vitronectina. 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 diversi.

Sono registrati per impiego clinico prodotti di varie ditte, sottoposti a metodiche di inattivazione virale, sia fisiche (riscaldamento o vapore), sia chimiche (impiego di solvente-detergente). Sono disponibili flaconi da 200 - 500 - 1.000 UI.

6.7.2. Indicazioni

Deficit congeniti

Il CCP non attivato è impiegato solo in caso di documentato deficit dei singoli fattori II e X, per la profilassi o il trattamento delle emorragie; se non disponibile, in alternativa, può essere utilizzato il PFC; analogamente, nel caso di deficit congeniti di FVII e FIX, si può ricorrere al CCP solo in assenza di concentrati specifici.

Il CCP attivato, rappresenta un'alternativa terapeutica, insieme con il fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa), per il trattamento di episodi emorragici in emofilia A con inibitori.

Per il deficit congenito di FII o FX è indicato un dosaggio di 20-30 UI/kg, secondo la gravità, localizzazione ed estensione dell'emorragia. Una volta somministrata la dose iniziale, è necessario monitorare il livello dei singoli fattori carenti, per poter decidere sulla dose di mantenimento successiva, considerando che il livello minimo emostatico richiesto per il FU è 20-30 UI/dL e per il FX è 10-15 UI/dL.



Deficit acquisiti

Nei deficit acquisiti dei fattori del complesso protrombinico (grave epatopatia, riduzione da perdita o diluizione) il CCP può essere somministrato in alternativa al PFC, come presidio di seconda scelta, tenendo presente il maggior rischio trombotico rispetto al plasma.

La somministrazione di CCP è indicata:

- In pazienti con deficit singoli o multifattoriali del complesso protrombinico, in presenza di emorragia.
- In presenza di limitazioni all'uso del PFC per rischio di sovraccarico del circolo o per necessità di emostasi immediata, nelle seguenti situazioni:
 - patologia epatica severa con grave emorragia o in preparazione di interventi chirurgici programmati con rischio di emorragia (trapianto di fegato);
 - carenza di vitamina K (da terapia antibiotica, diarrea persistente, malassorbimento, malnutrizione), in presenza di emorragie a rischio di vita.

- Per correggere un eccesso di anticoagulazione da dicumarolici o per interrompere una terapia anticoagulante orale (TAO) in situazioni di emergenza (emorragia acuta maggiore, intervento chirurgico indifferibile).

In caso di TAO, il CCP può essere il farmaco di prima scelta anche se, secondo la causa, localizzazione ed estensione di un'emorragia manifesta o potenziale, occorre valutare l'utilizzo di altri presidi terapeutici, come la vitamina K e/o il PFC.

Sebbene non siano ancora disponibili studi clinici adeguati, in circostanze di estrema urgenza e a rischio per la vita del paziente, può essere considerata l'infusione di rFVIIa, in sostituzione del CCP, qualora questo non sia disponibile.

- Nell'emofilia acquisita, dove può essere impiegato il CCP contenente fattori della coagulazione attivati.

6.7.3. Posologia e modalità di somministrazione

I dosaggi e la durata della terapia sostitutiva vanno regolati in base alla severità dell'alterazione emostatica, della localizzazione e dell'estensione dell'emorragia, e della situazione clinica.

Prima della somministrazione di CCP vanno eseguiti test dell'emostasi, compatibilmente con l'urgenza clinica (PT/INR, aPTT e, se possibile, il dosaggio dei fattori del complesso protrombinico), per decidere dosi e durata della terapia.

Per emorragie gravi o interventi chirurgici maggiori la dose media iniziale da somministrare in bolo è di 20-25 UI/kg. Dopo una prima somministrazione del farmaco occorre controllare a distanza di 30-60' il PT/INR, per poter valutare se proseguire la terapia e a quale dosaggio.

6.7.4. Correzione dell'eccesso di anticoagulazione da TAO

In caso di emorragie maggiori o interventi chirurgici in emergenza e indifferibili occorre:

- sospendere la TAO in corso.
- Eseguire controllo INR.
- Somministrare vitamina K al dosaggio di 10 mg/100 mL di soluzione fisiologica, lentamente ev in circa 30'.
- Infondere CCP ai seguenti dosaggi, lentamente, in circa 10-15':
 - per INR < 2 somministrare 20 UI/kg;
 - per INR fra 2 - 4 somministrare 30 UI/kg;
 - per INR > 4 somministrare 50 UI/kg.
- Ripetere l'INR dopo la fine dell'infusione e accertarsi che sia < 1,5; in caso contrario ripetere la somministrazione di CCP, secondo lo schema precedente. In alternativa e, soprattutto se il CCP non è disponibile, somministrare PFC alla dose iniziale di 15-20 mL/kg.

6.7.5. Controindicazioni, effetti collaterali e reazioni avverse

La CID rappresenta controindicazione all'impiego di CCP.

Possibili effetti collaterali e reazioni avverse sono rappresentati da:

- complicanze tromboemboliche.
- Reazioni allergiche e anafilattiche.
- Rialzi febbrili.
- Insorgenza di inibitori verso i fattori della coagulazione presenti nel CCP

Come gli altri emoderivati, anche il CCP è considerato sicuro dal punto di vista infettivologico, con qualche interrogativo per la potenziale trasmissione di prioni.

6.7.6. Raccomandazioni

Si raccomanda di registrare in cartella gli estremi del prodotto infuso, compreso il numero di lotto.



6.8. Autotrasfusione e predeposito

Le indicazioni alla trasfusione di sangue autologo sono sovrapponibili a quelle del sangue allogenico. Il ricorso alla raccolta di sangue autologo è indicato per gli interventi chirurgici in cui la trasfusione sia necessaria. Negli interventi con probabilità di trasfusione < 5% come colecistectomia, asportazione ernie discali, tiroidectomie non c'è indicazione all'autotrasfusione. È utile ricordare, infine che l'autotrasfusione non evita di per se rischio di errori di assegnazione, di trasfusione, contaminazione batterica delle unità di sangue e richiede quindi le stesse procedure di sicurezza seguite per prelevare, etichettare ed infondere unità di sangue allogenico.

6.8.1. Predeposito

È indicato: quando il paziente deve essere sottoposto ad un intervento di chirurgia maggiore, il valore di HB atteso post-intervento (deducibile dal valore di HB basale e dalle perdite perioperatorie) risulti < a 11,0 g/L e vi sia tempo per una ricostituzione soddisfacente della massa eritrocitaria sottratta con il predeposito. A questo scopo è utile somministrare ferro e monitorare l'emoglobina del paziente. Nei pazienti adulti candidati a chirurgia ortopedica maggiore elettiva, si raccomanda di limitare la pratica del predeposito ai soggetti con fenotipo eritrocitario raro o con alloimmunizzazioni complesse, per i quali è impossibile reperire emocomponenti compatibili. Non è indicato:

- se l'emoglobina del paziente è < 11,0 g/L;
- in caso di sepsi, angina instabile, IMA recente, stenosi aortica serrata, terapia antipertensiva con β bloccanti, storia di epilessia.

Emodiluzione preoperatoria normovolemica moderata (Ht finale 25-30%)

È indicata: quando la perdita prevista è superiore a 13% del volume ematico del paziente e l'ematocrito basale è almeno 40%.

Non è indicata: in presenza di alterazioni della funzionalità cardiaca e/o respiratoria tali da compromettere i meccanismi di compenso alla ridotta capacità ossiforetica del sangue.

In caso di sepsi, ipertensione arteriosa grave, grave insufficienza renale o epatica.

Recupero intraoperatorio

È indicato: quando si preveda di recuperare almeno tre unità (1 unità = 225 mL di emazie, Ht dell'80%). Utilizzo:

- cardiocirurgia e chirurgia vascolare maggiore;
- alcuni interventi di ortopedia;
- trapianto di fegato;
- interventi in urgenza in pazienti con emoperitoneo, emotorace, emopericardio.

6.9. MSBOS *Massima richiesta di sangue per tipo di intervento*

L' MSBOS (*Maximum Surgical Blood Order Schedule*, massima richiesta di sangue per tipo di intervento) rappresenta uno studio retrospettivo, per stabilire il numero delle unità da richiedere per gli interventi programmati.

Si ricorda per praticità che in un paziente adulto di 70 Kg la trasfusione di:

- una unità di globuli rossi aumenta il tasso di emoglobina di 1,0 g/L;
- un concentrato piastrinico, contenente circa 4×10^{11} piastrine, aumenta il conteggio piastrinico di 35.000 piastrine μ /L ;
- una unità di plasma fresco da donazione ordinaria aumenta la concentrazione di ogni fattore della coagulazione del 2-3 %.

Utile inoltre il calcolo del fabbisogno trasfusionale basato sulla stima della perdita massima per tipo di intervento effettuato in condizioni standard e sull'ematocrito basale del paziente.

Chirurgia generale	
Colecistectomia ed esplorazione del coledoco	TCI + Gruppo
Plastica della parete addominale; vagotomia	TCI + Gruppo
Laparotomia esplorativa	2
Esofagectomia	4
Ernia iatale per laparotomia;	TCI + Gruppo
Gastrostomia ed enterostomia; resezioni gastriche	TCI + Gruppo
Gastrectomia totale	2
Esofagogastrectomia	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	TCI + Gruppo
Biopsia epatica; splenectomia	TCI + Gruppo
Surrenalectomia	3
Pancreasectomia	4
Chirurgia cardio-vascolare	4
Amputazione gamba	TCI + Gruppo
Safenectomia; varicectomia	TCI + Gruppo



<i>Urologia</i>	
Resezione transuretrale prostata (TURP); resezione transuretrale vescica (TURV)	TCI + Gruppo
Adenomectomia prostatica a cielo aperto	2
Prostatectomia radicale	4
Cistectomia	4
Nefrectomia radicale	2
<i>Ostetricia/Ginecologia</i>	
Taglio cesareo; isterectomia addominale/vaginale	TCI + Gruppo
Laparo-isterectomia con annessiectomia bilaterale	4
Pelviectomia	6
Asportazione di mola vescicolare	2
<i>Chirurgia Ortopedica</i>	
Osteotomia/biopsia ossea	TCI + Gruppo
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	TCI + Gruppo
Sostituzione di protesi d'anca	4

6.10. Richiesta di sangue/emocomponenti

Moduli di richiesta

I moduli di richiesta di emocomponenti sono in triplice copia, in carta auto copiante e recano i dati identificativi del paziente (cognome, nome, sesso, data di nascita, codice, ecc), i dati clinici indispensabili per valutare l'appropriatezza della richiesta, la tipologia di emocomponenti da richiedere con la quantità e il grado di urgenza della richiesta.

I moduli di richiesta trasfusionale devono essere accuratamente compilati in tutti i campi e i dati devono corrispondere a quelli riportati sui prelievi.

L'ultima parte è compilata dal Servizio Trasfusionale e vengono riportate le unità di emocomponenti assegnate con l'esito delle relative prove di compatibilità effettuate.

Consenso informato

Art. 24 del D.M. 2 Novembre 2015

Chiunque sia candidato a ricevere una trasfusione di sangue o di emocomponenti e/o somministrazione di emoderivati deve essere preventivamente informato che tali procedure possono non essere completamente esenti da rischio. Il paziente è tenuto ad esprimere per iscritto il proprio consenso o dichiarare esplicitamente il proprio dissenso alla trasfusione.

Nei casi che comportano trattamenti trasfusionali ripetuti, il consenso raccolto all'inizio del trattamento si considera formulato per tutta la durata della terapia, salvo esplicita revoca da parte del paziente.

Quando vi sia un pericolo imminente di vita e sopravvenga una situazione di incoscienza del paziente che non consenta l'acquisizione del consenso, il medico può procedere a trasfusione di sangue anche senza il consenso dello stesso.

Devono, però, essere indicate e documentate nella cartella clinica, in modo particolareggiato, le condizioni che determinano tale stato di necessità.

Il ricevente esprime il proprio consenso alla trasfusione di sangue o di emocomponenti e/o la somministrazione di emoderivati, sottoscrivendo apposito modulo.

Per i dettagli sulle modalità di corretta informazione e raccolta del consenso si rimanda alla *Procedura per la corretta gestione del consenso informato e delle disposizioni anticipate di trattamento (DAT)*

Identificazione del paziente al prelievo

L'identità del paziente a cui i campioni di sangue sono stati prelevati non può essere accertata direttamente dal Servizio Trasfusionale ma viene registrata in base ai dati riportati sui prelievi di sangue e sulle richieste.

È pertanto indispensabile che in reparto vengano prese tutte le misure necessarie a garantire che l'identificazione del paziente e dei suoi campioni di sangue sia corretta e che i dati riportati su richieste e provette siano corretti e completi.

A tale scopo, come sistema di identificazione certa del paziente candidato alla trasfusione di emocomponenti, l'ASP di Enna ha adottato il sistema SECURBLOOD e codificato le corrette modalità di identificazione nella *Procedura sulla prevenzione della reazione trasfusionale da incompatibilità ABO* alla quale si rimanda.

Richiesta di Emocomponenti

La richiesta di globuli rossi deve essere accompagnata dai prelievi del paziente, un campione in provetta con anticoagulante ed uno senza, contrassegnati con i dati anagrafici del paziente, la data di nascita, la data e ora del prelievo, la firma di chi ha eseguito il prelievo.

I campioni devono essere prelevati ed inviati al più presto al Servizio Trasfusionale.

La validità dei test pretrasfusionali è di 72 ore.

Le richieste programmate devono essere inviate al Servizio Trasfusionale entro i limiti di tempo indicati dal servizio stesso (entro le ore 10.45 dei giorni feriali) e generalmente vengono rese disponibili entro le ore 8.00 dell'indomani le unità prenotate vengono conservate per 72 ore.

La richiesta urgente deve essere evasa dal Servizio Trasfusionale in circa un'ora e deve essere inviata per tutti quei pazienti per i quali la trasfusione deve avvenire in un tempo breve.

Se le condizioni del paziente sono tali da non consentire l'esecuzione o il completamento dei test pretrasfusionali il medico richiedente deve inoltrare una richiesta di sangue urgentissima.

Queste richieste vengono evase nel minor tempo possibile assegnando unità di gruppo 0 Rh negativo.

Anche in questo caso la richiesta deve essere accompagnata da prelievi del paziente.



6.11. Corretta modalità di trasfusione

6.11.1. Identificazione del paziente e delle unità consegnate

Il momento della trasfusione è un momento critico nel quale un errore di identificazione può comportare complicanze gravissime per il paziente, per l'azienda e per gli operatori. Consultare la *Procedura sulla prevenzione della reazione trasfusionale da incompatibilità ABO* stilata in conformità all DM 5 Novembre 2015, per le corrette modalità di identificazione.

6.11.2. Osservazione clinica durante la trasfusione

La trasfusione deve essere eseguita sotto la responsabilità del medico e il paziente deve essere tenuto sotto osservazione durante e dopo la trasfusione per un tempo appropriato ad evidenziare eventuali reazioni trasfusionali. Se possibile, è consigliabile infondere i primi 50 mL di ciascuna unità lentamente poiché le reazioni più gravi potrebbero manifestarsi in questo momento.

Per le indicazioni specifiche sull'osservazione clinica del paziente consultare il paragrafo 6.4.2 della *Procedura sulla prevenzione della reazione trasfusionale da incompatibilità ABO*.

Le più importanti reazioni trasfusionali sono riportate nel capitolo seguente.

6.11.3. Infusione del sangue

Il flusso ottimale della trasfusione di sangue varia con le necessità e le condizioni cliniche del paziente; in generale, l'infusione di due unità di emazie dovrebbe aver luogo in un arco di tempo compreso fra le tre ore.

Ove vi sia la necessità di un'infusione veloce (trasfusione massiva, paziente in stato di shock) è opportuno tener presente che un'infusione molto rapida, ottenuta utilizzando dispositivi a pressione, comporta il rischio di emolisi meccanica. In questi casi l'ago di infusione deve essere a lume ampio e i dispositivi a pressione devono avere un rilevatore della pressione esercitata che non deve superare 300 mm/Hg.

Un flusso lento (1 mL/kg/ora, pari a circa una goccia ogni 2-3 secondi) è indicato nella trasfusione di pazienti adulti con anemia cronica (che hanno un deficit di emoglobina ma non sono ipovolemici) per evitare il rischio di sovraccarico circolatorio.

Anche i pazienti molto anziani, con problemi cardiocircolatori, non dovrebbero ricevere più di una unità di globuli rossi concentrati nell'arco di 12 ore.

Se il rischio di sovraccarico è elevato può essere utile somministrare, insieme alla trasfusione un diuretico di rapido effetto.

NOTA. Per evitare i rischi di proliferazione batterica la durata complessiva della trasfusione di una unità di globuli rossi concentrati non deve superare le 3 ore.



6.11.4. Set per la somministrazione del sangue

Tutti gli emocomponenti devono essere trasfusi attraverso un set contenente un filtro (170 μ) per trattenere macroaggregati.

6.11.5. Riscaldamento del sangue

Non c'è evidenza che riscaldare il sangue giovi al paziente quando l'infusione è lenta.

Con un flusso superiore a 100 mL/min la somministrazione di sangue freddo può causare arresto cardiaco. I dispositivi normalmente utilizzati per scaldare il sangue devono disporre di un termometro e di un allarme acustico e devono essere periodicamente controllati dato che i componenti del sangue vengono alterati dall'esposizione a temperature superiori a 40 °C.

Il sangue non deve essere riscaldato mettendo le unità in acqua calda o su di un radiatore o vicino ad una fonte di calore non controllabile.

L'uso di dispositivi per riscaldare il sangue dovrebbe essere limitato alla trasfusione di pazienti adulti che ricevono infusione di larghi volumi di sangue a flusso superiore a 50 mL/kg/ora, di bambini che ricevono volumi superiori a 15 mL/kg/ora e di neonati sottoposti a exanguinotrasfusione.

6.11.6. Somministrazione contemporanea di altri farmaci e fluidi

La necessità di diluire i concentrati eritrocitari non sussiste per i concentrati risospesi in soluzioni additive (SAGM, ADSOL) che hanno ematocrito più basso (50-60%) rispetto ad altri tipi di concentrato.

Nessun'altra soluzione deve essere aggiunta agli emocomponenti.

In particolare debbono essere evitate soluzioni contenenti calcio (Ringer lattato) che può causare la coagulazione del sangue sospeso in citrato, nonché soluzioni di destrosio che possono lisare le emazie.

I farmaci non devono mai essere aggiunti agli emocomponenti: in caso di reazione trasfusionale sarebbe difficile determinare se questa è dovuta al sangue o al farmaco che è stato aggiunto o ad una interazione sfavorevole dei due.



6.11.7. Documentazione

La registrazione accurata di tutti i dati pertinenti la trasfusione risponde ad una triplice esigenza:

- 1) consentire la continuità delle cure;
- 2) documentare l'osservanza delle norme di legge e delle misure atte a tutelare sia i pazienti, sia gli operatori sanitari;
- 3) fornire gli elementi necessari per la valutazione della pratica trasfusionale da parte del CoBus.

Le informazioni da registrare e le modalità di registrazione sono descritti nel dettaglio *Procedura sulla prevenzione della reazione trasfusionale da incompatibilità ABO*.

Una copia di tutti i moduli rimane anche a disposizione del Centro Trasfusionale. I dati in essa riportati vengono utilizzati per la preparazione di periodici consuntivi e per la valutazione della pratica trasfusionale da parte del CoBus.

6.11.8. Verifica di efficacia della trasfusione

È necessario valutare le modificazioni dei parametri ematologici che si volevano correggere con il trattamento trasfusionale.

In caso di trasfusione di globuli rossi deve essere effettuato il controllo dell'emoglobina prima e a 24 - 72 ore dalla trasfusione.

In caso di trasfusione di concentrati piastrinici deve essere effettuato un conteggio piastrinico 18 - 24 ore dopo la trasfusione.

Per la trasfusione di plasma fresco il controllo del PT e del PTT deve essere effettuato entro quattro ore dall'infusione.

La tabella 1 illustra i tempi e i parametri della valutazione di efficacia della trasfusione.



Tab. 1 – Verifica dell'efficacia della trasfusione

Parametro da valutare	Distanza dalla trasfusione
Globuli rossi Emoglobina (ematocrito)	30 min-24 ore in pazienti medici 48-72 ore in pazienti chirurgici
Piastrine Conteggio piastrinico	18-24 ore in pazienti ematologici 10-60 min nei pazienti refrattari e in DH a fine intervento in chirurgia
Plasma PT e/o PTT	Entro 4 ore per tutti i pazienti

Restituzione delle unità non utilizzate

Le unità di emazie concentrate richieste e non utilizzate andranno restituite nel più breve tempo possibile al Servizio Trasfusionale.

Le unità di concentrati piastrinici, sia random, sia pool, sia d'aferesi non utilizzate, così come le unità di PFC, non andranno restituite al Servizio Trasfusionale competente ma eliminate in reparto tra i rifiuti ospedalieri pericolosi in quanto non potrà essere certificata e dichiarata la corretta e conforme conservazione poiché le piastrine vanno conservate a 22°C in agitazione continua ed il PFC una volta scongelato non può in alcun modo essere più riutilizzato.

Le unità da restituire dovranno essere accompagnate dal corrispondente modulo di assegnazione con la dicitura **"UNITA' NON TRASFUSA"** e con dichiarazione con cui si attesta la corretta conservazione.

6.12. Eventi avversi alla trasfusione

6.12.1. Le reazioni trasfusionali

Le reazioni trasfusionali vengono classificate in base al criterio temporale di insorgenza come acute, se avvengono entro 24 ore, oppure ritardate se la loro insorgenza si verifica dopo giorni o settimane dall'avvenuta trasfusione. In base alla patogenesi dell'evento vengono invece classificate come immuno-mediate se sono la conseguenza di una attivazione del sistema immunitario o non immunomediate se riconoscono una diversa genesi. Di seguito una tabella riassuntiva delle possibili reazioni trasfusionali.

6.12.2. Tipologie di reazioni

Il trattamento trasfusionale, anche se condotto correttamente, espone il ricevente a rischi diversi e per tale motivo deve essere riservato a quelle condizioni nelle quali esista una razionale indicazione e non sia sostituibile da altra prestazione farmacologica.

Viene definita reazione trasfusionale (RT) qualunque effetto indesiderato correlato in modo causale alla trasfusione.

Le reazioni possono essere classificate in immediate (si manifestano nel corso della trasfusione o a distanza di minuti od ore dal termine della stessa, comunque entro 24h) e ritardate (compaiono a distanza di giorni, mesi o anni dalla somministrazione di sangue), ed in immunologiche e non immunologiche (infettive e fisico-metaboliche, vedi tabella 2).



Tabella 2 - Reazioni trasfusionali: classificazione

IMMEDIATE	IMMUNOLOGICHE	Reazione emolitica acuta Intravascolare
		Reazione febbrile
		Orticarioide
		Reazione allergica
		Anafilattoide
		Edema polmonare non cardiogeno (TRALI)
	NON IMMUNOLOGICHE	Sovraccarico circolatorio (TACO)
		Agenti fisici
		Effetti metabolici del sangue conservato
		Contaminazione batterica
		Micro aggregati
RITARDATE	IMMUNOLOGICHE	Reazione emolitica ritardata
		Porpora post-trasfusionale
		Graft Versus Host Disease (GVHD)
		Allo immunizzazione HLA, Rh, ecc
		Immunodepressione
	NON IMMUNOLOGICHE	Infezioni (HIV, HBV, HCV, ecc.)
		Sovraccarico di ferro

6.12.3. Reazioni immediate immunologiche

Le Reazioni Immediate Immunologiche possono essere potenzialmente fatali ad eccezione delle reazioni orticarioidi e febbrili non emolitiche.

I segni obiettivi sono: febbre, brividi, agitazione, ipotensione (- 20% dei valori iniziali), tachicardia (+ 20%), emoglobinuria, sanguinamento a nappo (CID), oliguria/anuria. I sintomi soggettivi sono: stato d'ansia, dolore toracico e/o lombare, dolore nel punto di infusione, fame d'aria e/o dispnea, cefalea.

Possibili cause: emolisi intravascolare acuta, contaminazione batterica e shock settico, sovraccarico circolatorio (TACO), edema polmonare non cardiogeno (TRALI), anafilassi.

Reazione Emolitica Acuta

È la conseguenza della trasfusione di emazie ABO incompatibili (Evento Sentinella n° 5), distrutte in seguito ad una reazione antigene-anticorpo. La distruzione delle emazie può avvenire in circolo (intravascolare) per azione lesiva diretta del complemento, od extravascolare cioè con rimozione tramite il SRE, delle emazie ricoperte da frazioni del complemento o da immunoglobuline. Le emazie sono distrutte molto rapidamente: dopo solo due minuti dalla trasfusione, il plasma può contenere emoglobina libera pari al 90% della quantità trasfusa.

Dopo l'adesione degli anticorpi alle emazie incompatibili, si liberano vari mediatori vasomotori, quali l'Istamina, la Bradichinina, la IL-1 α e la IL-2 β .

Sintomi

I sintomi soggettivi sono: stato d'ansia, arrossamento al volto, dolore toracico e/o lombare, dolore nel punto di infusione, fame d'aria e/o dispnea, cefalea, brividi.

I segni obiettivi sono: febbre, brividi, agitazione, ipotensione (- 20% dei valori iniziali), tachicardia (+ 20%), emoglobinuria, sanguinamento a nappo (CID), oliguria/anuria, sanguinamenti, shock.

Possibili cause: emolisi intravascolare acuta, ma anche contaminazione batterica e shock settico, sovraccarico circolatorio (TACO), edema polmonare non cardiogeno (TRALI), anafilassi.

Reazione Febbrile Non Emolitica

Insorge durante o anche dopo 2 ore dopo la trasfusione e consiste in un rialzo della temperatura di 1° C o più, che si verifica in associazione con una trasfusione e che non si può far risalire ad altra causa.

Si ritiene che questo tipo di reazione sia imputabile alla presenza nel plasma del ricevente di anticorpi anti HLA o leucoagglutinine specifiche, reagenti con i leucociti trasfusi, con rilascio di pirogeni oppure al rilascio di citochine durante la conservazione dai globuli bianchi.



Sintomi

Febbre, brividi, malessere, cefalea, mialgie, ipotensione (rara).

I segni obiettivi: sono l'orticaria e il rush, il prurito come sintomo soggettivo, causati verosimilmente da fenomeni di ipersensibilità di grado lieve alle proteine plasmatiche.

Reazioni allergiche (orticaria ed anafilassi)

Le reazioni orticarioidi, in genere sono reazioni lievi, sono dovute ad allergia a sostanze solubili presenti nel plasma del donatore; le reazioni anafilattoidi, sono reazioni rare ma gravi e sono associate ad anticorpi anti Ig A in pazienti Ig A carenti che hanno sviluppato tali anticorpi in seguito ad immunizzazione per pregresse trasfusioni o gravidanze. Le reazioni anafilattoidi si presentano dopo l'infusione di soli pochi ml di sangue o plasma o piastrine.

Sintomi

Le reazioni orticarioidi sono caratterizzate da eritema locale, eruzioni cutanee e prurito, solitamente senza febbre.

La reazione anafilattoide esordisce in assenza di febbre con tosse, broncospasmo, edema della glottide, nausea e vomito, crampi addominali, diarrea, shock.

La trasfusione di emazie lavate e filtrate serve a prevenire la comparsa di questo tipo di reazioni. In casi selezionati (anamnesi clinica positiva) potrà essere attuata in aggiunta la doppia filtrazione.

Edema Polmonare Non Cardiogeno (TRALI)

È una reazione rara, ad insorgenza acuta, causata da leucoagglutinine dirette contro leucociti del ricevente.

Possibile anche la formazione di anticorpi antileucocitari ad alto titolo contro i leucociti trasfusi con gli emocomponenti. La migrazione dei neutrofili attivati del ricevente nel microcircolo polmonare, con conseguente ostruzione dei capillari ed aumento della permeabilità vasale, causa accumulo di liquidi negli alveoli.

In caso di somministrazione di Plasma Fresco Congelato (PFC) è obbligatorio l'uso di plasma da donatori maschi o da donatrici con anamnesi negativa per aborti e gravidanze pregresse.

Emocomponenti leucodepleti ed irradiati possono prevenire questo tipo di reazione.

Sintomi

La sintomatologia compare durante la trasfusione oppure entro 4 ore dal suo inizio; insufficienza respiratoria acuta con dispnea, cianosi, ipotensione, febbre, edema polmonare bilaterale; la dispnea si presenta dopo l'infusione di volumi troppo piccoli da giustificare un'ipervolemia.



6.12.4. Reazioni immediate non immunologiche

Sovraccarico circolatorio (TACO)

I pazienti con compromissione delle condizioni polmonari e/o cardiache, o con anemia cronica e con espansione del volume plasmatici tollerano male i rapidi incrementi del volume sanguigno. La trasfusione di quantità anche limitate di sangue può causare problemi nei neonati, i quali hanno un ridotto volume ematico.

Anche l'infusione di albumina al 25%, che attira nello spazio vascolare considerevoli quantità di liquido circolatorio, può causare sovraccarico circolatorio.

Per prevenire questo tipo di reazione indesiderata utilizzare piccoli volumi, velocità di infusione non superiore a 30 gocce /min., o in caso di pazienti cardiopatici anche più bassa.

Sintomi

Dispnea, tosse secca, cefalea, turgore delle vene del collo.

Reazioni causate da agenti fisici e chimici (freddo, calore, citrato, potassio)

L'infusione rapida di sangue refrigerato, può generare aritmie ventricolari, per cui è buona norma portare il sangue almeno a temperatura ambiente prima di trasfonderlo; allo stesso tempo bisogna tener conto che la trasfusione di sangue troppo caldo ($T^{\circ} > 38^{\circ}C$) può causare shock.

L'infusione con il sangue di eccessiva quantità di citrato può essere causa di parestesie periorali e alle dita; in questi casi la sintomatologia regredisce immediatamente con la somministrazione di Ca-gluconato.

L'iperpotassiemia è dovuta all'infusione di grandi quantità di sangue conservato per parecchi giorni.

È necessario soprattutto nei neonati e nei soggetti sottoposti a dialisi trasfondere sangue prelevato da non più di 5 giorni.

Contaminazione batterica

Nell'emoterapia, uno dei pericoli più temibili, è l'evenienza di una contaminazione batterica; tale condizione presenta una sintomatologia analoga ad una reazione emolitica acuta.

Stafilococchi, streptococchi raramente resistono per più di 4 giorni nel sangue conservato a $4^{\circ}C$; tuttavia batteri Gram negativi come l'Escherichia Coli, il Proteus, la Yersinia Enterocolica, lo Pseudomonas, la Klebsiella, la Serratia, crescono facilmente anche a $4^{\circ}C$ e producono potenti endotossine.



Sintomi

La sintomatologia insorge durante la trasfusione, ma può anche insorgere alcune ore dopo e varia da un modesto episodio febbrile, a un quadro drammatico con febbre con brividi intensi, nausea, vomito, dispnea, dolori addominali o lombari, CID, stato di shock settico.

Ogni qualvolta si verifici o si sospetti una reazione trasfusionale la cosa va prontamente segnalata al Trasfusionale inviando i seguenti campioni per accertamenti:

- 1 provetta in EDTA per test di Coombs diretto ed indiretto e per la ripetizione delle prove di compatibilità e del gruppo sanguigno
- la sacca di sangue della trasfusione interrotta, compreso il deflussore e le eventuali soluzioni collegate

Da inviare al laboratorio

- 1 provetta da siero per bilirubina, LDH, aptoglobina, azotemia, creatinina
- 1 provetta in citrato per le prove di coagulazione ed FDP
- 1 provetta per esame delle urine
- 1 campione di sangue per allestire esami colturali se si sospetta una reazione settica

6.12.5. Reazioni ritardate immunologiche

Reazioni emolitiche ritardate: generalità

Vi sono due tipi diversi di reazioni trasfusionali emolitiche ritardate.

Il primo è di lieve entità, si presenta diverse settimane dopo la trasfusione ed è il frutto di una alloimmunizzazione primaria; questa raramente causa emolisi delle emazie trasfuse.

La diagnosi viene suggerita da una caduta non prevista dei valori dell'emoglobina associata ad una positività del test di Coombs diretto e/o alla comparsa nel siero di un anticorpo anti eritrocitario. Il secondo si verifica in un ricevente precedentemente immunizzato che in seguito ad ulteriore trasfusione di sangue contenente gli antigeni corrispondenti va incontro ad una risposta anticorpale secondaria.

Sintomi

Dopo 3-7 giorni dalla trasfusione si ha caduta dei valori di emoglobina, febbre, ittero, test di Coombs diretto ed indiretto positivo.

Graft Versus Host Disease (GVHD) post-trasfusionale: generalità

Si osserva nei pazienti gravemente immunodepressi, quali quelli sottoposti a trattamenti intensivi di chemioterapia e terapia radiante o nei neonati prematuri.

La GVHD si presenta quando i linfociti immunocompetenti del donatore si impiantano e si moltiplicano nel ricevente gravemente immunocompromesso. Queste cellule del donatore reagiscono contro i tessuti estranei dell'ospite – ricevente.

Sintomi

I sintomi iniziano da 3 a 30 giorni dopo la trasfusione: febbre, eruzione cutanea, epatite, diarrea, aplasia midollare.

Prevenzione

La GVHD può essere prevenuta trasfondendo emocomponenti depleucocitati ed irradiati.

6.12.6. Misure preventive in pazienti con storia di reazioni trasfusionali positiva/con cardiopatie

Reazioni allergiche

In caso di più di due reazioni consecutive di tipo allergico viene eseguita una premedicazione con antistaminico per os (cetirizina -Rinalgit o Zirtec) nei tre giorni precedenti la trasfusione; in caso di mancata risposta all'antistaminico si procederà al lavaggio automatico delle emazie.

Reazioni febbrili non emolitiche

In caso di reazioni di tipo febbrile non emolitico si utilizza un emocomponente raccolto da non più di 5 giorni. Al ripetersi di una reazione trasfusionale di questo tipo viene attuata una premedicazione con Paracetamolo 500 mg cpr prima della trasfusione.

La doppia filtrazione, pre-storage + bed-side, viene riservata ai pazienti sintomatici per reazioni trasfusionali anche dopo premedicazione.

Reazioni allergiche e febbrili non emolitiche

I pazienti che presentino una storia di reazioni allergiche e/o di tipo febbrile non emolitico ricevono premedicazione sia con antistaminico che con antipiretico alle modalità sopradescritte, ed emocomponenti filtrati e lavati.

Cardiopatia ischemica o dilatativa

Nei pazienti con storia di cardiopatia ischemica o dilatativa e/o presentanti frazione di eiezione <50%, o nei pazienti sintomatici per ipervolemia (cefalea), va ridotta la velocità di infusione a 2-4 ml/Kg/ora o anche a 1 nei casi più gravi; inoltre somministrare diuretici in via profilattica.

Controllo prenatale in gravidanza



Nei primi mesi di gravidanza è opportuno sottoporsi a controlli immunoematologici che comprendono: tipizzazione ABO ed Rh (inclusa quando indicato la ricerca della variante debole del D, DU) e ricerca di allo anticorpi eritrocitari irregolari di classe IgG.

In caso di ricerca di anticorpi positiva, la specificità anticorpale deve essere identificata. In questi casi è anche consigliabile tipizzare un campione di sangue del padre per accertare la presenza dell'antigene verso cui sono rivolti gli anticorpi, l'eventuale omozigosi e quindi calcolare la probabilità che il feto possa risultare positivo.

In caso di presenza di anticorpi di classe IgG è consigliabile effettuare ad intervalli regolari, per tutto il corso della gravidanza, un monitoraggio del titolo anticorpale insieme al monitoraggio clinico .

A questo proposito va tenuto presente che non sempre esiste correlazione tra gravità della MEN e titolo dell'anticorpo. Se la ricerca di anticorpi è negativa, le gravide Rh negative dovrebbero sottoporsi mensilmente a una ricerca di anticorpi a partire dalla 28a-30 a settimana di gestazione.

Utilizzo dell'immunoglobulina anti-Rho (D)

1. L'immunoglobulina anti-Rho (D) deve essere somministrata alle donne Rh negative entro 72 ore dal parto di un figlio Rh positivo.

La dose standard è di 300 µg (1500 UI), che risulta sufficiente nel caso di un'emorragia feto materna inferiore a 30 mL (15 mL di eritrociti).

Per determinare l'entità della presenza dei globuli rossi del feto nella circolazione materna è necessario eseguire il test di Kleihauer o altro test idoneo.

Per emorragie feto materne superiori a 30 mL, occorre somministrare ulteriori dosi di immunoglobuline: 20-25 µg per ogni mL di globuli rossi fetali nel circolo materno.

L'immunoglobulina anti-Rho (D) deve essere somministrata per via intramuscolare entro 72 ore dal parto: è consigliabile comunque somministrarla anche oltre le 72 ore (fino a 1-2 settimane) anche se l'effetto protettivo può essere ridotto.

Per una migliore protezione può essere opportuno somministrare una prima dose di immunoglobuline alla 28a settimana, seguita poi dalla somministrazione post-partum.

2. L'immunoglobulina anti-Rho (D) dovrebbe essere somministrata in tutte le situazioni in cui una madre Rh negativa potrebbe essere esposta ai globuli rossi del feto, quali: nascita di un feto morto, aborto, minaccia di aborto, amniocentesi, campionatura dei villi coriali, trauma addominale (ad esempio lesione dovuta alla cintura di sicurezza), rottura di gravidanza ectopica o emorragia ante-partum.

La dose consigliata in questi casi è di 50 µg entro la 20a settimana di gestazione, 100 µg dopo la 20a settimana. Nonostante la disponibilità di una profilassi efficace, un 1/5 dei



casi di alloimmunizzazione anti-D, in donne Rh negative è dovuto a mancata somministrazione dell'immunoglobulina dopo il parto o l'aborto.

Una corretta profilassi della MEN è essenziale per evitare questo grave problema.

L'immunoglobulina anti-Rho(D) può anche essere impiegata per prevenire l'immunizzazione di donne Rh negative in seguito a somministrazione di globuli rossi o di concentrati piastrinici contaminati con un numero elevato di globuli rossi R positivi.

La dose da somministrare in questi casi particolari è di 20-25 µg per ogni mL di globuli rossi trasfusi.

Emorragia acuta

La trasfusione di sangue non dovrebbe essere la prima preoccupazione nel trattamento di pazienti con emorragia acuta dato che la correzione dell'ipovolemia è più urgente della ricostituzione della massa eritrocitaria. Una accurata diagnosi, una adeguata ossigenazione, una correzione dell'ipovolemia con sostituti del plasma (cristalloidi e colloidi) e un tempestivo trattamento chirurgico possono spesso evitare il ricorso alla trasfusione. L'entità delle perdite ematiche e le condizioni cliniche del paziente, valutate mediante la misurazione della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca, della pressione venosa centrale e del flusso urinario, consentono di stabilire la necessità e l'urgenza del ripristino della volemia.

Una perdita fino al 20% del volume circolante (circa un litro di sangue) in un adulto in buone condizioni generali non richiede generalmente trasfusioni.

Una perdita compresa tra il 20 e il 30% del volume circolante richiede un rimpiazzo del volume con sostituti del plasma.

Una perdita superiore al 30% del volume circolante richiede, oltre all'uso dei sostituti del plasma, anche la trasfusione del sangue.

Se l'emorragia è massiva (più del 50% del volume ematico perso in meno di tre ore) vanno valutati il conteggio piastrinico e i parametri della coagulazione per stabilire la necessità di trasfondere piastrine e plasma.

Trasfusione massiva

Per trasfusione massiva si intende la trasfusione in meno di 24 ore di una quantità di sangue pari o superiore al volume ematico totale del paziente.

In assenza di complicazioni, la sostituzione con globuli rossi (8-10 concentrati eritrocitari nel soggetto adulto) e cristalloidi, pari all'intero volume ematico del paziente, raramente è associata a problemi di emostasi.

La causa principale dei problemi emocoagulativi associati a trasfusione massiva, solo in parte determinata dalla diluizione dei fattori della coagulazione, è rappresentata dal danno tissutale



associato ad ipossia e sepsi, responsabili del consumo delle piastrine e dei fattori della coagulazione.

Alcuni soggetti come i neonati, i pazienti in terapia anticoagulante o con malattie ematologiche o epatiche, presentano una piastrinopenia più o meno importante associata talvolta ad una carente produzione dei fattori della coagulazione.

Tali pazienti presentano più facilmente problemi di emostasi.

La correzione dei difetti emostatici non deve essere mai intrapresa basandosi solo sul volume trasfuso, ma deve avvenire solo dopo aver verificato l'entità dell'alterazione con gli opportuni test emocoagulativi considerando il valore soglia per la trasfusione di plasma da un tempo della protrombina (PT) > 1,4.

Il valore soglia per la trasfusione di piastrine è rappresentato da un conteggio piastrinico di 50.000/ μ L, in quanto un conteggio inferiore è spesso associato a emorragie microvascolari. E' buona norma comunque ogni 5 C.E. trasfondere 15-20 ml /Kg di peso corporeo di PFC e sei C.P.

Non esiste alcuna evidenza che trasfondere piastrine o plasma a scopo profilattico nei pazienti sottoposti a trasfusione massiva riduca il rischio di emorragie microvascolari.

Emostasi e trasfusione

L'emostasi è il risultato dell'interazione di quattro sistemi biologici: le proteine procoagulanti solubili (la cascata dei fattori della coagulazione), le piastrine, il sistema fibrinolitico e la parete dei vasi sanguigni. Nella pratica clinica il riscontro di difetti dell'emostasi non è infrequente. Il trattamento dei difetti congeniti della coagulazione come ad esempio l'emofilia A e B e la malattia di Von Willebrand, richiede l'impiego di emoderivati. In entrambi i casi è importante una stretta collaborazione da parte dello specialista.

Nel caso di disturbi emostatici acquisiti è spesso essenziale una terapia con emocomponenti che devono essere scelti e dosati in base a una corretta interpretazione del quadro clinico e dei test di laboratorio.

Disturbi emostatici acquisiti

In questa sezione sono riportati i difetti acquisiti della coagulazione che più spesso contribuiscono alle emorragie che si riscontrano in clinica.

Malattia epatica

Le anomalie emostatiche possono essere complesse e derivare da una ridotta sintesi sia delle proteine procoagulanti che degli inibitori fibrinolitici. I problemi che più spesso si presentano sono legati all'attivazione della coagulazione e del sistema fibrinolitico associato o meno ad una deficienza di piastrine dovuta sia alla ridotta produzione sia al loro sequestro prevalentemente splenico.



In questi casi la trasfusione con emocomponenti porta ad un miglioramento solo transitorio dell'emostasi.

Nelle emorragie massive dei pazienti epatopatici infatti, mentre è indicato trasfondere globuli rossi per mantenere l'emoglobina a livelli accettabili, non esiste alcuna dimostrazione che la trasfusione di plasma sia utile per controllare l'emorragia.

L'uso del plasma fresco congelato è indicato solo se sono state messe in atto altre misure di contenimento dell'emorragia. Quanto alla trasfusione di piastrine, essa è spesso vanificata dalla presenza di ipersplenismo, con conseguente sequestro delle piastrine trasfuse.

In pazienti con un prolungato tempo di protrombina è giustificato normalizzare i parametri coagulativi prima di eseguire una biopsia del fegato o altre procedure elettive: a tal fine l'infusione di plasma fresco nella quantità di 15 ml/kg di peso corporeo riesce a correggere il deficit.

Coagulazione intravascolare disseminata

La coagulazione intravascolare disseminata (DIC) è dovuta alla generazione di trombina attiva che porta al consumo dei fattori procoagulanti circolanti con deposizione intravascolare di fibrina e quindi danno d'organo.

Il trattamento consiste nel rimuovere la causa, dove possibile e nel compensare il deficit dei fattori della coagulazione infondendo plasma fresco congelato 15-20ml/kg di peso corporeo, antitrombina III 500 UI. Raramente ormai si ricorre alla terapia eparinica.

La diagnosi di DIC si fonda sul riscontro di prodotti di degradazione della fibrina (d dimero)

in presenza di un prolungamento del tempo di trombina, del rapporto del tempo di protrombina e del tempo di tromboplastina parziale.

La trombocitopenia sempre presente si accompagna a ipofibrinogenemia di grado variabile.

I test della coagulazione consentono di monitorare il consumo dei fattori della coagulazione e gli effetti della terapia sostitutiva.

Sovradosaggio di dicumarolici

Gli anticoagulanti dicumarolici (ad esempio Warfarin) interferiscono con la sintesi dei fattori II, VII, IX e X. Nel caso di trattamento anticoagulante a dosi elevate può essere necessaria la riduzione o la sospensione della terapia in preparazione di un intervento chirurgico, di una procedura invasiva o in presenza di emorragia.

Il parametro da monitorare è il rapporto INR:

- INR > a 10 anche non in presenza di emorragia. Sospendere Warfarin

Somministrare PFC al dosaggio di 15 ml /kg di peso corporeo, monitorare INR e sospendere PFC solo alla normalizzazione dell'INR. Se presente emorragia, valutare l'entità e prendere in considerazione la somministrazione di complesso protrombinico alla dose di 25 UI /Kg peso corporeo sino a normalizzazione dell'INR

- INR > a 7 in presenza di emorragia somministrare lentamente 2.5-5 mg di vitamina K per via endovenosa e infondere plasma fresco congelato (15 ml/Kg peso corporeo) o complesso protrombinico alla dose di 25 UI/Kg di peso corporeo sino a normalizzazione dell' INR. In assenza di emorragia sospendere Warfarin e somministrare 2,5mg di vitamina K per os.
- INR da 4.5 a 7, in assenza di emorragia sospendere Warfarin.

Se presente emorragia somministrare PFC alla dose di 15 ml / kg di peso corporeo.

In un soggetto adulto possono essere necessarie 2-4 unità di FFP per produrre un calo significativo dell'INR. Si ricorda che la vitamina K comincia ad agire anche dopo 12 ore dalla somministrazione. Dosi più elevate tendono ad agire più rapidamente ma tuttavia può essere difficile ristabilire l'anticoagulazione con agenti orali.

Terapia trombolitica

La streptochinasi, l'urochinasi e l'attivatore del plasminogeno causano fibrinolisi convertendo il plasminogeno in plasmina, che non solo agisce sulla fibrina del trombo ma attacca anche il fibrinogeno circolante.

Questi farmaci vengono impiegati nel trattamento dei trombi arteriosi e venosi, e ai comuni dosaggi raramente danno luogo a complicanze emorragiche.

Se la fibrinolisi deve essere arrestata a causa di un'emorragia o in previsione di una procedura invasiva, l'emostasi in genere si normalizza nel giro di 2 ore dalla fine dell'infusione: una correzione più rapida può essere ottenuta con l'infusione di plasma fresco congelato. Il ricorso a inibitori della fibrinolisi dovrebbe essere limitato ai casi di grave emorragia, poiché potrebbe determinare un'eccessiva coagulazione. La terapia fibrinolitica è controindicata nei casi di pregresse emorragie, intervento recente o in presenza di altri rischi emorragici.

Aspirina

L'aspirina anche se a dosi ridotte, produce un'alterazione irreversibile della funzione piastrinica per inibizione della ciclo-ossigenasi. Poiché l'effetto perdura per tutta la vita delle piastrine (circa 10 giorni), questa riduzione della funzione emostatica, documentata dal prolungamento del tempo di emorragia può durare per giorni anche dopo la sospensione del farmaco. Se un difetto funzionale delle piastrine indotto dall'aspirina fosse concomitante con un'emorragia grave, può essere indicato trasfondere piastrine anche in presenza di un conteggio normale.



Criteri WHO per la definizione della gravità dell'emorragia

- **Grado 0:**

- nessuna.

- **Grado I (emorragie minori):**

- petecchie/ecchimosi;
- epistassi o sanguinamento orofaringeo < 1 ora;
- sangue occulto nelle feci (da tracce a 1+);
- emoglobinuria (da tracce a 1+);
- emorragia retinica senza riduzione del visus;
- minimo sanguinamento vaginale.

- **Grado II (emorragie lievi):**

- melena, ematemesi, emottisi, ematuria e sanguinamento vaginale anomalo che non richiedono supporto trasfusionale o aumento dello stesso rispetto al fabbisogno trasfusionale usuale;
- epistassi o sanguinamento orofaringeo > 1 ora;
- sangue occulto nelle feci (moderato o da 2+ in su);
- emoglobinuria (moderata o da 2+ in su).

- **Grado III (emorragie maggiori):**

- melena, ematemesi, emottisi, ematuria, sanguinamento vaginale anomalo, epistassi e sanguinamento orofaringeo che richiedano la trasfusione di una o più unità di emazie concentrate/die;
- sanguinamento del sistema nervoso centrale rilevato alla TAC senza conseguenze cliniche;
- sanguinamento da siti di venipuntura o di inserzione di vie venose centrali o di cateteri che richieda supporto trasfusionale.

- **Grado IV (emorragie maggiori invalidanti):**

- emorragia retinica con riduzione del visus;
- emorragia del sistema nervoso centrale con segni e sintomi neurologici;
- sanguinamento all'interno di organi vitali (emorragia intrapericardica o polmonare);
- emorragia massiva con compromissione emodinamica;
- emorragia fatale indipendentemente dalla sede.



6.13. Utilizzo di sangue/emoderivati presso il Presidio ospedaliero di Leonforte

Globuli rossi concentrati "0 negativo urgentissimo"

Le 2 unità di emazie concentrate "0 negativo urgentissimo" che si trovano nell'emoteca del P.O. di Leonforte sono da utilizzarsi solo in condizioni di emergenza con pericolo di vita immediato del paziente dopo aver contattato il Medico del SIMT.

La trasfusione di unità "0 negativo urgentissimo" non è priva di rischi e quindi va riservata solo a casi di estrema emergenza avvisando tempestivamente il Medico reperibile del SIMT.

Le unità di "0 negativo urgentissimo" andranno restituite dieci giorni prima della scadenza prevista al SIMT di riferimento per la sostituzione con nuovi concentrati al fine di assicurare la presenza di unità sempre valide.

7. Documenti di riferimento

Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati

8. Allegati

- Non presenti

9. Lista di distribuzione

- Tutte le UU.OO. sanitarie dell'ASP di Enna e dei centri (esterni) che afferiscono al SIMT aziendale

