

PROTOCOLLO ASSEGNAZIONE DELLE UNITA DI EMOCOMPONENTI BLOCCO OPERATORIO

SCOPO

Guida per consultazione in supporto al personale medico e infermieristico per la prescrizione della terapia emotrasfusionale con riferimento ai seguenti Emocomponenti: Concentrati di emazie, Concentrati di PLT e Plasma, allo scopo di ridurre l'uso inappropriato, i rischi connessi e per l'ottimizzazione delle risorse. E' inoltre intento migliorare le conoscenze relative ai prodotti disponibili per l'uso clinico: caratteristiche "tecniche" e indicazioni all'uso.

CAMPO DI APPLICAZIONE

Le raccomandazioni contenute nella presente linea guida si applicano alle UO Chirurgiche ed al Blocco Operatorio. I destinatari di questa linea guida si sostanziano nel personale medico.

INDICAZIONI GENERALI

I globuli rossi concentrati sono indicati per aumentare rapidamente l'apporto di ossigeno ai tessuti quando la concentrazione di emoglobina è abnormemente bassa e/o la capacità ossiforica del sangue è ridotta o il consumo tissutale di ossigeno è aumentato, in presenza di meccanismi di compenso fisiologici inadeguati.

1. La sola indicazione alla trasfusione di EC è la correzione o la prevenzione dell'ipossia tissutale. Oltre ai parametri surrogati utilizzabili quali Hb ed Ht, l'indicazione e l'urgenza della trasfusione devono basarsi sulla valutazione delle condizioni cliniche del paziente e sulla possibilità di recupero dei meccanismi fisiologici di compenso dell'anemia.
2. E' fondamentale ma non necessariamente prioritario individuare la causa primaria dell'anemizzazione. Non si dovrebbe procedere con la terapia trasfusionale con emazie concentrate omologhe in presenza di adeguate alternative quali il trattamento delle forme carenziali (esempio ferro, vitamine) oppure in presenza di anemia emolitica autoimmune ad eccezione dei casi in cui la trasfusione costituisca terapia "salvavita".

3. Non esiste un valore "soglia" di Hb di riferimento universalmente riconosciuto per cui la trasfusione di globuli rossi sia da considerarsi appropriata per tutti i pazienti. Il giudizio clinico gioca un ruolo chiave nella decisione.

4. Nei casi di perdita ematica acuta, i cristalloidi o i colloidali sintetici e NON il sangue dovrebbero essere utilizzati per ripristinare rapidamente la volemia. Gli effetti dell'anemia devono essere considerati separatamente rispetto a quelli dell'ipovolemia.

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

DEFINIZIONE DI TRASFUSIONE PERIOPERATORIA

per periodo perioperatorio si intende l'intervallo che va da 30 giorni prima a 30 giorni dopo l'intervento.

APPLICABILITÀ

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

GRADI DI RACCOMANDAZIONE

Viene fornita una valutazione esplicita della qualità delle prove e della forza con la quale sono state adottate e implementate le singole raccomandazioni. La metodologia impiegata nella preparazione dei gradi di raccomandazione si è ispirata a quella utilizzata dalla *Consensus Conference dell'American College of Chest Physicians*.

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

In particolare:

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

- **Grado 2:** gli autori sono meno certi di quanto sopra, pertanto formulano una raccomandazione meno forte.

Per quanto riguarda la classificazione mediante le lettere:

- **Grado A:** la raccomandazione deriva dall'analisi di numerosi e consistenti studi randomizzati.

- **Grado C+:** le raccomandazioni derivano dall'analisi di studi clinici osservazionali, ma con risultati molto consistenti, o da risultati che possono essere estrapolati senza equivoci da studi randomizzati.

- **Grado B:** gli studi clinici utilizzati sono randomizzati, ma con importanti limitazioni (risultati discordi, problemi metodologici).

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

VALUTAZIONE E MANAGEMENT PREOPERATORIO

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

La valutazione preoperatoria deve includere l'attenta revisione della documentazione clinica del paziente, un'accurata anamnesi personale e familiare, volta soprattutto a rilevare una sospetta diatesi emorragica, nonché il controllo dei test di laboratorio.

Questa valutazione deve essere eseguita con sufficiente anticipo rispetto alla data programmata dell'intervento, per esempio 30 giorni prima, in modo da consentire un approfondimento diagnostico o la pianificazione di adeguate misure terapeutiche (*Grado di raccomandazione: 2C*).

VALUTAZIONE DEL RISCHIO EMORRAGICO

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

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

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

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

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

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

Domande per il paziente

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

NO

Nessuna valutazione,
cure usuali.

SÌ

Risposta alle domande della tabella 1
ed ottenimento della storia delle terapie
(per esempio trasfusioni).
**Ricerca di segni di sanguinamento
o della malattia evidenziata.**

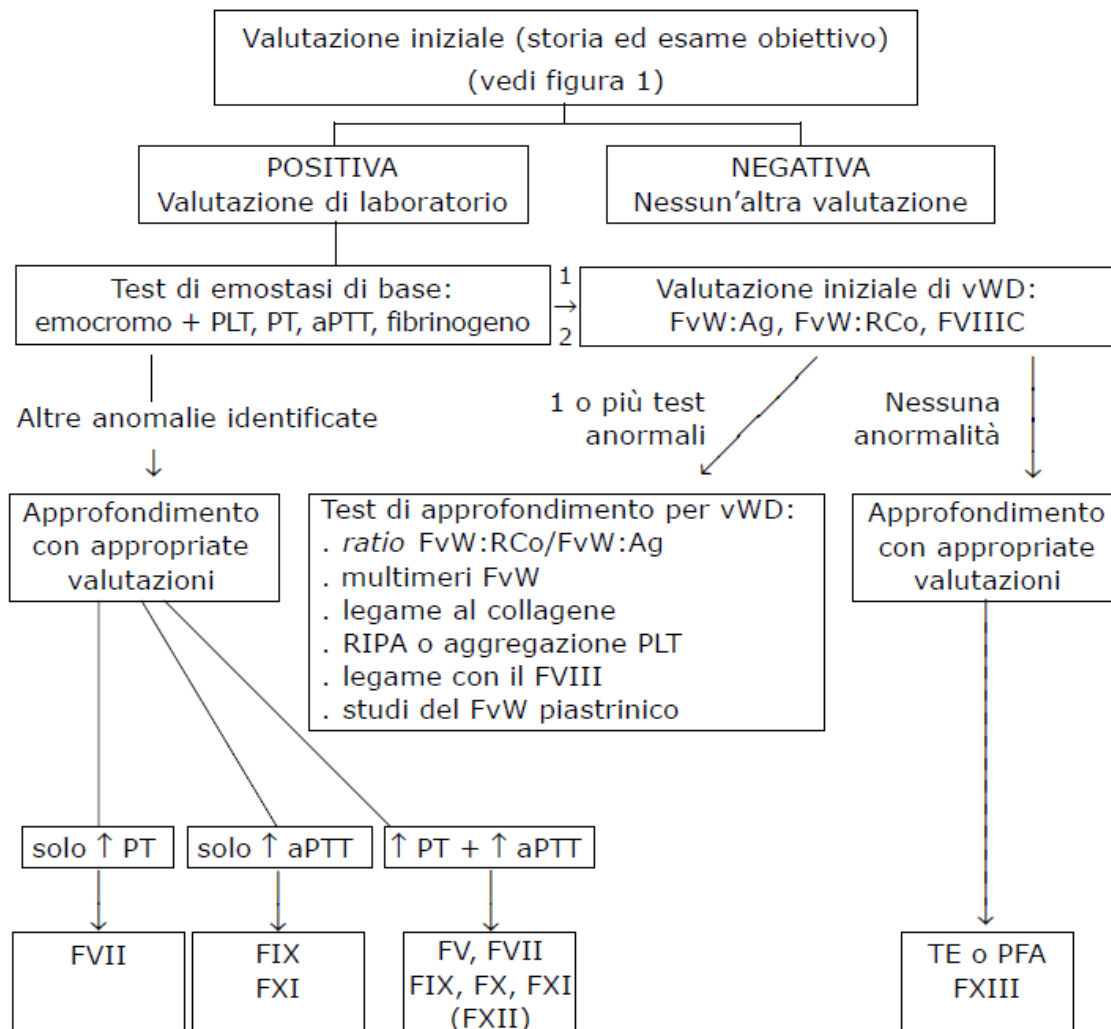
Negativo

Nessuna ulteriore
valutazione.

Positivo

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

Figura 1 - Valutazione iniziale dei disordini emorragici³⁵



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

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

Legenda:

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

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

In caso di deficit coagulativo è indicata la consulenza dell'esperto di emostasi e trombosi.

TERAPIA TRASFUSIONALE NELL'ANEMIA di PERTINENZA CHIRURGICA

Storicamente il livello di Hb che era assunto come indicazione alla trasfusione nel paziente chirurgico era pari a 10 g/dL.

Più recentemente si è passati dalla semplice valutazione di un singolo parametro ad un più complesso criterio valutativo che tende a considerare attentamente il rapporto rischi/benefici nel singolo paziente abbassando peraltro notevolmente il valore di Hb di riferimento.

Dall'analisi comparativa delle linee guida si evince infatti una generale tendenza ad adottare dei criteri sempre più restrittivi nel ricorso alla trasfusione di CE.

In un recente studio condotto su pazienti cardiopatici ricoverati in terapia intensiva è emerso che il mantenimento di un range emoglobinico fra 7 g/dL e 9 g/dL invece che fra 10 g/dL e 12 g/dL non alterava l'outcome e la mortalità ad eccezione dei pazienti con un infarto miocardico acuto o una angina instabile. Risultato analogo in un trial multicentrico che ha coinvolto una popolazione estremamente eterogenea di pazienti ricoverati in terapia intensiva. Anche in una più recente review in cui sono stati esaminati pazienti privi di patologie cardiache importanti (sia di tipo chirurgico, sia con perdita ematica acuta e trauma, sia ricoverati in terapia intensiva), una condotta trasfusionale restrittiva (trigger con Hb compresa fra 7 g/dL e 10 g/dL, più frequentemente trasfusi con Hb compresa fra 8 g/dL e 8,9 g/dL) è apparsa ugualmente sicura rispetto a una condotta trasfusionale più libera.

In pazienti con Hb > 10 g/dL la trasfusione non è quasi mai appropriata.

Con Hb compresa fra 6 g/dL e 10 g/dL la decisione di trasfondere un paziente deve essere supportata dalla concomitante presenza di segni e sintomi riferibili all'anemia (e non all'ipovolemia) oppure per prevenire eventi avversi gravi in pazienti con comorbidità importanti.

Con Hb < 6-7 g/dL la trasfusione è spesso appropriata, anche se in pazienti sani senza sintomi e segni riferibili all'anemia la soglia trasfusionale può essere abbassata.

Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico vi sono evidenze a sfavore di una condotta trasfusionale libera con mantenimento di un elevato ematocrito.

La decisione di trasfondere CE dipende da:

- concentrazione di Hb (tabella 2)
- tipo di intervento
- entità e rapidità delle perdite ematiche (cfr. "Terapia trasfusionale nell'anemia acuta")
- condizioni cliniche del paziente (età, malattie cardiache, respiratorie)

Criteri decisionali per la trasfusione perioperatoria

Livello di emoglobina:	Indicazione alla trasfusione
> 10 g/dL	CE raramente indicati
< 7 g/dL	CE generalmente indicati
7-10 g/dL	Valutazione di: -durata dell'anemia, -volume intravascolare, -entità dell'intervento chirurgico, -perdite ematiche previste, -condizioni patologiche concomitanti, come una funzione polmonare, compromessa, una gittata cardiaca inadeguata, un'ischemia, miocardica, malattie circolatorie cerebrali o periferiche.

La letteratura più recente abbassa il trigger trasfusionale a 6 g/dL nel paziente giovane, asintomatico specialmente quando l'anemia è acuta. In tutti i casi nei quali è prevedibile e/o necessario il ricorso all'uso di sangue allogenico, si suggerisce di richiedere al Servizio Trasfusionale un numero di unità di CE non eccedente l'indicazione MSBOS per quel determinato intervento. Uno studio retrospettivo delle richieste trasfusionali per intervento chirurgico in chirurgia generale, ortopedia, urologia e chirurgia vascolare ha permesso di elaborare un MSBOS aziendale che sostituisce quello indicato dal British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force per ogni tipologia di intervento.

Per quanto riguarda le rimanenti tipologie di intervento rimangono valide le indicazioni del British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion (che riportano la richiesta massima accettabile in condizioni operatorie standard e in presenza di una buona pratica trasfusionale in attesa di definire un MSBOS aziendale).



Proposta di Richiesta Massima di Sangue per Tipo di Intervento-MSBOS

Chirurgia generale	nr. massimo di unità-nuovo MSBOS
Colecistectomia ed esplorazione del coledoco	(*) T&S
Laparotomia esplorativa	2
Plastica della parete addominale	T&S
Vagotomia	T&S
Esofagectomia	2 anzichè 4
Ernia iatale per via laparotomia	T&S
Gastrostomia ed enterostomie	T&S
Resezioni gastriche	T&S
Gastrectomia totale	T&S anzichè 2
Esofago-gastrectomia	4
Biopsia epatica	T&S
Resezioni epatiche	T&S anzichè 2
Epatectomia	2 anzichè 4
Splenectomia	T&S

Resezione del retto per via addomino-perineale	T&S anzichè 4
Resezione anteriore del retto	T&S anzichè 2
Resezione anteriore del retto laparoscopica	T&S
Resezioni ileali	T&S anzichè 4
Resezioni coliche	T&S anzichè 2



Resezione colica laparoscopica	T&S
Emicolectomia,colectomia	2
Mastectomia semplice	T&S
Tiroidectomia	T&S
Paratiroidectomia	T&S
Surrenalectomia	3
Pancreasectomia	4
Trapianto di rene	T&S anzichè 2
Trapianto di fegato	10
Prelievo di midollo	2
Chirurgia toracica	nr. massimo di unità
Biopsia polmonare	T&S
Pneumonectomia	2
Lobectomia	2
Mediastinoscopia	T&S
Decorticazione pleurica	2
Toracotomia esplorativa	T&S
Chirurgia cardio-vascolare	nr.massimo di unità-nuovo MSBOS
Amputazione gamba	T&S
Simpaticectomia	T&S
Tromboendoarteriectomia (TEA) femorale	T&S
Tromboendoarteriectomia (TEA) carotide	T&S
By-pass aorto-femorale	2
By-pass aorto-iliaco	3 anziché 4
Aneurismectomia aorta addominale	3 anziché 4
Aneurismectomia aorta toracica	6

Safenectomia varicectomia	T&S
Sostituzioni valvolari	4
By-pass aorto-coronarico	4
Neurochirurgia	nr.massimo di unità
Ipofisectomia	T&S
Laminectomia per ernia discale lombo-sacrale	T&S
Derivazioni per idrocefalo	T&S
Asportazione meningioma	2
Asportazione tumori cerebrali	2
Ematoma subdurale cronico	T&S
Aneurismectomia cerebrale	2
Cranioplastica	T&S
Urologia	n°massimo di unità-nuovo MSBOS
Resezione transuretrale prostata(TURP)	T&S
Adenomectomia prostatica a cielo aperto	2

Legenda:

T&S = Type and Screen (Type = tipizzazione eritrocitaria con determinazione del gruppo AB0 e del tipo Rh; Screen = ricerca degli anticorpi irregolari anti-eritrocitari)

LA TRASFUSIONE INTRAOPERATORIA

GESTIONE DEL PAZIENTE NEL PERIODO INTRAOPERATORIO

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

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

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

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

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

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

L'ossigenazione tissutale dipende da vari fattori:

- la concentrazione di Hb;
- la saturazione di Hb, a sua volta dipendente dalla tensione di ossigeno (O₂) e dall'affinità dell'Hb per l'O₂;
- la domanda di O₂, ossia il volume di O₂ necessario ai tessuti per svolgere la loro funzione aerobia.

I meccanismi fisiologici di adattamento all'anemia (aumento della gittata cardiaca, aumento del flusso ematico arterioso coronarico, redistribuzione del flusso ematico, aumento dell'estrazione di O₂ e aumento del 2,3-difosfoglicerato eritrocitario) possono essere alterati da:

- 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 inflammatory response syndrome* (SIRS), sindrome da ischemia-riperfusion-danno traumatico;
- alterato scambio gassoso: broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), ARDS;
- incremento del consumo di O₂: febbre, dolore, stress, sepsi, SIRS, sindromi da iperventilazione.

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

PT e aPTT costituiscono i parametri di laboratorio fondamentali che, in presenza di emorragia, guidano la decisione terapeutica relativa alla trasfusione di PFC.

La diagnosi di CID può essere posta o esclusa basandosi sulla valutazione dinamica integrata del quadro clinico, dei dati di laboratorio (PT, aPTT, fibrinogeno, AT, D-dimero, conta piastrinica) e della patologia di base del paziente (*Grado di raccomandazione: 2C*).

Soglia trasfusionale fisiologica:

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

Tabella I - Parametri clinico-strumentali indicativi di ipossia nel paziente anemico normovolemico

Sintomi cardiopolmonari

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

Segni elettrocardiografici tipici di ischemia

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

Indici globali di insufficiente cessione di O₂ valutabili mediante metodiche invasive

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

TERAPIA CON FLUIDI PER IL RIPRISTINO DELLA VOLEMIA

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

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

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

Si raccomanda di impiegare con cautela i colloid artificiali in presenza di ridotta funzionalità renale (*Grado di raccomandazione: 1C+*).

LA TERAPIA TRASFUSIONALE

Effetto del sanguinamento sull'emostasi

Il supporto trasfusionale intraoperatorio è volto alla correzione dell'anemia acuta e al trattamento della coagulopatia e della piastrinopenia secondarie.

Un'emorragia acuta massiva può infatti causare *shock* ipovolemico con conseguente ipossia tissutale, acidosi, ipotermia e risposta infiammatoria sistemica, che possono innescare una CID. La riduzione dell'Htc inoltre influenza "meccanicamente" la funzionalità delle PLT, perché ne sposta il flusso verso il centro del lume vasale e riduce le interazioni tra le PLT stesse e l'endotelio; l'anemia agisce inoltre sull'emostasi causando vasodilatazione e inibizione della funzionalità piastrinica, per la riduzione della produzione di adenosin-difosfato e trombassano e per la minore disponibilità di Hb per eliminare l'ossido nitrico

Criteri decisionali per la trasfusione nell'anemia acuta intraoperatoria

Classe di emorragia	Riduzione vol. ematico totale	mL *	Segni clinici e provvedimenti terapeutici
Classe I	< 15%	< 750	Talora reazione vaso-vagale nei donatori. Soluzioni cristalloidi/colloidi CE non necessari, se non è preesistente anemia
Classe II	15-30%	750-1.500	Tachicardia da sforzo. Soluzioni cristalloidi/colloidi. CE non necessari, se non è preesistente un'anemia e/o una malattia cardiopolmonare
Classe III	30-40%	1.500-2.000	Tachicardia da sforzo e ipotensione ortostatica, ansietà Soluzioni cristalloidi/colloidi. Probabile necessità di trasfondere CE
Classe IV	> 40%	> 2.000	Pressione venosa centrale, portata cardiaca e pressione arteriosa diminuite, fame d'aria, polso rapido e filiforme, cute fredda e sudata, oliguria, confusione. Shock grave, letargia, coma, morte. Necessaria infusione rapida di soluzioni cristalloidi/colloidi e di CE

* In persona adulta di peso corporeo di 70 Kg e con volume ematico totale di 5000 ml.

INDICAZIONI A TRATTAMENTI SPECIFICI

1. CE LEUCODEPLETI (FILTRATI)

Contengono un numero di leucociti inferiore a 1×10^6 per unità in seguito ad un processo di filtrazione pre-storage (in linea) .

- Prevenzione dell'alloimmunizzazione antileucocitaria nei casi di un supporto trasfusionale a lungo termine;
- Prevenzione delle reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche indotte dalla presenza di anticorpi anti-leucocitari;
- Prevenzione di un'infezione da CMV in caso di deficit immunitario ;
- Prevenzione dell'alloimmunizzazione HLA(contro antigeni del trapianto) in pazienti candidati al trapianto di cellule staminali emopoietiche;
- Prevenzione della refrattarietà alla trasfusione piastrinica;
- Trasfusioni intrauterine.

CE IRRADIATI

Contengono linfociti inattivati, in seguito all'irradiazione pre-trasfusionale con una dose di raggi γ di almeno 25 Gy.

L'irradiazione è il solo metodo attualmente disponibile per prevenire la graft versus host disease (GvHD) associata alla trasfusione nei seguenti casi:

- Trasfusione intrauterina
- Immunodeficit congeniti cellulari
- Trasfusione con emocomponenti donati da parenti di I e II grado
- Trapianto allogenico: dall'inizio del condizionamento fino alla fine della profilassi della GvHD

- Donatore di midollo per trapianto allogenico
- Autotrapianto di midollo o staminali : nei 7 giorni prima della raccolta del midollo o delle staminali e fino a 3 mesi dopo il trapianto o 6 mesi per i pazienti sottoposti ad irradiazione totale
- Linfoma di Hodgkin e pazienti affetti da malattie linfoproliferative trattati con analoghi delle purine (fludarabina, cladribine e Deoxicoformicina)
- Anemia aplastica

RACCOMANDAZIONI PER LA TRASFUSIONE DI PLASMA

L'indicazione all'uso del plasma è limitata essenzialmente alla correzione di un deficit della coagulazione associato a emorragia in atto o a grave rischio emorragico .

I prodotti a disposizione in Azienda sono:

- plasma fresco congelato (PFC): emocomponente preparato da sangue intero o raccolto mediante aferesi e adeguatamente congelato per preservare i fattori labili della coagulazione
- plasma inattivato con solvente/detergente (PFC S/D): è un prodotto farmaceutico, ottenuto da un pool di circa 1.000 unità di PFC

La somministrazione del plasma senza test laboratoristici di verifica della coagulopatia non è in genere giustificata. Le eccezioni sono rappresentate da situazioni di emergenza (risultati laboratoristici non disponibili per ragioni di tempo) come in presenza di sanguinamento microvascolare nella trasfusione massiva.

Per la trasfusione di plasma, in presenza di sanguinamento, il valore soglia è rappresentato da un valore di INR o di aPTT ratio maggiore di 1.5 volte e/o fibrinogeno < 1 g/l e/o prolungamento del parametro R del tromboelastogramma (TEG)

Il dosaggio raccomandato è : 10-15 ml./Kg.

INDICAZIONI ALLA TRASFUSIONE DI PLASMA:

- a) Deficit congeniti o acquisiti di singoli fattori della coagulazione in presenza di sanguinamento o procedure invasive quando non sono disponibili i concentrati dei singoli fattori (in genere fatt. V e XI)
- b) Nella coagulazione intravascolare disseminata (CID) in presenza di sanguinamento attivo con INR e aPTT ratio >1,5
- c) Come antagonista degli anticoagulanti orali in presenza di sanguinamento severo o in preparazione di procedure invasive urgenti con INR $\geq 2,2$; si raccomanda anche vitamina K alla dose di 5 mg. e.v. (7,31-35); in caso di emorragia intracranica o emorragia maggiore a rischio vitale il concentrato di complesso protrombinico è di prima scelta
- d) Nel trattamento della porpora trombotico trombocitopenica, in associazione a plasmaferesi
- e) In alcuni casi di terapia aferetica (Plasma exchange)
- f) Nella trasfusione massiva in presenza di sanguinamento microvascolare con INR e aPTT ratio >1,5 e piastrine >50.000/ul e sempre dopo normalizzazione della volemia
- g) In caso di severa epatopatia con INR ≥ 2 e sanguinamento in atto; l'uso in profilassi non è indicato per alcune procedure invasive se INR < 2
- h) In caso di sanguinamento e tempo di reazione R del TEG lungo
- i) In caso di sanguinamento e presenza al TEG di angolo alpha ridotto o parametro K allungato ed in assenza di disponibilità di crioprecipitati.

INDICAZIONI INAPPROPRIATE ALLA TRASFUSIONE DI PLASMA:

- a) Utilizzo come plasma expander
- b) Per incremento della protidemia
- c) Deficit congeniti o acquisiti dei fattori della coagulazione, non accompagnati da emorragia
- d) A scopo profilattico in caso di trasfusione massiva o di circolazione extracorporea
- e) Nelle epatopatie croniche a scopo emostatico, se non sono state messe in atto altre misure di contenimento dell'emorragia.

CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE ALLA TRASFUSIONE DI PLASMA:

- Deficit di IgA con Ac anti-IgA

Analisi retrospettive e case reports suggeriscono un' associazione tra i ridotti livelli di attività di proteina S trovati nel PFC S/D ed il tromboembolismo venoso quando il PFC S/D viene impiegato nel trattamento della porpora trombotica trombocitopenica o somministrato durante il trapianto di fegato. L'eccessivo sanguinamento causato dall'iperfibrinolisi, verosimilmente causato dai bassi livelli di attività dell'inibitore della plasmina, ha destato ulteriore preoccupazione sull'utilizzo del PFC S/D.

In realtà, da una revisione della letteratura, sembra che il significato clinico dei ridotti livelli di attività di proteina S e di inibitore della plasmina siano stati sopravvalutati, ma al momento non è possibile escludere che possano contribuire all'attivazione della coagulazione nel contesto della porpora trombotica trombocitopenia e del trapianto di fegato. Pertanto se ne controindica l'utilizzo nel trapianto di fegato. Nella porpora trombotica trombocitopenia deve essere utilizzato insieme al PFC nel plasma exchange.

Compatibilità AB0/RhD: deve essere utilizzato plasma AB0-compatibile con il ricevente, mentre non è necessario rispettare la compatibilità Rh.

Modalità di scongelamento: in agitazione continua alla temperatura di 37°C in bagnetto termostato.

Conservazione dopo scongelamento: in caso di ritardo della trasfusione il plasma deve essere conservato a 4°C e trasfuso entro 4 ore, se è richiesto il rimpiazzo del fattore VIII, o entro 24 ore. Trascorso tale periodo l'unità di plasma deve essere declassata ed inviata al frazionamento industriale.

Monitoraggio: auspicabile un controllo di INR e aPTT ratio 4 ore dopo l'infusione per valutare l'efficacia della trasfusione.

RACCOMANDAZIONI PER LA TRASFUSIONE DI PIASTRINE

La trasfusione di concentrati piastrinici è indicata per la profilassi e la terapia delle emorragie nei pazienti affetti da piastrinopenia o da deficit funzionali primitivi o secondari delle piastrine

(32,45-53).

La causa della piastrinopenia dovrebbe, dove possibile, essere stabilita prima dell' intervento trasfusionale, in quanto l'efficacia della terapia sostitutiva dipende dalla patologia di base. La trasfusione di piastrine non trova indicazione nelle piastrinopenie autoimmuni, salvo che per correggere una emorragia a rischio vitale per il paziente.

La somministrazione di piastrine determina frequentemente la comparsa di alloimmunizzazione, con conseguente refrattarietà trasfusionale.

INDICAZIONI ALLA TRASFUSIONE DI PIASTRINE

Pazienti internistici

- a) in condizioni stabili e senza complicanze con piastrine $\leq 10.000/\text{ul}$;
- b) con sanguinamento in atto con piastrine $\leq 20.000/\text{ul}$;
- c) in presenza di : ipertensione arteriosa, febbre elevata, rapido calo delle piastrine, infezione chemioterapia, anomalie della coagulazione con piastrine $\leq 20.000/\text{ul}$.)

Pazienti chirurgici

- a) con piastrine $< 50.000/\text{ul}$;
- b) con piastrine $< 100.000/\text{ul}$ per procedure a cielo coperto, neurochirurgia, campi operatori altamente vascularizzati, post CEC o altro con disfunzione piastrinica e sanguinamento in atto;
- c) con conta piastrina nella norma, in presenza di una riconosciuta disfunzione piastrinica (es. secondaria a terapia con aspirina in periodo preoperatorio) e sanguinamento microvascolare in atto (6,7,45);
- d) con documentata alterazione della funzionalità piastrinica (con il TEG o con l'aggregometro) e sanguinamento in atto, se non ci sono controindicazioni alla trasfusione piastrinica

INDICAZIONI INAPPROPRIATE ALLA TRASFUSIONE DI PIASTRINE

- a) Piastrinopenie da eccessiva distruzione o piastrinopatie, se non in presenza di emorragia a rischio vitale per il paziente;

- b) Porpora Trombotica Trombocitopenica ed altre microangiopatie, se non in presenza di emorragia a rischio di vita per il paziente
- c) Piastrine > 10.000/ul in condizioni stabili e senza complicazioni ;
- d) Profilassi durante circolazione extracorporea e trasfusione massiva.
- e) Trombocitopenia da eparina, se non in presenza di episodi di sanguinamento a rischio vitale per il paziente .
- f) CID "cronica" in assenza di sanguinamento

.

INDICAZIONI A TRATTAMENTI SPECIFICI

1. CONCENTRATI PIASTRINICI LEUCODEPLETI / INATTIVATI

- a) Prevenzione dell'alloimmunizzazione antileucocitaria e della refrattarietà piastrinica nei casi di un supporto trasfusionale a lungo termine
- b) Prevenzione delle reazioni febbrili non emolitiche
- c) Prevenzione dell'alloimmunizzazione HLA (contro antigeni del trapianto) in pazienti candidati al trapianto di cellule emopoietiche
- d) Riduzione del rischio di trasmissione di virus a localizzazione intraleucocitaria, fra i quali il CMV

Si rammenta che i concentrati piastrinici prodotti presso la nostra struttura sono tutti filtrati alla produzione

3. CONCENTRATI PIASTRINICI IRRADIATI

Contengono linfociti inattivati, in seguito all'irradiazione pre-trasfusionale con una dose di raggi γ di almeno 25 Gy (45).

INDICAZIONI :

PREVENZIONE DELLA GRAFT VERSUS HOST DISEASE (GVHD)-TRASFUSIONE-
ASSOCIATA NEL CASO DI:

- Trasfusione intrauterina
- Immunodeficit congeniti cellulari
- Trasfusione con emocomponenti donati da parenti di I e II grado
- Trapianto allogenico : dall'inizio del condizionamento fino alla fine della profilassi della GvHD
- Donatore di midollo per trapianto allogenico
- Autotrapianto di midollo o staminali : nei 7 giorni prima della raccolta del midollo o delle staminali e fino a 3 mesi dopo il trapianto o 6 mesi per i pazienti sottoposti ad irradiazione totale
- Linfoma di Hodgkin e pazienti affetti da malattie linfoproliferative trattati con analoghi delle purine (fludarabina, cladribine e Deoxicoformicina
- Anemia aplastica

Terapia trasfusionale: scelta del fenotipo AB0 delle unità da trasfondere

EMOCOMPONENTE	FENOTIPO AB0 DEL RICEVENTE	FENOTIPO AB0 DA TRASFONDERE (in ordine di scelta)
EMAZIE CONCENTRATE	0 A B AB	0 A,0 B,0 AB,A,B,0
PLASMA	0 A B AB	0,A,B,AB A,AB B,AB AB
PIASTRINE	0 A B AB	0,A,B,AB A,AB (0 deplasmate) B,AB (0 deplasmate) AB(A,B,0 deplasmate)

LA GESTIONE DEL PAZIENTE CHIRURGICO NELLA FASE POSTOPERATORIA

Eziologia dell'anemia

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

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

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

Prevenzione dell'anemia

L'espansione del volume plasmatico, secondaria alla somministrazione di liquidi, può simulare lo stato anemico e, nell'ambito della valutazione dei parametri clinici e biologici del paziente, va pertanto da questo differenziata (*Grado di raccomandazione: 1C+*).
Allo scopo di prevenire l'anemia e ridurre il ricorso alla trasfusione di emocomponenti allogeneici, possono essere messe in atto le strategie sotto elencate:

Misure per ridurre il ricorso alla trasfusione di sangue

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

Il monitoraggio costante del paziente critico consente di prevenire il sanguinamento e di trattare gli episodi emorragici. La prima misura consiste nell'identificare e correggere prontamente eventuali disordini della coagulazione.

L'emorragia deve essere trattata rapidamente, prima che siano eccessivamente ridotte le riserve fisiologiche del paziente. In presenza di sanguinamento localizzato, vanno attuate opportune manovre chirurgiche (*Grado di raccomandazione: 2C*);

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

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

La profilassi del sanguinamento gastrointestinale mediante antiacidi, sucralfato, antagonisti dei recettori H2, inibitori di pompa, è giustificata nei pazienti a più alto rischio, in particolare per quelli sottoposti a ventilazione meccanica per più di 48 ore e per quelli con alterazioni della coagulazione; non vi è allo stato attuale evidenza a favore di un uso routinario di tali farmaci in tutti i pazienti nel periodo postoperatorio (*Grado di raccomandazione: 1C+*).

Il contenimento delle perdite ematiche iatrogene va perseguito attraverso l'esecuzione dei soli esami di laboratorio essenziali, il prelievo del quantitativo di sangue strettamente necessario, l'esecuzione di esami multipli sul singolo prelievo (*Grado di raccomandazione: 2C+*).

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

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

Numerosi studi invece hanno valutato l'utilizzo del ferro in combinazione con l'EPO. In uno studio randomizzato su 1.303 pazienti, l'EPO (40.000 UI per via sottocutanea alla settimana, per tre somministrazioni consecutive) in associazione al ferro (150 mg di ferro elementare al giorno, per via orale o parenterale), ha comportato una significativa riduzione del fabbisogno trasfusionale, senza esporre i pazienti a rischio di reazioni avverse severe, quali complicazioni tromboemboliche, allergie, aplasia pura della serie rossa.

Nonostante sia chiaramente dimostrato che l'EPO può ridurre il fabbisogno trasfusionale nei pazienti critici, rimane da dimostrare che ciò abbia un impatto favorevole in termini di beneficio clinico, in particolare riduzione della mortalità, della morbidità, della durata del ricovero, e in termini di riduzione dei costi. Di conseguenza l'EPO può essere utilizzata nei soggetti che rifiutano la trasfusione o in pazienti selezionati, come quelli con complessi problemi immunoematologici, con insufficienza renale o anemia cronica, eventualmente abbinata a terapia marziale per via orale o parenterale (*Grado di raccomandazione: 2C+*).

TERAPIA TRASFUSIONALE

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

Anche nel periodo postoperatorio, l'indicazione e il grado di urgenza della trasfusione di GR devono basarsi su una completa valutazione delle condizioni cliniche (tabella III), sulla valutazione dinamica dei parametri ematologici (Hb ed Htc) e dei parametri laboratoristici e strumentali indicativi di inadeguata perfusione ed ossigenazione degli organi vitali (tabella IV)

Tabella III - Parametri clinici da valutare ai fini della trasfusione

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

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

Sintomi cardiopolmonari

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

Segni elettrocardiografici tipici di ischemia

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

Indici globali di insufficiente cessione di O₂ valutabili mediante metodiche invasive

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

Trasfusione di emazie concentrate

In presenza di anemia acuta la principale strategia terapeutica consiste nella prevenzione o correzione dello *shock* ipovolemico mediante l'infusione di cristalloidi/colloidi in quantità sufficiente a mantenere adeguato il flusso ematico e la pressione sanguigna. (*Grado di raccomandazione: 1A*).

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

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

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

Legenda:

EC: emazie concentrate

GdR: grado di raccomandazione

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

Trasfusione di concentrati piastrinici e plasma fresco congelato

La decisione di trasfondere CP deve basarsi non esclusivamente su un basso conteggio piastrinico, ma anche sulla valutazione clinica del paziente (in particolare presenza di temperatura corporea > 38,5 °C, disordini plasmatici della coagulazione, emorragie recenti, deficit neurologici) (*Grado di raccomandazione: 2C*).

Nel paziente chirurgico che nel postoperatorio ha normale funzionalità piastrinica la trasfusione di CP è raramente indicata se la conta piastrinica è superiore a 100 x 10⁹/L, mentre appare necessaria quando la conta è inferiore a 50 x 10⁹/L in presenza di sanguinamento eccessivo (*Grado di raccomandazione: 2C*).

Nel caso di valori intermedi (conta piastrinica tra 50 e 100 x 10⁹/L) la trasfusione deve essere presa in considerazione in situazioni specifiche quali: disfunzione piastrinica, elevato rischio emorragico, rischio di sanguinamento in sedi critiche quali occhio e tessuto cerebrale (*Grado di raccomandazione: 2C*).

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

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

Quando la piastrinopenia è dovuta ad un'aumentata distruzione piastrinica (piastrinopenia epatoindotta, piastrinopenia autoimmune, porpora trombotica trombocitopenica) la trasfusione profilattica di piastrine è inefficace e raramente indicata (*Grado di raccomandazione: 2C*).

Nei pazienti anemici e piastrinopenici (conta piastrinica $\leq$ 20.000/ μ L), senza emorragia in atto, un incremento dell'Htc intorno al 30% può ridurre il rischio emorragico (*Grado di raccomandazione: 1C+*).

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

La trasfusione di PFC è indicata per la correzione di deficit fattoriali congeniti della coagulazione, per i quali non esista concentrato specifico, o di deficit fattoriali multipli acquisiti della coagulazione (epatopatia acuta o cronica), quando PT o aPTT, espressi come *ratio*, siano $> 1,5$, in presenza di sanguinamento non correlabile a cause chirurgiche, sanguinamento microvascolare in pazienti sottoposti a trasfusione massiva, CID acuta e sanguinamento in atto, in associazione alla correzione della causa scatenante (*Grado di raccomandazione: 1C+*).

Nel caso in cui PT e aPTT non possono essere ottenuti in tempi ragionevoli, la trasfusione di PFC può comunque essere attuata nel tentativo di arrestare il sanguinamento microvascolare da coagulopatia (*Grado di raccomandazione: 1C+*).

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

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