



## Linee guida per la gestione periprocedurale dello Stato di Coagulazione e del rischio Emorragico negli interventi percutanei di Radiologia Interventistica

Da: Consensus Guidelines for Periprocedural Management of Coagulation Status and Hemostasis Risk in Percutaneous Image-guided Interventions. Malloy PC, Grassi CJ, Kundu S, Gervais DA, Miller DL, Osnis RB, Postoak DW, Rajan DK, Sacks D, Schwartzberg MC, Zuckerman DA, and Cardella JF, for the Standards of Practice Committee with Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) Endorsement. J Vasc Interv Radiol 2009; 20:S240–S249. Updated in June issue of the Journal of Vascular and Interventional Radiology 2012:Vol. 23, Issue 6, p727–736. ©SIR, 2012. All rights reserved. Used with permission from SIR.

*Traduzione italiana a cura del Dott. Valerio Da Ros, revisione a cura del Dott. Antonio Basile*

Il gruppo della Società di Radiologia Interventistica (SIR) deputato alla stesura di documenti sullo standard di esecuzione delle procedure rappresenta un pool di esperti in un grande varietà di procedure di radiologia interventistica proveniente da settori accademici e pubblici. Di solito i membri di questo gruppo dedicano la maggior parte della loro attività nell'esecuzione di procedure interventistiche; per tale motivo loro rappresentano un valido supporto per gli argomenti oggetto di tali standard. I documenti tecnici con le specifiche degli esatti consensi e delle metodologie utilizzate per la revisione dei dati di letteratura, così come le affiliazioni e le credenziali di ogni singolo autore di questo documento sono disponibili dietro richiesta a SIR, 3975 Fair Ridge Dr, Ste 400 North, Fairfax, VA 22033.

### **METODOLOGIA**

La SIR produce documenti di standard of practice utilizzando il seguente metodo. I membri del comitato standard of practice analizzano la rilevanza e la necessità temporale della stesura di tali documenti. Quindi un esperto riconosciuto viene identificato come principale autore del testo. Si esegue un'approfondita ricerca di letteratura utilizzando i database elettronici dedicati alla medicina. A questo punto una critica revisione dei singoli articoli viene eseguita in relazione alla metodologia di studio, risultati e conclusioni. Il peso qualitativo di questi studi è quindi sintetizzato in una tabella, utilizzata per scrivere il documento, che quindi conterrà dati basati sull'evidenza in relazione a contenuti, percentuali di complicanze, outcome e mediane per assicurare standard di qualità. Nei casi di debole evidenza scientifica o di contraddittorietà dei risultati, il consenso è ottenuto da un minimo di 12 membri del comitato standard of practice, utilizzando il metodo di consenso Delphi modificato (1). Per le finalità di questi documenti, il consenso è definito da un valore pari all'80% Delphi. La bozza del documento viene quindi criticamente revisionata dai membri del comitato Standards of Practice mediante contatti o conferenze telefoniche e mediante incontri faccia a faccia. La bozza definitiva è quindi inviata al comitato SIR membership per ulteriori critiche o input, per un periodo di 30 giorni. I commenti sono quindi discussi dal comitato Standards of Practice, e le appropriate revisioni vengono apportate al fine di creare il documento definitivo. Prima della pubblicazione il documento viene comunque approvato dal consiglio esecutivo della SIR.

### **INTRODUZIONE e BACKGROUND**

La gestione ematologica del paziente che viene sottoposto ad interventi percutanei di Radiologia Interventistica (RI) è complessa a causa dell'ampio ventaglio di procedure esistenti ed alla altrettanto vasta variabilità delle caratteristiche demografiche e delle comorbilità dei pazienti stessi.

Un concomitante aumento nell'uso di anticoagulanti sia a breve che a lungo termine, nonché il crescente uso di anti-aggreganti, complica ulteriormente la gestione di questi pazienti.

Nonostante l'aumento costante del volume delle procedure percutanee di RI, vi è una scarsa conoscenza dei dati relativi alla gestione peri-procedurale del paziente con parametri coagulativi alterati.

In assenza di dati scientificamente oggettivabili, in caso di pazienti con parametri della coagulazione alterati, l'operatore può decidere di annullare la procedura, rinviarla, porre diversa indicazione, o infondere emoderivati, come plasma fresco congelato (FFP) e piastrine. L'esperienza che proviene dalla chirurgia open, non può essere applicata alle procedure interventistiche a causa della mancata possibilità di ottenere un'emostasi tempestiva attraverso la visualizzazione diretta del vaso danneggiato.

Fattori medico-legali inoltre possono influenzare la gestione del paziente. Frequentemente gli operatori sentono la necessità di "correggere" un anormale pattern coagulativo del paziente, nonostante non ci siano studi su procedure percutanee che abbiano dimostrato correlazione tra anomalie dei parametri della coagulazione di grado lieve-moderato ed incidenza maggiore di complicanze emorragiche post-procedurali. Lo stato della coagulazione di pazienti sottoposti ad interventi di RI, dovrebbe essere valutato preliminarmente alla procedura, ogni volta che la procedura prevede un accesso diretto nel sistema arteriosa o venoso ovvero ogni volta che vi sia la possibilità di entrare inavvertitamente nel sistema arterioso o venoso con dispositivi o strumenti di dimensioni significative. I pazienti sono ad aumentato rischio di emorragia post-procedurale o tardiva quando il sito d'accesso d'intervento, non è facilmente valutabile o poco controllabile (ad esempio, procedure percutanee intraperitoneali). Il meccanismo della coagulazione è complesso, in questo partecipano diversi fattori, appartenenti sia alla via intrinseca che alla via estrinseca, nonché la funzionalità delle piastrine. I differenti componenti coinvolti nel processo di coagulazione sono valutati da differenti test ematici. Questi test e la funzione coagulativa che essi valutano così come i valori di riferimento, sono descritti in **Tabella 1**

Tabella 1 Esami per la valutazione dell'Emostasi		
Test	Cosa Indica	Range di normalità
INR/PT	Via Estrinseca (fattore I, II, VII, X) Terapia anticoagulante orale Patologia epatica	INR, 0.9-1.1
PTT attivato (PTTa)	Via Intrinseca (VIII, IX, XI, XII) Terapia con Eparina endovena Carenza di fattore VIII, IX, od XI	PTTa, 25-35 sec
Conta piastrinica	Trombocitopenia nota o sospetta	150.000-450.000/microl
Tempo di sanguinamento	Attualmente nessuna indicazione prima di una procedura percutanea	

## DEFINIZIONI

### Parametri della coagulazione

**Tempo di protrombina (PT)** - Il PT misura il tempo di coagulazione conseguente all' attivazione della via estrinseca della coagulazione. Viene utilizzato per il monitoraggio della terapia anticoagulante orale ed è ora diffusamente indicato come un rapporto internazionale normalizzato (INR). Il prolungamento del PT correla con il grado di carenza o l'inibizione della via estrinseca della coagulazione o dei fattori che appartengono alla via comune della coagulazione (fattori di coagulazione I (fibrinogeno), II (protrombina), V, VII e X), che sono sintetizzati dal fegato. Quando uno di questi fattori è carente, il PT è prolungato e l'INR è elevato. Il PT in un adulto sano è di circa 11-14 secondi. Esiste tuttavia una variabilità a seconda del reagente utilizzato nel test [2].

**INR**- L' INR è espressione dei risultati di un test standardizzato che valuta il PT. Si calcola utilizzando uno standard internazionale che corregge la variazione del valore PT ottenuto dal laboratorio. L'INR permette la standardizzazione universale della terapia anticoagulante.  $INR = (PT\ paziente / PT\ di\ controllo)$ . Nella valutazione del PT, il plasma del paziente è miscelato con un reagente contenente tromboplastina e cloruro di calcio. Viene quindi misurato il tempo per la formazione del coagulo.

Il grado di prolungamento del tempo di coagulazione è correlata con il grado di carenza o inibizione di fattori estrinseci o della via comune della coagulazione: fattore I (fibrinogeno), II (protrombina), V, VII e X, che sono sintetizzati dal fegato. Quando uno di questi fattori è carente o inibito, il PT è prolungato e l'INR è elevato. L'INR in un paziente normale non sottoposto a terapia con Warfarin è compreso tra 0.9 -1.1.

Un INR elevato ed un PT prolungato si osserva in caso di carenza di vitamina K, terapia con anticoagulanti, lupus, carenza di fattori che compongono la via estrinseca della coagulazione, malattie epatiche, coagulazione intravascolare disseminata, malattie che causano un'ostruzione dei dotti biliari, sindrome da malassorbimento, ed altre condizioni. L'Iruidina, l'argatroban, e l'eparina possono prolungare il PT. Il grado di prolungamento del tempo di coagulazione è correlato con il grado di carenza o inibizione della via estrinseca o comune dei fattori della coagulazione: I (fibrinogeno), II (protrombina), V, VII e X, che sono sintetizzati dal fegato. Quando uno di questi fattori è carente, il PT è prolungato e l'INR è elevato. I fattori della coagulazione sono sintetizzati nel fegato, e il PT è elevato in caso di insufficienza epatica grave e danno epatico acuto [3,4].

Tempo parziale di tromboplastina (PTT) - Il PTT attivato misura il tempo di coagulazione secondario all'attivazione della via intrinseca della coagulazione. In questo test, il plasma del paziente viene miscelato con il reagente contenente un attivatore, fosfolipidi, e cloruro di calcio. Viene quindi misurato il tempo di formazione del coagulo.

Un valore normale del PTT attivato in un adulto è di circa 25-35 secondi. Un valore di 1,5-2,5 volte il valore normale è spesso osservato in pazienti sottoposti a terapia con eparina; tuttavia, anche questo range varia in base al reagente impiegato.

Un PTT prolungato si verifica in caso di carenza di fattori coagulativi (in particolare dei fattori VIII, IX, XI, e / o XII), inibitori dei fattori della coagulazione (fattori anticoagulanti presenti in pazienti con lupus), malattie del fegato, coagulazione intravascolare disseminata, carenza di vitamina K, o anticoagulanti impiegati a scopo terapeutico come l'eparina, irudina od argatroban.

Il PTT non è utile nel monitoraggio della terapia con Warfarin [5].

Tempo di Trombina – Il tempo di trombina fornisce indicazioni sulla concentrazione del fibrinogeno in maniera indiretta, misurando i tempi di coagulazione della trombina esogena attivata [6].

Tempo di Sanguinamento- Originariamente introdotto nel 1901 da Milian, il tempo di sanguinamento è stato usato per diagnosticare disordini della funzionalità piastrinica, per valutare i pazienti che presentavano tendenze al sanguinamento clinicamente significative prima di procedure invasive, e valutare la tendenza al sanguinamento secondaria agli effetti delle varie terapie che agiscono sulla funzione piastrinica. Nella pratica clinica moderna, il tempo di sanguinamento non viene più impiegato per la valutazione di condizioni predisponenti al sanguinamento, in relazione all'esistenza di dati contrastanti riguardo la sua utilità [7].

Conta Piastrinica- La conta piastrinica è generalmente valutata nell'esame emocromocitometrico completo standard. Viene utilizzata per diagnosticare e seguire pazienti in corso di sanguinamento in fase attiva, in caso di trombocitopenia, trombocitopenia indotta da farmaci, coagulazione intra-vascolare disseminata, neoplasie, e per valutare la risposta alla trasfusione piastrinica.

Una normale conta piastrinica nell'adulto è di circa 150.000 - 450.000 piastrine per microlitro di sangue.

Una conta piastrinica inferiore a 20.000 / microL può porre il paziente in pericolo di vita in quanto potenzialmente ad alto rischio di sanguinamento spontaneo.

Un piccolo numero di pazienti trattati con eparina (compresa quella a basse dosi) sviluppano trombocitopenia. Farmaci e prodotti chimici che possono indurre trombocitopenia includono agenti chemioterapici, cloramfenicolo, colchicina, agenti H2-bloccanti, eparina, idralazina, indometacina, isoniazide, chinidina, streptomina, sulfonamide, diuretico tiazidico e tolbutamide.

Estrogeni e contraccettivi orali possono invece causare incremento dei livelli piastrinici.

## Anticoagulanti

Warfarin- Il Warfarin (Coumadin, Bristol-Myers Squibb, New York, New York) antagonizza la produzione nel fegato dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti (II, VII, IX, X). L'effetto clinico viene misurato con l'INR, che riflette l'antagonismo del fattore VII, fattore della coagulazione con più breve emivita (circa 6 ore).

Valori di INR terapeutici possono variare a seconda dell' indicazione alla terapia anticoagulante, ma il più delle volte sono compresi tra 2,2-2,8. Le comorbilità del paziente possono alterare in modo significativo l'effetto del Coumadin.

L'insufficienza cardiaca congestizia, le neoplasie, la malnutrizione, la diarrea, la carenza di vitamina K misconosciuta, ed il concomitante uso di antibiotici sono tutti fattori che possono incrementare la risposta al Coumadin.

*Eparina (non frazionata)*- L'Eparina non frazionata, potenzia l'azione dell' antitrombina III, viene dosata in base al peso, e viene somministrata mediante infusione endovenosa continua. La risposta terapeutica viene monitorata con il valore del PTT attivato, che dovrebbe essere mantenuto circa 1,5-2,5 volte il valore normale.

La conta piastrinica è valutata in caso di somministrazione terapeutica di eparina per la possibilità da parte di quest'ultima di indurre piastrinopenia, condizione definita da un numero di piastrine inferiore a 150.000 / microL o da una diminuzione del 50% della conta piastrinica entro 5-10 giorni dall'inizio della terapia.

Esistono due tipi di trombocitopenia:

il tipo I è una malattia benigna autolimitantesi, dove la conta delle piastrine è raramente inferiore a 100.000 / microL; il tipo II , malattia pericolosa per la vita, caratterizzata da una conta piastrinica spesso inferiori a 75.000 / microL, che si associa spesso ad una trombosi arteriosa e/o venosa acuta caratterizzata da trombi "bianchi".

*Eparina a basso peso molecolare*- L'Eparina a basso peso molecolare, viene somministrata per mezzo di punture nel sottocute, ad una posologia che è funzione del peso del paziente. Non influenza i valori dell' INR o del PTT attivato. Il dosaggio terapeutico (per il trattamento della trombosi venosa profonda acuta) viene somministrato ad intervalli di 12 ore, mentre il dosaggio profilattico (ad esempio, profilassi postoperatoria della trombosi venosa profonda) ad intervalli di 24 ore.

## Agenti emostatici

*Plasma Fresco congelato* - L'effetto del plasma fresco congelato è variabile, a causa della concentrazione variabile dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti. In media, sono necessari almeno 10ml/kg per aumentare in maniera efficace i livelli di proteine plasmatiche. La dose, comunemente varia tra i 15-30ml/kg. In pratica, nel paziente con un INR entro 2,5, 2 unità di plasma fresco congelato possono essere efficaci nel neutralizzare ad esempio l'effetto del Coumadin. Nei pazienti con livelli di INR superiore dovrebbero essere dosati di conseguenza, con possibilità del concomitante utilizzo della vitamina K [8-11].

*Piastrine*- Vengono impiegate in caso di trombocitopenia o disfunzione piastrinica. Spesso dosate a 4-6 unità (donatori casuali) o come singola unità da donatore unico [11].

*Protamina*- Il solfato di protamina può essere utilizzato in situazioni di emergenza, quando è necessaria una rapida neutralizzazione dell'azione dell'eparina prima di una procedura o quando si desidera un' inversione dell'eparina prima della rimozione di cateteri arteriosi od introduttori. La protamina agisce entro 10 minuti dalla sua somministrazione. La sua emivita, tuttavia, è breve compresa tra 5 e 7,5 minuti, e può portare a "reazioni anticoagulanti paradosse" dopo somministrazione . Il "dosaggio neutralizzante" di protamina è 2 mg/kg. La protamina può anche essere dosata in base alla quantità di eparina precedentemente somministrata, con un rapporto di 1 mg di protamina ogni 100 unità di eparina. Comunemente per neutralizzare (3.000-5.000 UI) di eparina somministrate intra-proceduralmente, somministriamo nell'adulto circa 50 mg di protamina. La protamina deve essere somministrata per via endovenosa lenta o in infusione in 5-10 minuti. Gli effetti collaterali includono ipotensione, bradicardia, ipertensione arteriosa polmonare, desaturazione e reazioni anafilattiche [13-17].

*Vitamina K (fitonadione)* - La vitamina K, può essere somministrata per via orale, endovenosa o sottocutanea, a seconda del valore dell' INR e della tempistica con cui è necessario invertire l'attività anticoagulante. L'American College of Chest Physicians, ha pubblicato linee guida basate sull'evidenza, per il corretto impiego della vitamina K nella gestione di valori di INR elevati e/od in caso di sanguinamenti clinicamente evidenti di pazienti in terapia con anticoagulanti orali [18]. Nei pazienti in elezione, emodinamicamente stabili, in assenza di un sanguinamento attivo, è preferita la somministrazione per via orale (5-10 mg negli adulti). Sebbene la somministrazione della vitamina K per via endovenosa sia associata

ad un rischio di reazioni anafilattoidi, questa ha un effetto più rapido rispetto alla somministrazione per via sottocutanea e può essere più efficace in regime d'urgenza. La Food and Drug Administration ha pubblicato un avvertimento per la somministrazione della vitamina K per via sottocutanea, endovenosa ed intramuscolare secondariamente a segnalazioni di reazioni avverse severe, inclusi casi di decesso [19,20].

**Crioprecipitati**- I crioprecipitati sono utilizzati in caso di deficienza acquisita o ereditaria di fibrinogeno. Dieci sacche di crioprecipitati in genere sono in grado di aumentare il livello di fibrinogeno di 75 mg/dL in un paziente di 70 kg [21].

**Ricombinante del Fattore VIIa** - Il ricombinante del fattore VIIa è usato in pazienti con emofilia in presenza di inibitori del fattore VIII o in casi di pazienti non-emofilici con trauma acuto emorragico grave [22].

**Desmopressina**- La Desmopressina (1- deamino-8-D-arginina vasopressina [DDAVP]) è un analogo sintetico dell'ormone antidiuretico. DDAVP agisce attraverso un meccanismo poco chiaro che determina l'aumento dei livelli plasmatici del fattore VIII e del fattore di von Willebrand [23]. Di solito viene somministrata per via endovenosa ad una dose di 0,3 microgr/kg, diluita in 100 ml di soluzione fisiologica, in infusione nell'arco di 20 -30 minuti. Una singola dose è in grado di aumentare il livello del fattore VIII di 3-6 volte. Effetti avversi possono includere una lieve iponatremia. In pazienti che hanno ricevuto trattamenti multipli è stata riportata tachifilassi. Sono stati inoltre riportati in letteratura, casi di trombosi vascolare e infarto miocardico dopo somministrazione per via endovenosa [24].

La somministrazione di DDAVP può essere indicata prima di procedure percutanee di RI in pazienti con emofilia, malattia di von Willebrand, e disordini piastrinici acquisiti secondarie ad uremia, malattie del fegato, o impiego di farmaci anti-aggreganti [25].

## GESTIONE DELLA TRASFUSIONE

**Plasma fresco congelato (FFP)**- La trasfusione di FFP è la trasfusione più comune prima di procedure di RI. Negli Stati Uniti, più di 3 milioni di unità di FFP vengono trasfusi ogni anno. Dzik e Rao [26], del Massachusetts General Hospital hanno riportato in uno studio a 3 mesi, che la ragione più comune di prescrizione del FFP è la preparazione di pazienti da sottoporre ad una procedura invasiva che presentano un INR elevato. Questa indicazione ha rappresentato un terzo di tutte le richieste di FFP. Stanworth et al. [27] hanno pubblicato una revisione di 57 studi clinici controllati randomizzati, che valutavano l'efficacia del FFP per la prevenzione di complicanze emorragiche su una vasta gamma di indicazioni e condizioni cliniche, inclusi gli interventi cardio-chirurgici. Questa revisione della letteratura ha fornito dati insufficienti per raccomandare l'uso di FFP a scopo profilattico. Tuttavia, in relazione alla mancanza di dati scientifici significativi, non sono state incluse in questa revisione della letteratura le procedure percutanee di RI. Nasce quindi l'esigenza di ulteriori studi riguardanti l'uso di FFP nelle procedure di RI [26].

Segal e Dzik [27] hanno recentemente riportato un'analisi di 25 studi che valutavano la probabilità di sanguinamento associato a procedure invasive o procedure di RI, in caso di parametri anormali della coagulazione [28]. Gli autori hanno concluso che parametri coagulativi elevati, risultano di scarso o di alcun valore predittivo di complicanze emorragiche da interventi di RI. In assenza di studi randomizzati, controllati, dalla letteratura emerge che in caso di un lieve-moderato incremento dei tempi di coagulazione, questo non sia in grado di determinare un aumento del rischio di sanguinamento peri-procedurale e non rappresenta un'indicazione alla trasfusione di FFP o di fattori di coagulazione concentrati. I dati della letteratura sui test di coagulazione necessari per eseguire le diverse procedure di RI sono riassunte di seguito:

**Angiografia**- In uno studio prospettico su 1.000 pazienti sottoposti ad arteriografia con accesso dall'arteria femorale comune, Darcy et al. [29] hanno identificato 85 pazienti con parametri della coagulazione anormali, caratterizzati da un PT maggiore di 15 secondi (range, 15-20,8 secondi; normale, 13 secondi). Il sanguinamento maggiore, definito come un ematoma all'inguine più grande di 4 centimetri, è stato trovato nell' 1,2% (uno su 85) dei pazienti con parametri di coagulazione anormali e 1,6% (15 su 915) dei pazienti con normali parametri della coagulazione. La maggior parte delle procedure sono state eseguite con cateteri da 5-F (72%) o cateteri da 6 -7F (23%). Esiste tuttavia una maggiore incidenza di ematomi in caso di conta piastrinica inferiore a 100.000 / microL (P =.002). Lo studio ha concluso che, in assenza di una storia di sanguinamento e un PT inferiore ai 18 secondi, la valutazione pre-procedurale con PTa e con PTT non rappresenta una garanzia [29].

**Biopsia Epatica-** In uno studio che prende in considerazione la tecnica laparoscopica, Ewe [30] è stato in grado di visualizzare in maniera diretta il sito di sanguinamento conseguente a biopsia epatica. Il 4,3% dei pazienti con un PT più lungo di 13,5 secondi ha sanguinato per più di 12 minuti dopo la biopsia, in confronto al 4,6% dei pazienti con parametri di coagulazione normali. Lo stesso autore non è stato in grado di determinare alcuna correlazione esistente tra il grado di anomalia dei parametri di coagulazione pre-procedurali ed il tempo di durata dell'osservazione delle emorragie.

**Posizionamento di Catetere venoso centrale** - Fisher e Mutimer [31] hanno valutato 580 pazienti con INR superiore a 1,5 in cui è stato posizionato un CVC. Tutte le procedure sono state eseguite con un ago da 16 o 18-gauge. La maggior parte dei pazienti (83%) aveva una conta piastrinica inferiore a 150.000 / microL. Un paziente (0,2%) ha presentato un sanguinamento maggiore a causa di una puntura accidentale dell'arteria carotide. Gli autori hanno concluso che il posizionamento di CVC può essere eseguita in modo sicuro, da medici esperti, anche in presenza di parametri della coagulazione anormali. Altri studi hanno supportato questi risultati [32,33].

Morado et al. [34] hanno riportato una serie di 15 pazienti con emofilia ed inibizione di alcuni fattori della coagulazione, sottoposti ad un totale di 34 procedure di posizionamento di CVC. L'età media dei paziente era 8,8 anni (range 16 mesi/39 anni); tutti i pazienti avevano inibitori del fattore VIII / IX. E' stato riscontrato un sanguinamento in sette pazienti, di cui in sei pazienti è stato necessario trattare la complicanza per diversi giorni.

**Rimozione catetere venoso centrale.** Non esiste un consenso sulla gestione dei pazienti sottoposti a rimozione di cateteri venosi centrali tunnellizzati. Non vi è alcuna evidenza scientifica circa i valori dei parametri di coagulazione o della conta piastrinica necessari prima di eseguire la rimozione del CVC. Stecker et al. [35] hanno riportato uno studio su 180 pazienti in cui erano stati posizionati cateteri venosi centrali tunnellizzati. In questo studio, il tempo di emostasi è stato di 5 minuti in 166 pazienti, ed in 14 pazienti è stato necessario eseguire una compressione manuale sul sito di inserzione per più di 5 minuti (intervallo, 10 -35 minuti). Solo un paziente ha richiesto più di 15 minuti di compressione manuale. Nei 14 pazienti con prolungato (>5 minuti) tempo di emostasi, i fattori che hanno statisticamente influito sull'ottenimento di un'emostasi efficace, sono stati: la presenza in terapia con agenti anti-piastrinici, l'insufficienza renale, la rimozione di cateteri da emodialisi ad alto flusso, e l'esperienza dell'operatore. Gli Autori hanno concluso che la valutazione degli esami di laboratorio prima della rimozione di un CVC non garantisce la sicurezza di un'emostasi efficace in tempi brevi e che la disfunzione piastrinica è un fattore più importante rispetto alla conta piastrinica nel determinare un prolungamento del tempo di emostasi, malgrado ciò, il grado di prolungamento del tempo di emostasi non appare clinicamente rilevante.

**Posizionamento di Catetere da Nefrostomia.** Martin et al. [36] hanno pubblicato uno studio su 160 pazienti sottoposti a posizionamento di catetere nefrostomico per via percutanea posizionato da un operatore esperto. 153 pazienti presentavano test di coagulazione nella norma; sette pazienti avevano un anormale PT o PTT attivato (media PT=13,9 secondi; PTT=30,3 secondi).

Nessun paziente dello studio ha avuto complicanze emorragiche associate al posizionamento della nefrostomia. Gli autori hanno concluso che gli studi di screening della coagulazione non sono necessari prima del posizionamento di una nefrostomia [36,37].

## TRASFUSIONE DI PIASTRINE

Una grave trombocitopenia può causare un aumento del rischio di sanguinamento in caso di interventi di RI e di chirurgia a cielo aperto, anche se la soglia di raccomandazione per la trasfusione piastrinica varia a seconda delle diverse procedure. Come per l'uso del FFP, i dati della letteratura per l'uso delle piastrine provengono per lo più da "case series", studi retrospettivi, consensus conference [38]. Ci sono molte cause che possono determinare trombocitopenia e l'alterazione della funzionalità piastrinica è spesso associata alle comorbidità del paziente ed all'utilizzo di farmaci. La decisione di far fare al paziente una trasfusione di piastrine prima di procedure percutanee, quindi, si basa su più variabili, tra cui la valutazione della conta piastrinica, l'eziologia della trombocitopenia, la valutazione della funzione piastrinica, il tipo di procedura, le competenze dell'operatore e la sua esperienza, e l'esistenza di coagulopatie concorrenti od altre comorbidità.

Ewe [30] ha riportato una serie di 200 pazienti in cui è stato osservato per via laparoscopica il tempo di sanguinamento, dopo biopsia percutanea epatica. Il tempo di sanguinamento epatico e l'outcome dei pazienti non ha correlato con i valori pre-procedurali della coagulazione e neppure con la conta piastrinica. L'autore ha concluso che le misure standard di valutazione della coagulazione e la conta piastrinica non sono utili per determinare il rischio di sanguinamento associato alla biopsia epatica percutanea.

Shiffer et al. [43] hanno riportato delle raccomandazioni per l'esecuzione di trasfusioni di piastrine nei pazienti affetti da cancro. Per quanto riguarda la gestione peri-procedurale, gli autori hanno concluso che, in mancanza di una coesistente anomalia della coagulazione una conta piastrinica di 40.000-50.000/microL è sufficiente per la performance in sicurezza della maggior parte delle procedure invasive. Tra l'altro, alcune procedure, come la biopsia del midollo osseo, sono regolarmente eseguite in tutta sicurezza con livelli di piastrine di 20.000/microL o meno. Alcuni dati della letteratura suggeriscono che in caso di coagulopatie coesistenti nel contesto di una condizione di trombocitopenia provocano una maggiore perdita di sangue peri-procedurale. La valutazione della conta piastrinica è fortemente raccomandata in tutti i pazienti che ricevono trasfusioni di piastrine prima di procedure invasive [43].

McVay e Toy [44] hanno riportato un'incidenza di sanguinamento pari al 3,4% osservata in 291 pazienti sottoposti a biopsia epatica percutanea affetti da una lieve trombocitopenia, con conta piastrinica tra 50.000 e 99.000/microL, in assenza di alcuna differenza in termini di incidenza di sanguinamento rispetto a pazienti con normale conta piastrinica. L'esistenza di una patologia neoplastica sottostante si è dimostrato un fattore di rischio indipendente per sanguinamento. Wallace et al. [45] hanno riportato la loro esperienza su 50 pazienti con neoplasie ematologiche e trombocitopenia di grado da moderata a grave, sottoposti a biopsia epatica trans-giugulare, valutandone il rischio di sanguinamento significativo. La conta piastrinica media pre-procedurale pre-trasfusionale, era 17.000/microL. I pazienti hanno ricevuto trasfusioni di piastrine a scopo profilattico prima della procedura, con conta piastrinica post-trasfusione che variava da 5.000 a 105.000/microL (media 38.000/microL). La conta piastrinica era inferiore a 30.000/microL in 24 pazienti. I pazienti hanno ricevuto una media di 11 unità di piastrine. Non è stato riscontrato nessun sanguinamento clinicamente significativo. Gli autori hanno concluso che una conta piastrinica di 30.000/microL rappresenta un livello di sicurezza accettabile per eseguire una biopsia epatica trans-giugulare [45].

Diversi studi hanno valutato il rischio di sanguinamento correlato al posizionamento di CVC in un quadro di trombocitopenia. In uno studio prospettico su 105 pazienti, Ray e Shenoy [46] hanno valutato l'effetto che diversi livelli di trombocitopenia avevano sull'incidenza di sanguinamenti che hanno richiesto un intervento. I pazienti sono stati divisi in tre gruppi: (a) le persone con moderata trombocitopenia (conta piastrinica <50,000 / microL), (b) quelli con trombocitopenia lieve (conta piastrinica tra 50.000 -100.000 / microL), e (c) quelli con più di 100.000 / microL piastrine. I pazienti del primo gruppo hanno ricevuto trasfusioni di piastrine nel corso della procedura, sebbene l'aumento medio della conta piastrinica sia stato solo di 11.500/microL. Non ci sono state significative complicanze emorragiche che hanno richiesto intervento [46]. Altri studi hanno mostrato risultati simili, in pazienti sia con trombocitopenia che INR elevato, con una bassa incidenza di complicanze emorragiche (1%-2%) e non è stato riscontrato nessun caso di morte, correlata a complicanze emorragiche peri-procedurali [20].

Diversi studi hanno indagato l'incidenza di complicanze da sanguinamento dopo puntura lombare in pazienti con trombocitopenia. Nel 1974, Edelson et al. [47] hanno riportato tra le complicanze l'insorgenza di ematomi spinali sub-durali, dopo puntura lombare in otto pazienti con trombocitopenia, cinque dei quali avevano una conta piastrinica inferiore a 20.000 / microL. Nel 1982, Breuer et al. [48] hanno riportato un'incidenza di ematoma sub-aracnoideo spinale in due dei 13 pazienti con conta piastrinica inferiore a 20.000 / microL che non avevano eseguito una trasfusione piastrinica prima della procedura. Nessuno dei sette pazienti con questo grado di trombocitopenia, che hanno ricevuto trasfusioni di piastrine, ha dimostrato importanti complicanze emorragiche. Nel 2000, Howard et al. [49] hanno esaminato retrospettivamente i risultati di 4309 punture lombari eseguite in 959 bambini con leucemia linfocitica acuta. Su 308 procedure, 75 sono state eseguite in pazienti con conta piastrinica inferiore a 25.000 / microL. In nessun paziente sono state evidenziate significative complicanze emorragiche, anche se una maggiore incidenza di puntura lombare traumatica, è stata associata al peggioramento della trombocitopenia. Vavricka et al. [50] hanno riportato i risultati delle procedure di puntura lombare su 195 pazienti, 66 dei quali, adulti con leucemia acuta. Non sono state osservate significative complicanze

emorragiche, anche se gli autori hanno riportato una tendenza staticamente significativa al verificarsi di procedure traumatiche nei pazienti con conta piastrinica più bassa. Ciascuno dei suddetti autori ha raccomandato un livello soglia di 20.000/microL per la trasfusione di piastrine prima di eseguire una puntura lombare, ed è noto l'effetto che una maggiore esperienza dell'operatore sia in grado di ridurre l'incidenza di complicanze emorragiche e di procedure traumatiche.

Molti di questi autori hanno manifestato espressamente il parere che le coagulopatie gravi e la grave trombocitopenia debbano essere corrette prima del posizionamento per via percutanea di una nefrostomia, sebbene le raccomandazioni specifiche per i valori soglia variano a tal riguardo o molto spesso non sono specificati.

## **GESTIONE DEI FARMACI ANTIAGGREGANTI**

La terapia antiaggregante si è dimostrata efficace nei pazienti con malattia coronarica. Anche nell'ambito della RI esiste un'elevata prevalenza di pazienti con malattia coronarica. Due dei farmaci antiaggreganti più comunemente prescritti sono l'aspirina ed il clopidogrel (Plavix; Bristol-Myers Squibb). Fox et al. [51] hanno pubblicato i risultati riguardanti l'impiego del clopidogrel per prevenire le recidive di eventi ischemici (CURE Trial), in pazienti affetti da Angina instabile; 12.562 pazienti con angina instabile sono stati quindi randomizzati per clopidogrel o placebo. Nello studio dei pazienti sottoposti a bypass cardio-chirurgico (n =1.015), i tassi di emorragia pericolosa per la vita sono stati del 4,2% nel gruppo placebo e del 5,6% nel gruppo clopidogrel (rischio relativo=1,30, non significativo). Nel gruppo di pazienti trattati con Clopidogrel, sette pazienti hanno avuto la necessità di trasfusioni, e quattro hanno presentato un quadro emorragico a rischio per la vita. Gli autori raccomandano pertanto, per i pazienti trattati con intervento cardio-chirurgico in elezione, di sospendere la terapia con clopidogrel 5 giorni prima del bypass coronarico [51]. Sono stati riportati in letteratura dei sanguinamenti gravi, talvolta fatali, successivi alla procedura di blocco del simpatico lombare[52]. Hussain et al. [53], hanno riportato uno studio caso-controllo su 40 pazienti sottoposti a sfinterotomia per via endoscopica. La maggior parte dei pazienti partecipanti allo studio ricevevano aspirina come terapia antiaggregante. Gli autori hanno concluso che in caso di colangite, dopo aggiustamento dell'elevato valore dell'INR, gli agenti anti-piastrinici non aumentano il rischio di sanguinamento clinicamente significativo associata a sfinterotomia per via endoscopica.

Sia il clopidogrel che l'aspirina provocano inibizione piastrinica irreversibile. Nei pazienti con normale funzione e riserva del midollo osseo, la vita media delle piastrine è di circa 10 giorni. Tenendo conto della variabilità della velocità di eliminazione del farmaco, si ritiene che la sospensione dei farmaci anti-piastrinici per 5 giorni, consenta di avere approssimativamente al momento della procedura, una normale funzione di circa il 30% -50% delle piastrine.

I farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) possono inibire l'aggregazione piastrinica. L'effetto dei FANS sull'aggregazione piastrinica, a differenza dell' aspirina, è reversibile e decade insieme all'eliminazione del farmaco dal circolo ematico. In generale, i FANS non causano significativi problemi di sanguinamento tranne che in pazienti con coagulopatia preesistente, come l'emofilia, la malattia di Von Willebrand, o la grave trombocitopenia. Paradossalmente, i FANS tendono a diminuire l'effetto antiaggregante dell'aspirina quando assunti in concomitanza e, quindi, per il trattamento delle malattie cardiovascolari, non dovrebbero essere somministrati a pazienti che ricevono terapia con aspirina [54,55].

## **RACCOMANDAZIONI SUI TEST DI COAGULAZIONE E SULLA GESTIONE PRE-PROCEDURALE**

La valutazione e la preparazione del paziente prima di una procedura di RI varia a seconda della procedura da eseguire, in combinazione alla valutazione complessiva delle comorbidità del paziente. Sebbene la guida dell'imaging consenta di eseguire procedure mini-invasive in modo più preciso e focalizzato, per esempio, attraverso la capacità di localizzare con elevata accuratezza le lesioni e di posizionare dispositivi come aghi o cateteri in posizione ottimale, proprio per la loro natura mini-invasiva, queste procedure precludono l'operatore dalla visualizzazione diretta di un eventuale sanguinamento post-procedurale. Nonostante manchino studi randomizzati, controllati, specifici per le diverse procedure percutanee di RI, alcune raccomandazioni generali da impiegare in fase preprocedurale come indicazione all'uso di prodotti ematici



ed altri agenti emostatici sono descritti nelle **Tabelle 2-4**. Le Tabelle 2-4 rappresentano i risultati di un panel di consenso costituito da operatori esperti (*Delphi consensus panel*); esso è stato elaborato per la gestione del paziente con un singolo difetto della cascata coagulativa. Per tale ragione, il panel di esperti ritiene sia necessaria, in relazione all'estrema variabilità di rischio esistente tra una procedura di RI e l'altra, l'attenta valutazione del singolo paziente, delle sue comorbidità e della concomitante esistenza di più difetti emostatici. Va sottolineato, quindi, che la valutazione specifica del rischio di sanguinamento e l'uso di prodotti ematici o altri agenti emostatici deve essere personalizzata per ciascun paziente, a discrezione del medico o del gruppo di medici che si prende carico del paziente; esso dovrebbe, al momento della procedura, prendere decisioni cliniche, sulla base di un quadro spesso complesso, e tenere conto di tutte le variabili concomitanti. La tabella 2-4 non prende in considerazione le procedure di RI svolte in regime di emergenza e la presenza di difetti emostatici multipli concomitanti. Il medico deve tener conto di una valutazione globale del paziente che comprende la patofisiologia dell'evento emorragico, la condizione psicosociale del paziente, le implicazioni medico legali, e le variabili religiose. Ad esempio, la gestione peri-procedurale di una biopsia epatica percutanea può variare notevolmente tra un paziente con un INR di 1.7 senza co-morbilità ed un paziente con lo stesso valore di INR e concomitante insufficienza renale e cirrosi. Anche se le raccomandazioni indicate nelle tabelle tentano di suddividere lo spettro di procedure di RI in categorie di rischio, solo il medico può adeguatamente valutare il rischio del paziente al momento del trattamento, e di conseguenza, la potenziale necessità di eseguire o meno il trattamento in quel particolare caso.

Poiché non ci sono prove scientifiche per sostenere l'uso dei tempi di sanguinamento prima di procedure di RI, il panel di consenso, non ha indicato valori soglia per questi test che possano essere impiegati per porre indicazioni o meno ad eseguire una procedura. Nel consenso non viene trattato il ruolo dell'impiego del fattore ricombinante VIIa; neanche l'uso dei FANS è stato specificamente affrontato nel consenso. Come accennato in precedenza, anche se i FANS possono inibire la funzione piastrinica, l'effetto è reversibile con l'eliminazione del farmaco. Inoltre, i FANS tendono a causare sanguinamento principalmente in pazienti con coagulopatie preesistenti. Le raccomandazioni da parte del panel riguardanti l'impiego dell'eparina a basso peso molecolare, fa riferimento al dosaggio impiegato a scopo terapeutico.

Tabella 2

Categoria 1: procedure a basso rischio di sanguinamento, facilmente identificabile e controllabile

Procedure	Test di laboratorio	Gestione
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vascolari</li> <li>- Accesso per Dialisi</li> <li>- Rimozione accesso centrale</li> <li>-Posizionamento Filtro cavale</li> <li>-Posizionamento PICC</li> <li>• Non Vascolari</li> <li>-Sostituzione catetere di Dreanggio (biliare, nefrostomia, addominale)</li> <li>• Paracentesi</li> <li>• Ago-aspirati e Biopsie (escluso a livello intratoracico od intra-adominale); tiroide e linfonodi superficiali</li> <li>• Drenaggio ascessi superficiali</li> </ul>	<p>INR: raccomandato di routine nei pazienti in terapia anticoagulante con warfarin o con nota/sospetta malattia epatica</p> <p>PTT: raccomandato routinariamente nei pazienti che ricevono terapia eparinica non frazionata endovena</p> <p>Conta piastrinica: non raccomandata di routine</p> <p>Ematocrito: non raccomandato di routine</p>	<p>INR &gt; 2.0: soglia per eseguire il trattamento</p> <p>PTT: no consenso</p> <p>Ematocrito: nessuna raccomandazione sul valore soglia per trasfusione</p> <p>Piastrine: trasfusione raccomandata in caso di conta &lt; 50.000/UL</p> <p>Plaix: non sospendere</p> <p>Aspirina: non sospendere</p> <p>Eparina a basso peso molecolare (dose terapeutica): sospendere una dose prima della procedura</p>

Consenso dell'80% raggiunto per ciascuna di queste raccomandazioni

Le raccomandazioni sulla gestione di ciascun difetto di coagulazione e farmaco assume che non esistano altri difetti di coagulazione e che non vengano somministrati altri farmaci che siano in grado di alterare lo stato della coagulazione

**Tabella 3**  
**Categoria 2: procedure con moderato rischio di sanguinamento associato**

Procedure	Test di laboratorio	Gestione
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vascolari               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Angiografia, procedure arteriose con dimensioni accesso fino a 7F</li> <li>- Procedure venose</li> <li>- Chemioembolizzazioni</li> <li>- Biopsie epatiche trans-giugulari</li> <li>- Cateteri venosi centrali tunnellizzati</li> <li>- Por-a-cath impiantati sottocute</li> </ul> </li> <li>• Non Vascolari               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Drenaggi ascessuali o biopsie intra-addominali, della parete toracica o retro-peritoneali</li> <li>- Biopsia Polmonare</li> <li>- Biopsia epatica trans-addominale</li> <li>- Colecistostomia percutanea</li> <li>- Gastrostomia percutanea</li> <li>- Ablazione a RF</li> <li>- Procedure sulla colonna (vertebroplastica, chifoplastica, puntura lombare, iniezioni epidurali, blocco faccettale)</li> </ul> </li> </ul>	INR: raccomandato PTTa: raccomandato nei pazienti che ricevono terapia eparinica non frazionata endovena Conta piastrinica: non raccomandata di routine Ematocrito: non raccomandato di routine	INR: corretto sopra 1.5 soglia per eseguire il trattamento PTTa: no consenso (tendenza a correggerlo per valori >1.5 volte i valori di controllo) Ematocrito: nessuna raccomandazione sul valore soglia per trasfusione Piastrine: trasfusione raccomandata in caso di conta < 50.000/UL Plaix: sospendere 5gg prima della procedura Aspirina: non sospendere Eparina a basso peso molecolare (dose terapeutica): sospendere una dose prima della procedura

Consenso dell'80% raggiunto per ciascuna di queste raccomandazioni  
 Le raccomandazioni sulla gestione di ciascun difetto di coagulazione e farmaco assume che non esistano altri difetti di coagulazione e che non vengano somministrati altri farmaci che siano in grado di alterare lo stato della coagulazione

**Tabella 4**  
**Categoria 3: procedure associate a rischio di sanguinamento significativo, difficile da individuare o controllare**

Procedure	Test di laboratorio	Gestione
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vascolari               <ul style="list-style-type: none"> <li>- TIPS</li> </ul> </li> <li>• Non Vascolari               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Biopsia Renale</li> <li>- Interventistica biliare</li> <li>- Nefrostomia</li> <li>- Ablazione a RF difficile</li> </ul> </li> </ul>	INR: raccomandato di routine PTTa: raccomandato di routine nei pazienti che ricevono terapia eparinica non frazionata endovena; Nessun consenso in caso di pazienti che non ricevono terapia eparinica Conta piastrinica: raccomandata di routine Ematocrito: raccomandato di routine	INR: corretto sopra 1.5 soglia per eseguire il trattamento PTTa: sospendere o neutralizzarla per valori >1.5 volte i valori di controllo Ematocrito: nessuna raccomandazione sul valore soglia per trasfusione Piastrine: trasfusione raccomandata in caso di conta < 50.000/UL Plaix: sospendere 5gg prima della procedura Aspirina: sospendere 5gg prima della procedura Eparina a basso peso molecolare (dose terapeutica): sospendere per 24h o fino a due dosi

Consenso dell'80% raggiunto per ciascuna di queste raccomandazioni  
 Le raccomandazioni sulla gestione di ciascun difetto di coagulazione e farmaco assume che non esistano altri difetti di coagulazione e che non vengano somministrati altri farmaci che siano in grado di alterare lo stato della coagulazione

## CONCLUSIONE

In questo documento, cerchiamo di riassumere alcuni dei dati disponibili in letteratura relativi alla gestione peri-procedurale dei difetti emostatici in pazienti da sottoporre a procedure di RI. A causa della mancanza di studi randomizzati caso-controllo su questo argomento, un panel di esperti ha elaborato una serie di linee guida condivise, con la finalità di aiutare l'interventista nella pratica clinica quotidiana. Sebbene sia probabile che nella pratica clinica, i singoli parametri proposti in questo documento possano variare, ogni

professionista dovrebbe monitorare i risultati ottenuti nella propria esperienza e cercare le discrepanze, sia positive che negative, che possono determinare modificazioni od adeguamenti dei suddetti parametri. Determinare i tassi di complicanze da sanguinamento per le diverse procedure è inoltre l'obiettivo di questo documento e, in molti casi, può essere difficile o impossibile a causa della mancanza di dati di elevato valore scientifico.

La gestione peri-procedurale dei pazienti sottoposti a procedure di RI rappresenta un paradigma in continua evoluzione. Fattori locali, quali i tipi di procedura e la selezione dei pazienti, influenzerà a sua volta la gestione dei pazienti stessi. Inoltre, i progressi nella tecnologia possono avere un effetto significativo sulla gestione peri-procedurale. L'uso di dispositivi di chiusura, cateteri e dispositivi di più piccole dimensioni per l'esecuzione di biopsie, l'impiego del color doppler ecc. sono tutti strumenti in grado di ridurre l'incidenza di complicanze da sanguinamento peri-procedurale, anche se saranno necessari ulteriori studi per valutare con precisione il loro impatto sulla pratica clinica quotidiana.

## BIBLIOGRAFIA

1. Fink A, Koseff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health* 1984; 74:979–998
2. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001; 119(1 suppl):176S–193S.
3. O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97:439 – 445.
4. Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993; 329:1862–1872.
5. Pilszczek FH, Rifkin WD, Walerstein S. Overuse of prothrombin and partial thromboplastin coagulation tests in medical inpatients. *Heart Lung* 2005; 34:402– 405.
6. Clauss A. A rapid physiological coagulation method for the determination of fibrinogen. *Acta Haematol* 1957; 17:237–240.
7. Rodgers RP, Levin J. A critical reappraisal of the bleeding time. *Semin Thromb Hemost* 1990; 16:1–20.
8. Hellstern P, Muntean W, Schramm W, Seifried E, Solheim B. Practical guide- lines for the clinical use of plasma. *Thromb Res* 2002; 107(suppl 1):S53.
9. Escobar MA. Reversal of coumarin- induced over-anticoagulation. *Br J Haematol* 2002; 118:925–926, discussion 926.
10. Wilson SE, Douketis JD, Crowther MA. Treatment of warfarin-associated coagulopathy: a physician survey. *Chest* 2001; 120:1972–1976.
11. Jacobs LG, Nusbaum N. Perioperative management and reversal of anti- thrombotic therapy. *Clin Geriatr Med* 2001; 17:189 –202.
12. O'Connell BA, Lee EJ, Schiffer CA. The value of 10-minute post transfusion platelet counts. *Transfusion* 1988; 26:66 – 67.
13. Butterworth J, Lin YA, Prielipp RC, Bennett J, Hammon JW, James RL. Rapid disappearance of protamine in adults undergoing cardiac operation with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:1589 –1595.
14. Butterworth J, Lin YA, Prielipp R, Bennett J, James R. The pharmacokinetics and cardiovascular effects of a single intravenous dose of protamine in normal volunteers. *Anesth Analg* 2002; 94: 514 –522.
15. Brooks JC. Noncardiogenic pulmonary edema immediately following rapid protamine administration. *Ann Pharmacother* 1999; 33:927–930.
16. Wright SJ, Murray WB, Hampton WA, Hargovan H. Calculating the prota- mine-heparin reversal ratio: a pilot study investigating a new method. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7: 416 – 421.
17. Lowenstein E. Lessons from studying an infrequent event: adverse hemodynamic response associated with protamine reversal of heparin anticoagulation. *J Cardiothorac Anesth* 1989;3:99 –107.
18. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest* 2004; 126 (suppl 3):204S–233S.
19. Raj G, Kumar R, McKinney WP. Time course of reversal of anticoagulant effect of warfarin by intravenous and subcutaneous phytonadione. *Arch Intern Med* 1999; 159:2721–2724.
20. Byrd DC, Stephens MA, Hamann GL, Dorko C. Subcutaneous phytonadione for reversal of warfarin-induced elevation of the international normalized ratio. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56:2312–2315.

21. Konkle B. Percutaneous interventions in the coagulopathic patient. *Semin Intervent Radiol* 2005; 22:88–94.
22. Pusateri AE, Park MS. Mechanistic implications for the use and monitoring of recombinant activated factor VII in trauma. *Critical Care* 2005, 9(suppl 5):S15–S24.
23. Mannucci PM, Ruggeri Z, Pareti F, Capitanio A. 1-deamino-8-arginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrands disease. *Lancet* 1977; 1:869–872.
24. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol* 1992; 82:87–93.
25. Mannucci PM. Desmopressin: a non-transfusional form of treatment for congenital and acquired bleeding disorders. *Blood* 1988; 72:1449–1455.
26. Dzik W, Rao A. Why do physicians request fresh frozen plasma? *Transfusion* 2004; 44:1393.
27. Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, McClelland D, Murphy MF. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol* 2004; 126: 1139
28. Segal JB, Dzik WH. Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion* 2005; 45:1413–1425.
29. Sawyerr AM, McCormick PA, Tennyson GS, et al. A comparison of transjugular and plugged-percutaneous liver biopsy in patients with impaired coagulation. *J Hepatol* 1993; 17:81–85.
30. Darcy MD, Kanterman RY, Kleinhoffer MA, et al. Evaluation of coagulation tests as predictors of angiographic bleeding complications. *Radiology* 1996; 198:741–744.
31. Ewe K. Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. *Dig Dis Sci* 1981; 26:388–393.
32. Fisher NC, Mutimer DJ. Central venous cannulation in patients with liver disease and coagulopathy: a prospective audit. *Intensive Care Med* 1999; 25:5.
33. Doerfler ME, Kaufman B, Goldenberg AS. Central venous catheter placement in patients with disorders of hemostasis. *Chest* 1996; 110:185–188.
34. Stellato TA, Gauderer MW, Lazarus HM, et al. Percutaneous isoelastic catheter insertion in patients with thrombocytopenia. *Cancer* 1985; 56: 2691–2693.
35. Morado M, Jimenez-Yuste V, Villar A, et al. Complications of central venous catheters in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2001; 7: 551–556.
36. Stecker M, Johnson M, Ying J, et al. Time to hemostasis after traction removal of tunneled cuffed central venous catheters. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18:1232–1239.
37. Martin JH, Rosser CJ, Linebach RF, McCullough DL, Assimos DG. Are coagulation studies necessary before percutaneous nephrostomy? *Tech Urol* 2000; 6:205–207.
38. Zagoria RJ, Dyer RB. Do's and don'ts of percutaneous nephrostomy. *Acad Radiol* 1999; 6:370–377.
39. Platelet transfusion therapy. National Institutes of Health Consensus Conference. *Transfusion Med Rev* 1987; 1: 195–200.
40. Norfolk DR, Ancliffe PJ, Contreras M, et al. Consensus conference on platelet transfusion. Royal College of Physicians of Edinburgh, 27–28 November 1997. *Br J Haematol* 1998; 101:609–617.
41. Bishop JF, Schiffer CA, Aisner J, et al. Surgery in acute leukemia: a review of 167 operations in thrombocytopenic patients. *Am J Hematol* 1987; 26:147–155
42. Chu DZJ, Shivshanker K, Stroehlein JR, et al. Thrombocytopenia and gastrointestinal hemorrhage in the cancer patient: prevalence of unmasked lesions. *Gastrointest Endosc* 1983; 29:269–272.
43. Weiss SM, Hert RC, Gianola FJ, et al. Complications of fiberoptic bronchoscopy in thrombocytopenic patients. *Chest* 1993; 104:1025–1028.
44. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19:1519–1538.
45. McVay PA, Toy PT. Lack of increased bleeding after liver biopsy in patients with mild hemostatic abnormalities. *Am J Clin Pathol* 1990; 94:747–753.
46. Wallace M, Narvios A, Lichtiger B, et al. Transjugular liver biopsy in patients with hematologic malignancy and severe thrombocytopenia. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14:323–327.
47. Ray CEJ, Shenoy SS. Patients with thrombocytopenia: outcome of radiologic placement of central venous access devices. *Radiology* 1997; 204:97–99.
48. Edelson RN, Chernik NL, Posner JB. Spinal subdural hematomas complicating lumbar puncture. *Arch Neurol* 1974; 31:134–137.
49. Breuer AC, Tyler R, Marzewski DJ, et al. Radicular vessels are the most probable source of needle induced blood in lumbar puncture. *Cancer* 1982; 49:2168–2172.
50. Howard SC, Gajjar A, Ribeiro RC, et al. Safety of lumbar puncture for children with acute lymphoblastic leukemia and thrombocytopenia. *JAMA* 2000; 284: 2222–2224.



51. Vavricka SR, Walter RB, Irani S, Halter J, Schanz U. Safety of lumbar puncture for adults with acute leukemia and restrictive prophylactic platelet transfusion. *Ann Hematol* 2003; 82:570–573.
52. Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non–ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 110:1202–1208.
53. Maier C, Gleim M, Weiss, T, Stachetzki U, Nicolas V, Zenz M. Severe bleeding following lumbar sympathetic blockade in two patients under medication with irreversible platelet aggregation inhibitors. *Anesthesiology* 2002; 97:740–743.
54. Hussain N, Alsulaiman R, Burtin P, et al. The safety of endoscopic sphincterotomy in patients receiving anti-platelet agents: a case-control study. *Alimentary Pharmacol Ther* 2007; 25: 579–584.
55. Schafer AI. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. *J Clin Pharmacol* 1995; 35:209–219.
56. Schafer AL. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory therapy on platelets. *Am J Med* 1999; 106(suppl 5b):25S–36S.