



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
“SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO”
CASERTA

Deliberazione del Direttore Generale N. 118 del 08/02/2021

**Proponente: Il Direttore UOC ORGANIZZAZIONE E PROGRAMMAZIONE DEI SERVIZI
OSPEDALIERI E SANITARI**

**Oggetto: RACCOMANDAZIONE PER L'USO APPROPRIATO DELL'ALBUMINA UMANA NELL'AORN
“SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO” DI CASERTA**

PUBBLICAZIONE

In pubblicazione dal 09/02/2021 e per il periodo prescritto dalla vigente normativa in materia (art.8 D.Lgs 14/2013, n.33 e smi)

ESECUTIVITA'

Atto immediatamente esecutivo

TRASMISSIONE

La trasmissione di copia della presente Deliberazione è effettuata al Collegio Sindacale e ai destinatari indicati nell'atto nelle modalità previste dalla normativa vigente. L'inoltro alle UU. OO. aziendali avverrà in forma digitale ai sensi degli artt. 22 e 45 D.gs. n° 82/2005 e s.m.i. e secondo il regolamento aziendale in materia.

UOC AFFARI GENERALI
Direttore Eduardo Chianese

ELENCO FIRMATARI

Gaetano Gubitosa - DIREZIONE GENERALE

Mariomassimo Mensorio - UOC ORGANIZZAZIONE E PROGRAMMAZIONE DEI SERVIZI OSPEDALIERI E SANITARI

Angela Annecchiarico - DIREZIONE SANITARIA

Amalia Carrara - DIREZIONE AMMINISTRATIVA

Per delega del Direttore della UOC AFFARI GENERALI, il funzionario Mauro Ottaiano

Oggetto: RACCOMANDAZIONE PER L'USO APPROPRIATO DELL'ALBUMINA UMANA NELL'AORN "SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO" DI CASERTA

Direttore UOC ORGANIZZAZIONE E PROGRAMMAZIONE DEI SERVIZI OSPEDALIERI E SANITARI

propone quanto di seguito riportato, attestando la regolarità dell'istruttoria:

Premesso:

- che dai dati OSMED la regione Campania è una delle regioni con utilizzo elevato dell'Albumina;
- che l'attuazione di interventi finalizzati al rispetto dell'appropriatezza e al contenimento dei consumi dell'Albumina umana costituisce una priorità per il SSR e un obiettivo stabilito nel Programma Nazionale plasma e medicinali plasmaderivati per gli anni 2016-2020;

Vista:

- la Nota n. 15 dell'AIFA;
- la Nota regionale prot. 2020. 0342973 del 21/07/2020, avente ad oggetto "Protocollo per l'uso appropriato dell'albumina umana";

Considerato:

- che la raccomandazione aziendale per l'uso appropriato dell'Albumina nell'AORN "Sant'Anna e San Sebastiano" di Caserta è stata trasmessa a tutti i Direttori di Dipartimento per la condivisione;
- che, nel rispetto di quanto previsto dalla suddetta procedura, sono stati predisposti i modelli di richiesta per singolo paziente, allegati alla presente deliberazione (All. 1a, 1b e 2);

PROPONE

1. di procedere ad adottare la Raccomandazione per l'uso appropriato dell'albumina umana;
2. di trasmettere la presente deliberazione a tutti i Direttori di Dipartimento e, per loro tramite, a tutti i Direttori/Responsabili delle UU.OO. clinico-assistenziali, alla UOC Affari Generali, alla UOC Affari Legali, al Collegio Sindacale e agli uffici competenti per la pubblicazione sul portale della trasparenza;

Deliberazione del Direttore Generale

Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
"SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO"
CASERTA

3. di rendere il presente provvedimento, vista la rilevanza della materia, immediatamente eseguibile.

IL DIRETTORE UOC ORGANIZZAZIONE E PROGRAMMAZIONE

DEI SERVIZI OSPEDALIERI E SANITARI

Dott. Mario Massimo Mensorio

IL DIRETTORE GENERALE

Dr. Gaetano Gubitosa

nominato con D.P.G.R.C. n 76 del 10/06/2020

insediatosi con giusta deliberazione n°1 del 11/06/2020

Vista la proposta di deliberazione che precede, a firma del Direttore U.O.C. Farmacia

Acquisiti i pareri favorevoli del Direttore Sanitario e del Direttore Amministrativo sotto riportati:

Il Direttore Sanitario Dott.ssa Angela Annecchiarico _____

Il Direttore Amministrativo Dott.ssa Amalia Carrara _____

Deliberazione del Direttore Generale

Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
"SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO"
CASERTA

DELIBERA

per le causali in premessa, che qui si intendono integralmente richiamate e trascritte, di prendere atto della proposta di deliberazione che precede e, per l'effetto, di:

PROCEDERE ad adottare la Raccomandazione per l'uso appropriato dell'albumina umana, che, allegata al presente provvedimento, ne costituisce parte integrante e sostanziale;

TRASMETTERE la presente deliberazione a tutti i Direttori di Dipartimento e, per loro tramite, a tutti i Direttori/Responsabili delle UU.OO. clinico-assistenziali, alla UOC Affari Generali, alla UOC Affari Legali, al Collegio Sindacale e agli uffici competenti per la pubblicazione sul portale della trasparenza;

RENDERE la presente deliberazione, vista la rilevanza della materia, immediatamente eseguibile.

Il Direttore Generale

Gaetano Gubitosa

Deliberazione del Direttore Generale

Il presente atto, in formato digitale e firmato elettronicamente, costituisce informazione primaria ed originale ai sensi dei combinati disposti degli artt. 23-ter, 24 e 40 del D.Lgs. n. 82/2005. Eventuale riproduzione analogica, costituisce valore di copia semplice a scopo illustrativo.



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE
E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
"SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO" DI CASERTA

**RACCOMANDAZIONE
PER L'USO APPROPRIATO DELL'ALBUMINA
UMANA NELL'AZIENDA
S. ANNA E S. SEBASTIANO DI CASERTA**

REFERENTI:

- Dott.ssa Angela Annecchiarico
- Dott.ssa Anna Dello Stritto
- Dott.ssa Maria Dezia Bisceglia

Indice

Campo di applicazione.....	pag. 2
Destinatari.....	pag. 2
Razionale della raccomandazione	pag. 2
Metodologia operativa.....	pag. 2
Introduzione.....	pag. 3
La molecola dell' Albumina.....	pag. 3
- Struttura.....	pag. 3
- Sintesi e Metabolismo.....	pag. 4
- Funzioni.....	pag. 4
- Ipoalbuminemia: meccanismo fisiopatologico	pag. 5
Prescrivibilità a carico del SSN.....	pag. 6
Indicazioni.....	pag. 6
- Indicazioni nel paziente critico	pag. 7
- Indicazioni da Nota AIFA n. 15	pag. 8
- Indicazioni Extra Nota AIFA n. 15	pag. 9
Calcolo della dose da somministrare	pag. 12
Raccomandazioni	pag. 12
Effetti collaterali ed ereazioni avverse.....	pag. 12
Indicazioni inappropriate all'uso dell'albumina	pag. 12
Aspetti organizzativi	pag. 13
Modulo di richiesta	pag. 13
Consenso Informato	pag. 13
Bibliografia	

Allegato 1a: Modulo per la prescrizione di Albumina per indicazioni Nota AIFA 15

Allegato 1b: Modulo per la prescrizione di Albumina per indicazioni ospedaliere extra Nota AIFA

Allegato 2: Modulo di Consenso Informato al trattamento con emoderivati

RACCOMANDAZIONE PER L'USO APPROPRIATO DELL'ALBUMINA UMANA

Campo di applicazione

La raccomandazione si applica ogni qualvolta si ritenga indicato ricorrere alla prescrizione e alla somministrazione di Albumina umana.

Destinatari

La raccomandazione è destinata a tutti gli operatori delle UU.OO dell'Azienda Ospedaliera S. Anna e S. Sebastiano che possono intervenire a vario titolo nelle attività di prescrizione, erogazione e somministrazione di Albumina umana.

Razionale della Raccomandazione

L'attuazione di interventi finalizzati a migliorare l'appropriatezza dell'uso clinico dell'Albumina umana rappresenta una priorità del Servizio Sanitario Regionale ed un obiettivo definito dal Programma Nazionale plasma e medicinali plasmaderivati per gli anni 2016-2020, pubblicato su G.U. Serie Generale, n. 9 del 12 gennaio 2017.

L'analisi dell'utilizzo di Albumina in Regione Campania nell'anno 2017 ha, infatti, evidenziato consumi superiori a quelli registrati in tutte le altre Regioni Italiane. In particolare, secondo l'Istituto Superiore di Sanità, la Campania risulta essere una delle Regioni con il più alto consumo di Albumina umana. Relativamente alla nostra azienda nel 2019 i dati di consumo estrapolati dal sistema informativo aziendale sono risultati pari a n. 14.684 flaconi di Albumina Umana 200 g/l flacone da 50 ml.

Metodologia operativa

Tenuto conto degli indirizzi del SSR, dei dati di consumo relativi all'anno 2019 rilevati a livello Aziendale, dell'analisi della letteratura scientifica e delle raccomandazioni esistenti in materia dell'uso appropriato dell'albumina nonché del rispetto della nota AIFA 15, l' UOC Farmacia con il supporto della Direzione Sanitaria Aziendale, ha provveduto a rivedere le modalità di richiesta dell'Albumina Umana da parte delle UU. OO.

Sulla scorta delle evidenze raccolte ha provveduto a redigere una raccomandazione aziendale in cui sono state riportate:

- le indicazioni per cui risulta appropriato l'uso dell'Albumina umana;
- i parametri di laboratorio necessari per la prescrizione motivata;
- gli obblighi previsti dalla normativa vigente, come il consenso informato del paziente e la trascrizione in cartella del numero di lotto del flacone di Albumina somministrata;
- i modelli di richiesta da utilizzare per la richiesta di Albumina alla UOC Farmacia da parte delle UU.OO. di ricovero.

Introduzione

L'albumina umana è un importante sostituto plasmatico del sangue intero e, nella pratica clinica, viene utilizzata per trattare l'ipovolemia e per la correzione dell'ipo-albuminemia.

La giusta utilizzazione tuttavia, è scientificamente controversa. Le prove di efficacia sono infatti dubbie, come testimonia il fatto che anche le metanalisi esistenti di fatto sono giunte a conclusioni divergenti, pertanto l'uso dell'albumina umana è tuttora largamente dipendente dalle consuetudini. In considerazione della scarsa disponibilità del farmaco, è invece necessario che l'uso dell'albumina umana venga subordinato alle prove di efficacia esistenti.

La raccomandazione elaborata rappresenta una sinossi delle più attuali evidenze scientifiche disponibili. La sua applicazione ha lo scopo non solo di evitare il rischio di un uso non appropriato del farmaco, ma anche di contribuire alle azioni di razionalizzazione dei consumi di cui il Sistema Sanitario Regionale e l'Azienda S. Anna e S. Sebastiano hanno assoluta necessità.

La molecola dell'Albumina

L'albumina umana è la principale proteina plasmatica negli individui sani (3,5-5g/dl), costituendo da sola circa il 50% del contenuto proteico totale plasmatico, ed è responsabile del 70% della pressione oncotica plasmatica, da cui la sua importanza nella distribuzione dei fluidi nei compartimenti intra ed extravascolari.

Struttura

L'albumina è formata da una singola catena polipeptidica di 585 amminoacidi con un peso molecolare di 66,5 KDa e presenta quattro caratteristiche strutturali di notevole importanza:

1. nella molecola sono presenti 35 residui di cisteina, di questi, 34 sono coinvolti in ponti disolfuro interni che ne stabilizzano la conformazione spaziale, mentre la cisteina in posizione 34 (Cys-34), che rappresenta il più importante sito dell'albumina funzionalmente attivo, rimane libera in forma ridotta, in quanto contiene un gruppo -SH (tiolo), principale antiossidante extracellulare, in grado di legare anche il nitrossido (NO);
2. i domini I e II, presenti nella molecola di albumina, permettono il legame ed il trasporto di numerose molecole, sia endogene che esogene;
3. l'alto grado di ionizzazione consente un'elevata solubilità in acqua, mentre la predominanza di gruppi ionizzabili anionici (COO-) è responsabile di una carica netta negativa;
4. i numerosi residui imidazolici dell'istidina rendono l'albumina un importante tampone dello spazio extravascolare per la capacità di cedere o legare H⁺ in base ai valori di pH.

Sintesi e Metabolismo

Il gene che codifica per l'albumina è presente sul cromosoma 4. L'albumina è sintetizzata interamente dalle cellule epatiche che la riversano direttamente nel torrente ematico, senza immagazzinarla. In condizioni fisiologiche, la produzione di albumina, pari a 9-12 g/die nell'adulto, impegna solo il 20-30% delle cellule epatiche. Il fegato ha, quindi, una grande riserva funzionale che consente di aumentare la sintesi di albumina di 3-4 volte in caso di necessità. La sintesi di albumina è stimolata da fattori ormonali, quali insulina, cortisolo ed ormone della crescita (GH), mentre i mediatori proinfiammatori, come IL-6 e TNF- α , esercitano un effetto inibitorio. Una volta prodotta, solo il 30-40% circola nel sangue, mentre il rimanente (60-70%) lascia il compartimento vascolare ad un tasso del 5% ogni ora (tasso di passaggio transcapillare) e ritorna ad esso, tramite il sistema linfatico; la quota che ritorna al compartimento vascolare è uguale a quella che lo lascia. Per questi motivi, l'emivita circolatoria dell'albumina è di circa 16-18 ore, mentre la sua emivita complessiva varia da circa 12 a 20 giorni in giovani adulti sani. Il catabolismo dell'albumina è ubiquitario e si svolge al livello degli endoteli vascolari, principalmente, nei muscoli, fegato, reni.

Funzioni

L'albumina è il principale modulatore della distribuzione dei fluidi nei vari compartimenti dell'organismo, essendo responsabile per circa il 70-80% della pressione oncotica plasmatica. Questa funzione, ovvero la capacità oncotica dell'albumina è dovuta per 2/3 ad un effetto osmotico diretto, correlato alla sua massa molecolare ed all'elevata sua concentrazione plasmatica, per 1/3 è il risultato dell'*effetto di Gibbs-Donnan*, dovuto alla carica netta negativa della molecola che è, pertanto, in grado di attrarre nel circolo sanguigno molecole con carica positiva (ad esempio, il sodio e, quindi, l'acqua). L'albumina possiede, inoltre, molte altre proprietà biologiche dette *non oncotiche*, che non sono, cioè, legate alla regolazione della compartimentalizzazione dei fluidi. Alcune di queste proprietà *non oncotiche* assumono particolare rilevanza, quali:

- *Il legame e trasporto di numerose molecole idrofobe endogene* (ad esempio, colesterolo, acidi grassi a catena lunga, bilirubina, tiroxina) ed *esogene* (ad esempio, numerosi farmaci come warfarin, salicilati, penicilline, furosemide, benzodiazepine e FANS come ibuprofene e ketoprofene);
- *Neutralizzazione e detossificazione delle specie reattive dell'ossigeno e azoto* grazie alla presenza di gruppi sulfidrilici ridotti (tioli) in grado di interagire e neutralizzare numerose specie reattive potenzialmente dannose, come il perossido d'idrogeno ed i perossinitriti;
- *Mantenimento dell'integrità funzionale del microcircolo*. L'albumina, infatti, concorre al mantenimento della normale permeabilità capillare a macromolecole e soluti, attraverso un'azione di stabilizzazione endoteliale;
- *Azione antitrombotica ed anticoagulante*. L'azione antitrombotica dell'albumina sembra essere riconducibile alla combinazione tra i gruppi sulfidrilici dell'albumina e l'ossido

nitrico (NO), con formazione di gruppi stabili S-nitroso-tiolic, che possiedono un'attività maggiore rispetto all'NO. Tali composti, che impediscono la rapida inattivazione dell'NO, mostrano proprietà vasodilatatorie ed antiaggreganti, con un meccanismo dipendente dal GMP ciclico. L'effetto anticoagulante sembra essere dovuto ad un'azione simil-eparinica.

- *Regolazione dell'equilibrio acido-base.* Per la presenza di 16 residui imidazolici dell'istidina, l'albumina rappresenta il principale tampone extravascolare, proprietà fondamentale per minimizzare effetti, potenzialmente dannosi, della riduzione del pH in tutte le condizioni in cui deficit energetici cellulari possono determinare un quadro di acidosi lattica;
- *Modulazione delle risposte immunitarie ed infiammatorie.* L'albumina interviene, infatti, nell'attivazione dei PMN neutrofili, sopprimendone il "burst ossidativo", ed, inoltre, ha la capacità di legare endotossine e LPS, e, di inibire citochine proinfiammatorie (TNF α) e componenti del complemento (C5a).

Ipoalbuminemia: meccanismo fisiopatologico

L'ipoalbuminemia è frequentemente osservata in pazienti ospedalizzati e può essere ricondotta a molteplici cause:

a) Ridotta sintesi

- Cirrosi epatica (è la causa più comune);
- Sindromi di malassorbimento;
- Rare anomalie genetiche (sintesi difettosa di albumina);

b) Aumentate perdite

- Sindrome nefrosica;
- Ustioni estese;
- Enteropatia proteino-disperdente.

c) Aumentato catabolismo

- Neoplasie metastatizzate.

Il meccanismo fisiopatologico che sottende lo sviluppo di ipoalbuminemia non è ancora ben definito. Di fatto l'ipoalbuminemia si associa a infiammazione. L'infiammazione incrementa la permeabilità capillare e la perdita di albumina sierica conducendo all'espansione dello spazio interstiziale e incrementando il volume di distribuzione dell'albumina [1].

La vita media dell'albumina in tali circostanze si riduce con riduzione della sua massa totale, nonostante contestualmente si incrementi la sintesi. L'ipoalbuminemia riflette lo stato infiammatorio che interferisce con un'adeguata fisiologica risposta a varie condizioni cliniche patologiche (chirurgia, neoplasie, sepsi, ecc.). Pertanto l'aumento o la riduzione dell'albumina sierica è espressione di miglioramento o peggioramento dello stato clinico.

Con le infusioni di albumina non è stata dimostrata una riduzione della richiesta di fluidi, del tasso di infezioni e della riduzione della mortalità nelle terapie intensive. Ciò potrebbe implicare che in tali condizioni non c'è un deficit di albumina o che la qualità di albumina disponibile non gioca un ruolo ottimale come agente antiossidante e come trasportatore. Pertanto la gestione e la correzione delle cause di infiammazione sono determinanti per la risoluzione dell'ipoalbuminemia[2].

Prescrivibilità a carico del SSN

L'Albumina umana è un farmaco prescrivibile in ambito extraospedaliero a carico del Servizio Sanitario Nazionale solo per determinate indicazioni, specificate nella Nota AIFA n. 15.

In base a tale Nota, la **prescrizione di Albumina domiciliare può essere effettuata a carico del SSR, sulla base di diagnosi e piano terapeutico (MUP/SANIARP) di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, identificate dalla Regione solo in** specifiche condizioni:

1. **Paracentesi evacuativa** a largo volume nella cirrosi epatica;
2. **Cirrosi ascitica, sindrome nefrosica e sindromi da malassorbimento** (es. intestino corto post-chirurgico o da proteino-disperzione) con grave ritenzione idrosalina non responsive a trattamento diuretico appropriato, specie se associate ad ipoalbuminemia e segni clinici di ipovolemia.

Nelle condizioni cliniche non riportate nella nota AIFA n. 15, per cui risulta comunque indicata la somministrazione di albumina umana, la prescrizione non può avvenire a carico del SSN, ma risulta interamente a carico del paziente.

La Nota AIFA n. 15 rappresenta, quindi, uno strumento regolatorio che, pur non interferendo con la libertà prescrittiva del medico, definisce lo specifico ambito di rimborsabilità del farmaco, in quanto individua le indicazioni che ogni medico deve **obbligatoriamente** rispettare per potere prescrivere Albumina sul territorio a carico del Servizio Sanitario Regionale.

Indicazioni

L'albumina può essere impiegata in due gruppi di condizioni cliniche, in alcune delle quali con motivazioni fisiopatologiche multiple:

- 1) **Condizioni acute**: in cui è necessaria l'espansione di volume ed il mantenimento della portata cardiaca quali: shock, ipotensione acuta da perdita di sangue intero, plasma o liquidi, emorragie, ustioni, interventi chirurgici "maggiori", traumi (come seconda scelta, solo nel caso in cui non ci sia risposta ai cristalloidi).
- 2) **Condizioni croniche** a bassa albuminemia: cirrosi epatica in fase avanzata, sindrome nefrosica, denutrizione.

Il razionale di utilizzo è in ogni caso legato alla sua azione sulla pressione oncotica e sull'espansione del volume plasmatico e alla sua funzione regolatoria sull'equilibrio acido-base.

Tenuto conto della rimborsabilità del farmaco da parte del SSN, le condizioni per cui risulta indicato l'uso dell'Albumina umana possono essere raggruppate in due macrocategorie e nello specifico:

1. **Indicazioni da Nota AIFA n. 15**

2. **Indicazioni extra Nota AIFA n. 15**

Nelle tabelle seguenti si riporta l'elenco completo delle condizioni cliniche che rientrano nelle suddette categorie.

INDICAZIONI DA NOTA AIFA N. 15
CONDIZIONI CRONICHE
1. Paracentesi evacuativa a largo volume nella cirrosi epatica
2. Cirrosi ascitica, sindrome nefrosica e sindromi da malassorbimento con grave ritenzione idrosalina non responsive a terapia diuretica appropriata, specie se associate ad ipoalbuminemia e segni clinici di ipovolemia

INDICAZIONI FUORI NOTA AIFA N. 15	
CONDIZIONI ACUTE	CONDIZIONI CRONICHE
1. Shock ipovolemico emorragico	1. Sindrome epato-renale
2. Plasmaferesi	2. Sindrome da distress respiratorio nell'adulto (ARDS)
3. Interventi di chirurgia maggiore	
4. Sepsi grave e Shock settico	
5. Peritonite batterica spontanea	
6. Ustione >30% della sup. corporea	
7. Ittero neonatale grave con severa ipoalbuminemia	
8. Interventi di cardiocirurgia	
9. Post-operatorio trapianto di fegato	
10. Post-operatorio trapianto di cuore	
11. Ossigenazione Extracorporea a Membrana (ECMO)	
12. Dispositivo di Assistenza Ventricolare (VAD)	

Si specifica che per alcune indicazioni all'uso dell'albumina umana esiste ampio consenso e condivisione, per altre la somministrazione è considerata appropriata **solo se sono soddisfatti ulteriori criteri** di seguito riportati [3].

Indicazioni nel paziente critico

Nel paziente critico in terapia intensiva, l'utilizzo di fluidi per il supporto vitale e la rianimazione

volemica rappresentano pratiche largamente utilizzate. Per diversi anni l'albumina è stata impiegata in una varietà di situazioni patologiche, come shock, sepsi, politrauma, ustioni, sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), emorragia cerebrale [4].

Il razionale fisiopatologico alla base dell'utilizzo dell'albumina nel paziente critico si fonda sulla combinazione delle proprietà oncotiche della molecola (espansione plasmatica) con le molteplici proprietà non-oncotiche (trasporto e neutralizzazione di sostanze tossiche endogene ed esogene, proprietà antiossidanti e antinfiammatorie, funzione tampone per alterazioni dell'equilibrio acido-base e mantenimento dell'integrità capillare). Una delle ragioni della diversità di risultati nei numerosi studi multicentrici randomizzati degli ultimi due decenni, è legata all'eterogeneità dei pazienti ricoverati (case-mix). Di conseguenza, l'effetto dell'albumina può variare a seconda del tipo di paziente critico considerato, influenzando negativamente la sopravvivenza dei pazienti con trauma cranico severo. Dai dati della letteratura, peraltro, l'albumina sembra in grado di produrre un beneficio in alcune condizioni patologiche come le ustioni estese, ARDS, sepsi grave e shock settico, in cui gli effetti delle proprietà non-oncotiche della molecola possono risultare particolarmente utili.

Nel Safe Study in circa 7000 pazienti di Terapia Intensiva, l'impiego di albumina al 4% o di soluzione salina per la rianimazione fluidica ha dato esito ad un outcome simile a 28 giorni; nel sottogruppo "trauma" si è osservato un effetto tendenzialmente negativo al contrario della sepsi in cui poteva essere di beneficio. Nel trauma cranico, l'impiego dell'albumina nella fase di rianimazione volemica era associato ad aumento della mortalità rispetto alla rianimazione con fluidoterapia [5].

INDICAZIONI DA NOTA AIFA N. 15

1. Paracentesi evacuativa a largo volume nella cirrosi epatica

La paracentesi evacuativa associata all'utilizzo di plasma expanders è considerata il trattamento di prima scelta nei pazienti cirrotici con ascite tesa o refrattaria e l'associazione con i plasma expanders è ampiamente utilizzata e approvata. In caso di paracentesi con volume > 5 litri, è utile infondere per via endovenosa albumina (5-8 gr per litro di ascite rimossa preferendo preparazioni al 20-25%). La velocità di infusione non deve superare i 16g/h di albumina.

2. Cirrosi epatica con ascite refrattaria

L'uso di Albumina è considerato appropriato in caso di cirrosi ascitica con grave ritenzione idrosalina non responsiva a un trattamento diuretico, e in particolare se associata ad ipoalbuminemia a segni clinici di ipovolemia. In questi casi, l'albumina può essere utilizzata anche se l'albuminemia è maggiore di 2,5 g/dl.

Ad oggi non vi sono, invece, studi che dimostrino i vantaggi della somministrazione a lungo termine dell'albumina in pazienti ascitici con ipoalbuminemia cronica e non sottoposti a paracentesi, anche se diversi epatologi si sono dimostrati concordi nell'uso di albumina per questa categoria di pazienti, sostenendo un miglioramento delle condizioni generali e del loro benessere, nonché una diminuzione dei tempi di ricovero.

3. Sindrome nefrosica con grave ritenzione idrosalina, in pazienti non responsivi a un

trattamento diuretico appropriato, specie se associata ad ipoalbuminemia e in particolare a segni clinici di ipovolemia

L'uso di Albumina, in corso di sindrome nefrosica, trova indicazione se è presente [6];

- grave ritenzione idrosalina non responsiva ad un trattamento diuretico appropriato;
- per breve periodo, l'uso può essere considerato appropriato **solo** in pazienti con:
 - albuminemia < 2g/dl;
 - ipovolemia marcata;
 - edema periferico o edema polmonare;
 - insorgenza di insufficienza renale acuta.

Nei pazienti con sindrome nefrosica non grave il trattamento con albumina dovrebbe essere evitato.

4. **Sindromi da malassorbimento**

L'albumina non deve essere utilizzata per fini nutrizionali.

Nei pazienti con diarrea, in condizioni di intolleranza alla nutrizione enterale, la somministrazione di albumina può essere utile **se coesistono tutte le seguenti condizioni**:

- volume della diarrea > 2,0L/die e/o albumina sierica < 2g/dl;
- prosecuzione della diarrea nonostante la somministrazione di peptidi a catena corta e formulazioni di minerali;
- nessuna altra causa che giustifichi la diarrea.

Esempi clinici più frequenti:

- grave ritenzione idrosalina nelle sindromi da malassorbimento per **intestino corto post-chirurgico**, non responsiva a un trattamento diuretico appropriato specie se associata ad ipoalbuminemia e in particolare a segni clinici di ipovolemia;
- grave ritenzione idrosalina nelle sindromi da malassorbimento da **proteino-disperzione**, non responsiva a un trattamento diuretico appropriato specie se associata ad ipoalbuminemia e in particolare a segni clinici di ipovolemia.

INDICAZIONI EXTRA NOTA AIFA N. 15

Condizioni Acute

1. Shock ipovolemico emorragico

L'uso di Albumina 5% è appropriato **solo** come seconda scelta.

Sono di prima scelta le soluzioni di cristalloidi e di colloidi non proteici, per espandere il volume circolante, ad eccezione dei seguenti casi:

- quando è richiesta una restrizione di sodio;
- quando è documentata una sensibilizzazione ai colloidi non proteici [7,8,9].

Come emerso dal Safe Study su pazienti ipovolemici, l'impiego di Albumina non modifica l'outcome rispetto ai cristalloidi.

2. Plasmaferesi

Nella plasmaferesi l'impiego di albumina al 5% è appropriato **solo** nello scambio di grandi volumi di plasma, superiori a 20ml/Kg in un'unica seduta o 20ml/Kg/settimana in sedute successive[10,11]. Quando i volumi di plasma scambiati sono minori vanno considerate

come alternative giustificate, sulla base del rapporto costo/efficacia, le soluzioni di cristalloidi o l'associazione di queste con albumina

3. Interventi di chirurgia maggiore

L'uso dell'Albumina è indicato in pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore (resezione epatica > 40%, ampie resezioni intestinali) **solo** se, dopo la normalizzazione della volemia, l'albuminemia sia inferiore a 2.0g/dl. La terapia di prima scelta è rappresentata dalle soluzioni di cristalloidi. Per qualunque altro tipo di intervento, l'uso dell'Albumina nell'immediato postoperatorio non è raccomandato [12,13].

4. Sepsì grave e Shock settico

Nella sepsi, le funzioni non oncotiche dell'albumina possono giocare un ruolo rilevante, sia nel metabolismo dell'ossido nitrico sia nell'equilibrio acido-base, nonché nell'azione antiossidante. L'albumina è apparsa di beneficio nella diminuzione del burst ossidativo, della permeabilità endoteliale e nella prevenzione dei danni di ri-perfusione.

Le attuali raccomandazioni del gruppo "Surviving Sepsis Campaign" (2016) indicano i cristalloidi come trattamento di prima scelta per il supporto volémico dei pazienti con sepsi grave e shock settico. Nel caso di shock settico l'efficacia dei colloidi non è dimostrata da studi clinici.

L'albumina è consigliata, in associazione alle soluzioni di cristalloidi, **solo** nel caso il paziente richieda un cospicuo volume, troppo elevato da infondere con soli cristalloidi. I colloidi sintetici, sulla base di consistenti evidenze, sono fortemente controindicati nel trattamento di pazienti con sepsi grave/shock settico [14,15,16].

5. Peritonite batterica spontanea

E' stato dimostrato che in pazienti con PBS l'infusione di albumina al 20-25% (Il 1° giorno 1,5 g/Kg di albumina sierica infusa in 6 ore, il 3°giorno 1g/Kg di albumina sierica infusa in 3 ore), associata alla terapia antibiotica, aiuta a prevenire l'insorgenza della sindrome epato-renale e aumenta la probabilità di sopravvivenza [6,17] (Grado di raccomandazione 1C+).

6. Ustione grave (> 30% della superficie corporea)

Non indicata nelle prime 24h, ossia durante la fase di elevata permeabilità capillare, quando vengono impiegate le soluzioni di cristalloidi. L'albumina può essere utilizzata **solo** come seconda linea di trattamento in caso di mancata risposta ai colloidi e cristalloidi o in caso di ustione >50% [11]. Tuttavia, studi recenti hanno dimostrato in alcuni casi risultati positivi anche nelle prime ore di trattamento soprattutto per i pazienti in età pediatrica [18]

7. Ittero neonatale grave con severa ipoalbuminemia

L'uso di albumina è indicato **solo** dopo fototerapia ed exanguino-trasfusione [19].

8. Interventi di cardiocirurgia

Negli interventi di cardiocirurgia l'albumina può essere utilizzata solo per l'espansione post-operatoria della volemia **come trattamento di ultima scelta**, dopo i cristalloidi e i colloidi non proteici **e solo quando è presente una o più delle seguenti condizioni:**

- CEC >150 minuti;
- Bilancio idrico positivo > 1500 ml;
- Evidenza di elevate pressioni polmonari o di riempimento ventricolare sinistro (ecocardiografia transesofagea o monitoraggio pressorio polmonare).

I cristalloidi sono di prima scelta per il priming dei circuiti in caso di circolazione extracorporea. L'associazione con colloidi non proteici può essere preferibile per evitare l'accumulo di liquidi nell'interstizio polmonare [20,21].

9. Trapianti d'organo

- Nel postoperatorio del trapianto di fegato: l'Albumina è indicata per il controllo dell'ascite e dell'edema periferico e per rimpiazzare la perdita di liquido ascitico dal catetere di drenaggio. Essa va somministrata **solo** quando è presente una o più delle seguenti condizioni:
 - Albumina <2,5g/dL;
 - Pressione nei capillari polmonari inferiori a 12mmHg;
 - Htc>30%.
- Trapianto di rene: **non esiste dimostrazione conclusiva** che l'albumina e/o i colloidi non proteici siano efficaci.

10. Nel postoperatorio del trapianto di cuore, ECMO, VAD

L'Albumina è indicata per il trattamento dell'ipovolemia, al fine di evitare un aumento acuto del precarico, **solo** quando è presente una o più delle seguenti condizioni: [22].

- Albumina>2.5 g/dl
- Hb >10 g/dl;
- Ridotta PVC, PAP sistolica e media, pressione di incuneamento;
- Evidenza ecocardiografica di ipovolemia.

Condizioni Croniche

1. Sindrome epato-renale

La sindrome epato-renale è definita come una condizione clinica che si sviluppa in pazienti con epatopatia cronica, insufficienza epatica in stadio avanzato e ipertensione portale ed è caratterizzata da alterata funzionalità renale, marcate alterazioni della circolazione arteriosa e dell'attività dei sistemi vasoattivi endogeni. Circa il 10% dei pazienti con cirrosi ed ascite sviluppa la sindrome epato-renale.

Il trattamento di scelta è il trapianto epatico. L'uso di albumina è consigliato **solo** in associazione ai farmaci vasocostrittori (Terlipressina), in quanto tale combinazione si è dimostrata in grado di ridurre i valori di creatinina sierica, aumentare la pressione arteriosa e diminuire l'attivazione del sistema renina-angiotensina in maniera statisticamente superiore rispetto alla sola Terlipressina (Albumina 1 g/Kg/die il 1° giorno e dal 2° giorno 20- 40g/die) [23].

2. ADRS (Sindrome da distress respiratorio nell'adulto)

La sindrome da distress respiratorio dell'adulto è una condizione caratterizzata da grave insufficienza respiratoria acuta, causata da un aumento della permeabilità della barriera alveolo-capillare. Uno studio, eseguito su un numero limitato di pazienti, ha mostrato che l'uso di albumina è consigliato **solo** in combinazione con furosemide, per ridurre l'edema polmonare e migliorare gli scambi gassosi in pazienti con ipoalbuminemia. [24].

Calcolo della dose da somministrare

Dose (g) = [albuminemia desiderata (g/dl) - albuminemia attuale (g/dl)] x volume plasmatico (0,4 dl/Kg) x 2

La dose così calcolata sarà somministrata in modo da non superare 0,5 g/kg/die a velocità di infusione non superiore a 10 g/h, ad eccezioni di particolari situazioni cliniche.

Raccomandazioni

Si raccomanda di registrare in cartella clinica il nome commerciale del farmaco Albumina ed il numero di lotto.

Effetti collaterali e reazioni avverse

L'albumina è solitamente ben tollerata, tuttavia sono possibili reazioni immediate di tipo allergico con febbre, brividi, nausea, vomito, orticaria, ipotensione, aumento della salivazione, effetto sulla respirazione e sulla frequenza cardiaca. In caso di infusione molto rapida (20-50 mL/minuto), si può verificare una rapida caduta della pressione arteriosa e, nei soggetti anziani e in quelli a rischio di insufficienza cardiaca congestizia, è possibile indurre uno scompenso cardiaco congestizio, specie con l'impiego di soluzioni concentrate.

L'albumina è considerata un emoderivato sicuro dal punto di vista infettivologico, con qualche interrogativo per la potenziale trasmissione di prioni.

Le reazioni avverse vanno segnalate al Responsabile Farmacovigilanza Aziendale compilando la scheda ADR: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_filecb84.pdf.

Per ulteriori chiarimenti circa la compilazione della scheda i segnalatori possono contattare la Dott.ssa Anna Dello Stritto.

Indicazioni inappropriate all'uso dell'albumina

- Ipoalbuminemia cronica in assenza di edemi e/o ipotensione acuta;
- Malnutrizione;
- Cicatrizzazione delle ferite;
- Ascite responsiva ai diuretici;
- Ustioni nelle prime 24 h;
- Pancreatiti acute e croniche;
- Emodialisi;
- Ischemia cerebrale;
- Emodiluizione normovolemica acuta in chirurgia;

- Sindrome da iperstimolazione ovarica;
- Intervento chirurgico diverso da quelli riportati.

ASPETTI ORGANIZZATIVI

Modulo di richiesta

Il nuovo modello per la richiesta di albumina è allegato alla presente linea guida. Tale modulo sostituisce quello in vigore precedentemente. È necessario compilare la richiesta in tutte le sue parti e allegare il referto del laboratorio di analisi. Richieste parzialmente compilate e/o prive di allegato saranno considerate inenadibili. Si evidenzia la necessità di documentare in cartella clinica i risultati del trattamento terapeutico, includendo anche gli opportuni dati di laboratorio. Va, inoltre, segnalato che per meglio agevolare il clinico alla distinzione tra l'uso ospedaliero e l'uso destinato al paziente in dimissione, imprescindibile dal rispetto della nota AIFA n. 15 (che ne limita la prescrizione a carico del SSR), sono stati attivati 2 distinti modelli di prescrizione:

- **Allegato 1 a : Modulo di richiesta alla Farmacia Ospedaliera per Indicazioni da NOTA AIFA N°15 (a carico del SSN) prosieguo terapia domiciliare**
- **Allegato 1b : Modulo di richiesta alla Farmacia Ospedaliera Indicazioni ospedaliere Extra NOTA AIFA N°15)**

Consenso Informato

Per tutte le indicazioni è necessario richiedere ed acquisire il consenso informato ai pazienti previsto dall'**Allegato VII Punto G del D.M. 02/11/2015**: *"Consenso informato alla trasfusione"*. (**allegato2**) che va inserito in cartella clinica.

**MODULO PER LA PRESCRIZIONE DI ALBUMINA UMANA
INDICAZIONI DA NOTA AIFA N. 15 (A CARICO DEL SSN)**

COGNOME E NOME	CARTELLA CLINICA	U.O.	CENTRO DI COSTO

Albuminemia (g/dl) ____ / ____ Peso (kg) ____ Calcolo Albuminemia desiderata ____
Posologia Giornaliera Albumina al 20% 50 ml n. Flaconi ____ Durata Max terapia 3 giorni

- ☐ **Paracentesi evacuativa a largo volume nella cirrosi epatica:** con volume > 5 lt infondere per via endovenosa albumina 5-8 gr per litro di ascite rimossa preferendo preparazioni al 20-25%. La velocità di infusione non deve superare i 16 gr/h di albumina
- ☐ **Cirrosi epatica con ascite refrattaria:**
- Albumina < 2,5 g/dl
 - Albumina > 2,5 g/dl con ipovolemia marcata: valore ematocrito < 30%
- ☐ **Sindrome Nefrosica con GRAVE RITENZIONE IDRO-SALINA con Albuminemia < 2 gr/dl e una o più delle seguenti condizioni cliniche:**
- Ipovolemia marcata: valore Ematocrito < 30%
 - Edema Periferico o polmonare
 - Insorgenza di Insufficienza Renale acuta
- ☐ **Sindrome da malassorbimento** (es. intestino corto post-chirurgico, proteino-dispersione) in cui sono presenti le seguenti condizioni cliniche: Albuminemia < 2 gr/dl, grave ritenzione idro-salina, volume diarrea > 2 lt/die

Si allega referto di laboratorio.

Il prescrittore è responsabile dell'inserimento in cartella del modulo di consenso informato firmato dal paziente

Data: _____

Timbro e Firma del Medico _____

A CURA DEL FARMACISTA: Farmaco _____	
Si consegnano in data ____ / ____ / ____ n Flaconi ____ Lotto: _____	Scadenza: _____
Durata terapia max 3 gg	Firma del Farmacista

MODULO PER LA PRESCRIZIONE DI ALBUMINA UMANA
INDICAZIONI OSPEDALIERE EXTRA NOTA AIFA N. 15

COGNOME E NOME	CARTELLA CLINICA	U.O.	CENTRO DI COSTO

Albuminemia (g/dl) ____/____ Peso (kg) ____ Calcolo Albuminemia desiderata ____
Posologia Giornaliera Albumina al 20% 50 ml n. Flaconi ____ Durata Max terapia 3 giorni

TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA

- ☐ **Plasmaferesi:** scambio di grandi volumi di plasma superiori a 20 mL/Kg con albumina 5%
- ☐ **Ittero neonatale grave con severa ipoalbuminemia:** solo dopo fototerapia ed exanguino-trasfusione
- ☐ **Peritonite batterica spontanea:** infusione di albumina al 20-25% (1° giorno 1,5g/Kg - 3° giorno 1g/Kg)
- ☐ **Trapianto di fegato:** indicata nel post-operatorio del trapianto di fegato per il controllo dell'ascite e dell'edema periferica **solo** quando è presente una o più delle seguenti condizioni (max 24-48 h):
 - ☐ Albumina < 2,5 g/dl
 - ☐ Pressione nei capillari polmonari < a 12 mmHg
 - ☐ Htc > 30%
- ☐ **Nel Trapianto di cuore, ECMO, VAD**
solo quando è presente una o più delle seguenti condizioni:
 - ☐ Albumina < 2,5 g/dl
 - ☐ Hb > 10g/dl
 - ☐ Ridotta PVC, PAP sistolica e media, pressione di incuneamento
 - ☐ Evidenza ecocardiografica di ipovolemia

☐ **Sindrome epato- renale:** in associazione con vasocostrittori come Terlipressina (Albumina 1° giorno 1g/Kg/die e dal 2° giorno 20 - 40 g/die)

☐ **ADRS (Sindrome da distress respiratorio nell'adulto):** in associazione con furosemide

☐ **Sepsi grave e shock settico** (volume >30 ml/Kg)

TRATTAMENTO DI SECONDA LINEA

SOLO DOPO TRATTAMENTO CON:
CRISTALLOIDI/COLLOIDI NON PROTEICI:

SI

Indicare quali _____

NO

Prosegue solo in caso di intolleranza documentata
(allegare scheda ADR)

- ☐ **Shock ipovolemico emorragico**
- ☐ **Interventi di chirurgia maggiore** con albuminemia < 2,0 g/dl
- ☐ **Ustione Grave** > 50% della superficie corporea
- ☐ **Interventi di cardiocirurgia**
 - ☐ CEC > 150 minuti
 - ☐ Bilancio idrico positivo > 1500 ml
 - ☐ Evidenza di elevate pressioni polmonari o di riempimento ventricolare sinistro

Si allega referto di laboratorio.

Il prescrittore è responsabile dell'inserimento in cartella del modulo di consenso informato firmato dal paziente

Data _____

Firma e Timbro del Medico _____

A CURA DEL FARMACISTA: Farmaco _____

Si consegnano in data ____/____/____ n Flaconi ____ Lotto: _____ Scadenza: _____
Durata terapia max 3 gg Firma del Farmacista _____



MODULO CONSENSO INFORMATO AL TRATTAMENTO CON EMODERIVATI
Allegato VII punto G del D.M 02/11/2015

Io sottoscritto/a..... nato/a a il / / sono stato informato dal Dott. che per le mie condizioni cliniche devo essere sottoposto ad un trattamento terapeutico con emoderivati, che tale pratica terapeutica non è completamente esente da rischi (inclusa la trasmissione di virus di malattie infettive trasmissibili, quali AIDS, epatite B, epatite C ecc.).

Ho ben compreso quanto mi è stato spiegato dal Dott. in ordine alle mie condizioni cliniche, ai rischi connessi alla terapia e a quelli che potrebbero derivare non sottoponendomi al trattamento.

☐ Acconsento

☐ Non acconsento

ad essere sottoposto al trattamento terapeutico con emoderivati, necessario per tutto il decorso della mia malattia.

Data

___/___/___

Firma

.....

BIBLIOGRAFIA

1. Peter B. Soeters, MD, PhD; Robert R. Wolfe, PhD and Alan Shenkin, PhD, FRCPath. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2018; 00: 1-13.
2. Paolo Caraceni, Marco Domenicali, Alessandra Tovoli, Lucia Napoli, Carmen Serena Ricci, Manuel Tufoni, Mauro Bernardi. Clinical indications for the albumin use: Still a controversial issue. European Journal of Internal Medicine. 24; 2013:721-728
3. Prinoth, O. "Servizio Aziendale di Immunoematologia e Trasfusione-Comprensorio Sanitario di Bolzano." Terapia con emocomponenti e plasmaderivati: linee guida ed aspetti medico-legali. Gennaio (2007);
4. Erstad BL, Gales BJ, Rappaport WD. The use of albumin in clinical practice. Arch Intern Med 1991; 151:901-11;
5. A Comparison of Albumina and saline for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit. Safe Study GroupN. Engl J med 2004; 350;
6. Haller C. Hypoalbuminemia in renal failure: pathogenesis and therapeutic considerations. Kidney and Blood Pressure Research, 2005, 28.5-6: 307-310;
7. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med 2004; 350: 2247-56;
8. Liberati A, Moja L, Moschetti I, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. Intern Emerg Med 2006; 1: 243-5;
9. Perel P. Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev 2007;
10. Crookston, Kendall P., and T. L. Simon. "Physiology of apheresis." (2003): 71-93;
11. Prinoth O, Strada P. Proposta di linee guida al corretto uso dell'albumina. Il Servizio Trasfusionale, 2002, 3:5-10;
12. Vincent JL, Navickis RJ, Wilkes MM. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Crit Care Med 2004; 32: 2029-38;
13. University Hospital Consortium Guidelines. Technology Assessment: albumin, non protein colloid, and crystalloid solutions. UHC Publications, Update May 2000, Oak Brook Illinois: 35-9;
14. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive care medicine - March 2017, Volume 43, Issue 3, pp 304-377;
15. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, Fanizza C, Caspani L, Faenza S, Grasselli G, Iapichino G, Antonelli M, Parrini V, Fiore G, Latini R, Gattinoni L; ALBIOS Study Investigators. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. N Engl J Med. 2014 Apr 10;370(15):1412-2;

16. Patel A1, Laffan MA2, Waheed U3, Brett SJ3. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ*. 2014 Jul 22;349;
17. SORT, Pau, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *New England Journal of Medicine*, 1999, 341.6:403-409;
18. Müller Dittrich MH, Brunow de Carvalho W, Lopes Lavado E, Evaluation of the "Early" Use of Albumin in Children with Extensive Burns: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2016 Jun;17(6):e280-6;
19. Wong W., Fok T.F., Lee C.H. et al.: Randomized controlled trial comparison of colloid or crystalloid for partial exchange transfusion for treatment of neonatal polycythaemia.. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal*. Ed 1997; 77:F115F118;
20. Russell, James A., Roberta J. Navickis, and Mahlon M. Wilkes. "Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery: meta-analysis of controlled trials." *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 18.4 (2004): 429-437;
21. Jegger D, Revelly JP, Horisberger J, von Segesser LK, Ruchat P. Establishing an association between a peri-operative perfusion score system (PerfSCORE) and post-operative patient morbidity/mortality during CPB cardiac surgery. *Perfusion* 2007;22:311-316.]
22. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, Birks E, Lietz K, Moore SA, Morgan JA, Arabia F, Bauman ME, Buchholz HW, Deng M, Dickstein ML, El-Banayosy A, Elliot T, Goldstein DJ, Grady KL, Jones K, Hryniewicz K, John R, Kaan A, Kusne S, Loebe M, Massicotte MP, Moazami N, Mohacsi P, Mooney M, Nelson T, Pagani F, Perry W, Potapov EV, Eduardo Rame J, Russell SD, Sorensen EN, Sun B, Strueber M, Mangi AA, Petty MG, Rogers J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:157-187.
23. Gines P et al. Hepatorenal syndrome. *Lancet*, 2003,362,1819;
24. Martin GS et al. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2002 Oct;30(10).
25. Protocollo Regionale Azienda dei Colli 2020

