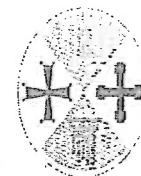




GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria
Dipartimento Emergenza Urgenza



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

Direttore: Dottor Sebastiano Macheda

PDTA PER IL BUON USO DELL'ALBUMINA

Ed. 00 Rev.0		
Data	16/10/2023	
Redazione	Dott. Sebastiano Macheda Direttore U.O.C. Terapia Intensiva e Anestesia	
	Dott.ssa Simona Pellicano Dirig. Medico U.O.C Terapia Intensiva e Anestesia	
	Dott. Massimo Caracciolo Responsabile UOSD Terapia Intensiva Postoperatoria T.I.P.O.	
	Dott. Alfonso Trimarchi Direttore U.O.C. Servizio Immunotrasfusionale	
	Dott.ssa Maria Altomonte Direttore UOC Farmacia	
Verifica	Responsabile U.O.S.D. Governo Clinico e Risk Management Dott. Demetrio Marino	
	Direttore F.F. Direzione Medica di Presidio Dott. Demetrio Marino	
	Direttore U.O.C. Ricerca dell'Eccellenza e della Qualità Dott. Santo Ceravolo	
Approvazione	Direttore Sanitario Aziendale Dott. Salvatore Maria Costarella	

PROTOCOLLO PER L'USO APPROPRIATO DELL'ALBUMINA UMANA

Introduzione

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

In considerazione della scarsa disponibilità e dell'alto costo del farmaco, è necessario che l'uso dell'albumina umana sia subordinato alle prove di efficacia esistenti. Le metanalisi hanno sottolineato la necessità di rivalutare l'efficacia e la sicurezza dell'uso dell'albumina e di elaborare delle linee guida appropriate per l'uso della stessa. Il protocollo elaborato rappresenta una sinossi delle più attuali evidenze scientifiche disponibili.

La sua applicazione ha lo scopo di evitare il rischio di un uso non appropriato del farmaco in adesione agli indirizzi di razionalizzazione dei consumi in linea alle direttive del Sistema Sanitario Regionale.

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: 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-tioli, che possiedono un'emivita 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. 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.

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-disperdente) 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 rationale 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: Indicazioni da Nota AIFA n. 15 ed 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
2. Sindrome epatorenale
3. Plasmaferesi
4. Sindrome da distress respiratorio nell'adulto (ARDS)
5. Interventi di chirurgia maggiore
6. Sepsi e Shock settico
7. Peritonite batterica spontanea
8. Ustione >30% della sup. corporea
9. Ittero neonatale grave con severa ipoalbuminemia
10. Interventi di cardiocirurgia
11. Post-operatorio trapianto di fegato
12. Post-operatorio trapianto di cuore
13. Ossigenazione Extracorporea a Membrana (ECMO)
14. 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 [1].

Indicazioni nel paziente critico

Nel paziente critico in terapia intensiva, l'utilizzo di fluidi per il supporto vitale e la rianimazione volemica è pratica largamente utilizzata. L'albumina è stata impiegata per decenni in un'ampia varietà di situazioni patologiche, comprendenti shock, sepsi, politrauma, ustioni, sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), emorragia cerebrale e numerose altre [2].

Il razionale fisiopatologico alla base dell'utilizzo dell'albumina nel paziente critico è solido e già ampiamente trattato; esso 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 diversi studi multicentrici randomizzati degli ultimi due decenni, è legata all'eterogeneità dei pazienti ricoverati (case-mix) in termini sia clinici che degli aspetti fisiopatologici. Come conseguenza, l'effetto dell'albumina può essere diverso a seconda del tipo di paziente critico considerato. L'impiego dell'albumina ha, infatti, dimostrato di influenzare negativamente la sopravvivenza dei pazienti con trauma cranico severo; dai dati della letteratura peraltro essa appare in grado di produrre un beneficio in condizioni quali ustioni estese ed ARDS e nella condizione clinica di sepsi grave e shock settico, tutte situazioni in cui gli effetti delle proprietà non-oncotiche della molecola possono risultare particolarmente utili.

Nel Safe Study [3] 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 [4].

INDICAZIONI DA NOTA AIFA N. 15

1. **Paracentesi evacuativa a largo volume nella cirrosi epatica.** 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 e a segni clinici di ipovolemia. In questi casi, l'albumina può essere utilizzata anche se l'albuminemia è maggiore di 2,5 g/dl. Se presente ipovolemia, l'albumina potrebbe essere indicata anche con albuminemia > 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 [4]; 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 postchirurgico, 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-dispersione, 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:

Shock ipovolemico emorragico

L'uso di Albumina 5% è appropriato solo come seconda scelta. Sono di prima scelta le soluzioni di cristalloidi e di colloidali 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 colloidali non proteici [5,6,7].
Come emerso dal Safe Study su pazienti ipovolemici, l'impiego di Albumina non modifica l'outcome rispetto ai cristalloidi.

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[8, 9, 10].

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 [11, 12].

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 riperfusione. Le attuali raccomandazioni del gruppo "Surviving Sepsis Campaign" (2020) indicano i cristalloidi come trattamento di prima scelta per il supporto volêmico dei pazienti con sepsi e shock settico. 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 [13, 14, 15].

Peritonite batterica spontanea

E' stato dimostrato che in pazienti con PBS, l'infusione di albumina al 20-25% (il 1-2 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 epatorenale e aumenta la probabilità di sopravvivenza [16] (Grado di raccomandazione 1C+) [4].

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% [10]. Tuttavia, studi recenti hanno dimostrato in alcuni casi risultati positivi anche nelle prime ore di trattamento soprattutto per i pazienti in età pediatrica [17]

Ittero neonatale grave con severa ipoalbuminemia

L'uso di albumina è indicato solo dopo fototerapia ed exanguino-trasfusione [18]

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 > 180 minuti;
- Bilancio idrico positivo > [Perf SCORE];

- 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 colloidali non proteici può essere preferibile per evitare l'accumulo di liquidi nell'interstizio polmonare [19].

Trapianto 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 inferiore a 12mmHg;
- Htc>30%.

Trapianto di rene: non esiste dimostrazione conclusiva che l'albumina e/o i colloidali non proteici siano efficaci.

Nel postoperatorio del trapianto di cuore, ECMO, VAD

L'Albumina è indicata per il trattamento dell'ipovolemia, solo quando è presente una o più delle seguenti condizioni:

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

Condizioni Croniche:

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) [20].

ARDS (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 alveolocapillare. Uno studio, eseguito su un numero limitato di pazienti, ha mostrato che l'uso di albumina è consigliato solo in combinazione con furosemide, in quanto può ridurre l'edema polmonare e migliorare gli scambi gassosi in pazienti con ipoalbuminemia. L'impiego di albumina non è raccomandato da ulteriori evidenze cliniche [21].

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 prodotto infuso ed il numero di lotto.

Effetti collaterali e reazioni avverse

L'albumina è di solito ben tollerata. Sono tuttavia possibili reazioni immediate di tipo allergico con febbre, brividi, nausea, vomito, orticaria, ipotensione, aumento della salivazione, effetto sulla respirazione e sulla frequenza cardiaca. In caso di infusione molto rapida (20 - 50 mL/minuto) si può verificare una rapida caduta della pressione arteriosa e, nei soggetti anziani e in quelli a rischio di insufficienza cardiaca congestizia, è possibile indurre uno scompenso cardiaco congestizio, specie con l'impiego di soluzioni concentrate di albumina. L'albumina è considerata un emoderivato sicuro dal punto di vista infettivologico, con qualche interrogativo per la potenziale trasmissione di prioni. Le reazioni avverse vanno segnalate al Responsabile Farmacovigilanza Aziendale compilando la scheda ADR : http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_filecb84.pdf

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;
- Emodiluzione normovolemica acuta in chirurgia;
- Sindrome da iperstimolazione ovarica;
- Intervento chirurgico diverso da quelli riportati

BIBLIOGRAFIA

1. Prinoth O, Strada P. *Proposta di linee guida al corretto uso dell'albumina*. Il Servizio Trasfusionale 2002; 3: 5-10;
2. Erstad BL, Gales BJ, Rappaport WD. *The use of albumin in clinical practice*. Arch Intern Med 1991; 151:901-11;
3. *A Comparison of Albumina and saline for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit*. Safe Study Group N. Engl J med 2004; 350;
4. Haller C. *Hypoalbuminemia in renal failure: pathogenesis and therapeutic considerations*. Kidney and Blood Pres-sure Research, 2005, 28.5-6: 307-310;
5. 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;
6. 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;
7. Perel P, Roberts I. *Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients*. Cochrane Database Syst Rev 2007;
8. Crookston, Kendall P., and T. L. Simon. "Physiology of apheresis." (2003): 71-93;
9. Prinoth, O. "Servizio Aziendale di Immunoematologia e Trasfusione-Comprensorio Sanitario di Bolzano." *Terapia con emo- componenti e plasmaderivati: linee guida ed aspetti medico- legali*. Gennaio (2007);
10. Prinoth O, Strada P. *Proposta di linee guida al corretto uso dell'albumina*. Il Servizio Trasfusionale, 2002, 3:5-10;
11. 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;
12. University Hospital Consortium Guidelines. *Technology Assessment: albumin, non protein colloid, and crystalloid solutions*. UHC Publications, Update May 2000, Oak Brook Illinois: 35-9;
13. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochweg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2020*. Intensive care medicine - March 2017, Volume 43, Issue 3, pp 304-377;
14. 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;
15. 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;
16. 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;
17. 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;

18. 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;

19. 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;

20. Gines P et al. *Hepatorenal syndrome.* *Lancet*, 2003,362,1819;

21. Martin GS et al. *Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury.* *Crit Care Med.* 2002 Oct;30(10).

22. Giovanni Di Minno; David Navarro; Carlo Federico Perno; Mariana Canaro; Lutz Gürtler; James W. Ironside; Hermann Eichler; Andreas Tiede. *Pathogen reduction/inactivation of products for the treatment of bleeding disorders: what are the processes and what should we say to patients?* *Ann Hematol* (2017) 96:1253–1270 DOI 10.1007/s00277-017-3028-4