



LINEE GUIDA INTERNE:

RACCOMANDAZIONI ALL'UTILIZZO CLINICO DI CONCENTRATI PIASTRINICI

SOMMARIO

SCOPO

CAMPO DI APPLICAZIONE

ABBREVIAZIONI

CRITERI DI INDICAZIONE TRASFUSIONALE DI CONCENTRATI PIASTRINICI (CP)

CONCENTRATI PIASTRINICI DISPONIBILI

INDICAZIONI ALLA TRASFUSIONE DI CP¹⁻¹⁵

INDICAZIONI IN TERAPIA (sanguinamento in atto)

INDICAZIONI IN PAZIENTI PEDIATRICI¹⁶⁻¹⁷

INDICAZIONI INAPPROPRIATE ALLA TRASFUSIONE DI CP

PRATICA TRASFUSIONALE

MODALITA' DI SCELTA NELL'ASSEGNAZIONE DEI CP

REAZIONI AVVERSE ALLA TRASFUSIONE PIASTRINICA

INDICATORI DI QUALITA'

BIBLIOGRAFIA

LISTA DI DISTRIBUZIONE

Redazione	Verifica	Approvazioni
Data 15.09.2010	Data 16.09.2010	Data 16.09.2010
Dr. Flavio Arienti	Responsabile s.s. MCQ Dr.ssa Anna Roli	Direttore s.c. SIMT Dr. Fernando Ravagnani

Descrizione	Data di emissione
Prima emissione del documento	16.09.2010



SCOPO

Scopo del presente documento è quello di fornire raccomandazioni di best practice all'interno della Fondazione in merito alla trasfusione di concentrati piastrinici (CP) al fine di uniformare i comportamenti clinici nell'uso del sangue e garantire l'appropriatezza trasfusionale.

CAMPO DI APPLICAZIONE

Le raccomandazioni contenute nella presente linea guida si applicano alle strutture di ricovero ordinario e day hospital, nonché alle strutture ambulatoriali della Fondazione. I destinatari di questa linea guida si sostanziano nel personale medico.

ABBREVIAZIONI

CP: concentrato piastrinico
PTI: porpora trombotica idiopatica
PTT: porpora trombotica trombocitopenica
SEU: sindrome emolitica uremica
CID: coagulazione intravascolare disseminata
HIT: trombocitopenia idiopatica da eparina

CRITERI DI INDICAZIONE TRASFUSIONALE DI CONCENTRATI PIASTRINICI

Gli strumenti attualmente disponibili nella Fondazione per guidare l'indicazione alla trasfusione di CP, oltre al criterio clinico, sono:

- **Conta piastrinica da sangue periferico**
- **Monitoraggio intraoperatorio con il tromboelastogramma**

CONCENTRATI PIASTRINICI DISPONIBILI

Dal S.I.M.T. vengono prodotti due tipi di concentrati piastrinici (CP):

PIASTRINE DA MONO-DONATORE prodotte con separatori cellulari:

- CP da aferesi sospese in circa 35% plasma + 65% soluzione conservante, contenuto minimo di PLT 3×10^{11}
- CP da plasmapiastrinoafèresi o da prelievo multicomponente sospese in 30% plasma + 70% soluzione conservante, contenuto minimo di PLT 2.0×10^{11}

POOL DI PIASTRINE DA BUFFY COAT derivati da 4-6 unità di sangue intero, sospesi in circa 15% plasma + 85% soluzione conservante, contenuto minimo di PLT 2.5×10^{11}

Diversi studi hanno dimostrato che tali preparati sono terapeuticamente equivalenti in termini di incremento piastrinico post-trasfusionale ed efficacia emostatica se trasfusi freschi, ed incidenza simile di effetti collaterali (grado di raccomandazione: 1A¹). Va notato, comunque, che i CP da pool, rispetto a quelli da aferesi implicano una esposizione del ricevente a più donatori. Inoltre, la modalità di preparazione dei CP da buffy coat implica che queste piastrine siano meno attivate rispetto a quelle da aferesi. Infine il costo di un CP da pool è nettamente inferiore rispetto ad un CP da aferesi.

Tutti i CP prodotti dal SIMT sono da considerarsi leucodepleti (leucociti $< 1 \times 10^6$), pertanto non è necessario utilizzare i filtri per delecocitare le piastrine al letto del paziente. Tali preparati rappresentano un'accettabile alternativa a concentrati piastrinici CMV negativi per la prevenzione



dell'infezione da CMV¹, qualora non fossero disponibili, in urgenza, piastrine da donatore CMV negativo.

Tutte le unità vengono irradiate. L'irradiazione non comporta una variazione della data di scadenza. Tutte i CP da buffy coat e, in misura minore, i CP da aferesi sono **plasma-ridotti**, ossia sospesi in **soluzione additiva riducendo notevolmente la quantità di plasma nel liquido conservante**. Tale preparazione è nella maggior parte dei casi sufficiente per la prevenzione di reazioni allergiche e/o anafilattiche.

Per la preparazione di CP ulteriormente sottoposti a rimozione del volume e CP deplasmati (per pazienti con ripetute gravi reazioni allergiche o in pazienti con anticorpi anti-IgA) o CP da monodonatore CMV negativo o HPA e/o HLA compatibile (qualora identificato e disponibile) è indispensabile prendere preventivi accordi con il S.I.M.T.

INDICAZIONI ALLA TRASFUSIONE DI CP¹⁻¹⁵

E' indicata la trasfusione di CP per:

- la **profilassi** in pazienti pastrinopenici (< 100.000 piastrine/ μ L)
- il **trattamento delle emorragie** nei pazienti affetti da piastrinopenia e/o deficit funzionali primitivi o secondari delle piastrine.

TERAPIA PROFILATTICA

1) PAZIENTI MEDICI CON PIASTRINOPENIA IPORIGENERATIVA

Nei pazienti oncoematologici ed ematologici con piastrinopenia iporigenerativa (leucemie acute escluse la promielocitica, tumori solidi durante il trattamento attivo, trapianto di midollo osseo allogenico o di midollo autologo di PBSC), la trasfusione di CP è indicata per valori di **piastrine <10.000/ μ L in pazienti stabili, ossia in assenza di:**

- *Febbre >38,5°C*
- *Sindrome settica*
- *Aspergillosi invasiva e/o terapia con amfotericina B*
- *Disordini plasmatici della coagulazione*
- *Cefalea importante*
- *Deficit neurologici, alterazioni/modificazioni dello stato di coscienza*
- *Alterazioni del visus*
- *Emorragie minori recenti, mucositi di grado ≥ 2*
- *Rapido calo del conteggio piastrinico nelle ultime 72h*
- *Globuli bianchi >75.000*

Ad eccezione dei seguenti casi:

- Pazienti adulti con **leucemia acuta** (ad eccezione della leucemia promielocitica) quando il rischio di alloimmunizzazione e/o refrattarietà piastrinica è elevato la soglia raccomandata è di **5.000 piastrine/ μ L** (accertandosi dei coefficienti di variazione forniti dal Laboratorio di Analisi in condizioni di piastrinopenia estrema).
- Nell'**aplasia midollare e mielodisplasie, anche in condizioni di instabilità clinica o trattamento attivo**, la soglia raccomandata è di **10.000 piastrine/ μ L**. Le trasfusioni profilattiche a lungo termine andrebbero evitate per ridurre il rischio di alloimmunizzazione, in quanto questi pazienti sono spesso stabili anche con piastrine inferiori a **5-10.000/ μ L**.
- Pazienti adulti con **leucemia acuta** (ad eccezione della leucemia promielocitica) **ed altre patologie oncoematologiche o oncologiche, in presenza di condizioni cliniche instabili** (vedi sopra), nei **tumori necrotizzanti o ad alto rischio di sanguinamento (es. melanomi, tumori vescicali e ginecologici o del colon-retto e tumori espansivi del SNC), durante trattamento attivo e aggressivo**, la soglia raccomandata è di **20.000 piastrine/ μ L**.
- Nella **leucemia promielocitica (FAB M3)**, a causa delle concomitanti alterazioni dell'emostasi che spesso complicano tale patologia all'esordio, una volta dominata la coagulopatia, possono essere prese a riferimento le indicazioni per le altre leucemie. Secondo alcuni autori la soglia trasfusionale è di **20.000 piastrine/ μ L**.⁹



- Nella **CID acuta**, la trasfusione piastrinica profilattica di piastrine è raccomandata solo in previsione di procedure invasive, in pazienti ad alto rischio di sanguinamento o per piastrinopenia post-chemioterapia con una soglia di 10-20000 piastrine/ μL (no consensus)¹⁴.

2) PAZIENTI CHIRURGICI

Si suggeriscono le seguenti soglie trasfusionali:

- $\leq 50.000/\mu\text{L}$ per interventi di chirurgia maggiore o manovre invasive quali rachicentesi, anestesia epidurale (secondo i francesi soglia $\leq 80.000/\mu\text{L}^3$), biopsia epatica o transbronchiale, tracheotomia, laparotomia, craniotomia², endoscopia *con biopsia*, endoscopia bronchiale con brush-BAL (per BAL si raccomandano valori piastrinici tra 20-50000/ μL^7), posizionamento di CVC).¹
- $\leq 100.000/\mu\text{L}$ per interventi di chirurgia in sede critiche, neurochirurgia, chirurgia oftalmica.
- $\leq 20.000/\mu\text{L}$ per interventi di chirurgia superficiale (cute e primo sottocute).
- Non è prevista nessuna soglia per l'esecuzione di agoaspirato midollare (AAM) e biopsia ossea (BOM)¹. Tuttavia si suggerisce una soglia di **20.000 piastrine/ μL** per l'esecuzione di BOM e/o AAM^{2,7}; tale soglia può essere discussa in casi particolari (50000/ μL per i francesi³). In pazienti con severa trombocitopenia (es. Leucemie acute), tali procedure possono essere eseguite da personale esperto, attuando una emostasi efficace, senza necessità di CP o soglia trasfusionale più bassa.

L'indicazione alla trasfusione piastrinica in pazienti con conta piastrinica **50.000 e 100.000/ μL** dipende dal rischio complessivo di sanguinamento intraoperatorio, che è legato al tipo ed estensione dell'intervento, all'abilità di controllare il sanguinamento, alle conseguenze di un sanguinamento non controllato ed alla concomitanza di fattori che determinano una alterata funzione piastrinica (circolazione extracorporea, insuff. renale, farmaci) e/o altre comorbidità o coagulopatia associata. Ad esempio, l'analisi intraoperatoria con il **tromboelastogramma** può guidare l'indicazione alla trasfusione di CP durante il trapianto di fegato.

In caso di pazienti con **trombocitopenia di tipo centrale** $<50.000/\mu\text{L}$, la trasfusione di CP deve avvenire **prima dell'intervento** chirurgico avendo cura di controllare l'efficacia trasfusionale prima dell'intervento³. In caso di **trombocitopenia di tipo non-centrale**, si consiglia un monitoraggio della conta piastrinica durante l'intervento in caso di **interventi di chirurgia epatica maggiore**, o altri interventi maggiori. La trasfusione di CP è giustificata in caso di sanguinamento microvascolare associato a piastrine $<100.000/\mu\text{L}^3$ e/o piastrinopenia/penia rilevata con il tromboelastogramma.

La sorveglianza dei fattori che favoriscono il sanguinamento, quali l'ipovolemia, l'ipotermia e l'anemia è tanto importante quanto la trasfusione di CP.

INDICAZIONI IN TERAPIA (sanguinamento in atto)

In presenza di piastrinopenia (piastrine $<100.000/\mu\text{L}$) e/o piastrinopenia, in caso di sanguinamento, l'indicazione alla trasfusione di CP dipende dalla sede e natura del sanguinamento, presenza o meno di coagulopatia e trattamenti intercorrenti, oltre che, naturalmente, dalle condizioni cliniche del paziente.

1. Nei pazienti sottoposti a **trapianto autologo di PBSC**, in condizioni di stabilità clinica e disponibilità di CP 24h/24h, può essere indicata la trasfusione, indipendentemente dalla conta piastrinica, in caso di **emorragie di grado II WHO o superiore**.
In caso di emorragie minori (*petecchie, ecchimosi, epistassi o sanguinamento orofaringeo <1h, sangue occulto nelle feci o ematochezia lievi - tracce o 1+ -, emorragia retinica senza calo del visus o minimo sanguinamento vaginale*) la soglia trasfusionale è 20.000/ μL .
2. Il **paziente chirurgico** con sanguinamento in atto richiede usualmente la trasfusione di CP se la conta è $<50.000/\mu\text{L}$, raramente se la conta è $>100.000/\mu\text{L}$.
3. In caso di **trasfusioni massive**, quando siano trasfusi globuli rossi concentrati per un volume approssimativamente doppio di quello ematico, la conta piastrinica attesa è inferiore a 50.000/ μL ; si suggerisce una soglia trasfusionale di 75.000/ μL nei pazienti con emorragia in



atto, in modo da impedire che le piastrine scendano sotto le 50.000/ μ L. Una soglia emostatica più elevata è indicata lesioni interessanti in SNC o nei politraumi.

4. **Circolazione extracorporea:** si raccomanda di riservare la trasfusione piastrinica a pazienti che, a fine intervento, presentano un'emorragia non correlabile a cause chirurgiche od altre coagulopatie. La conta piastrinica in questi casi non è indicativa, in quanto a seconda della tipologia del circuito utilizzato, si potrebbe instaurare una alterazione della funzionalità piastrinica (*piastrinopatia secondaria*), per cui la decisione di trasfondere CP deve essere guidata dal criterio clinico (sanguinamento microvascolare ed eccessiva anemizzazione post-chirurgica) ed eventualmente dall'analisi al tromboelastogramma.
5. Nella **CID acuta**, in presenza di emorragia importante, oltre a ripristinare i normali livelli dei fattori della coagulazione, può essere utile mantenere una conta piastrinica intorno a 50.000/ μ L⁸.
6. I **deficit congeniti od acquisiti della funzione piastrinica** non richiedono trattamento con CP se non in rarissimi casi di emorragia o nel periodo perioperatorio. In alcune trombocitopatie congenite l'uso di CP è addirittura controindicata. In caso di refrattarietà alla trasfusione piastrinica in pazienti con Tromboastenia di Glanzmann, può essere più indicata la terapia con fattore VII attivato ricombinate. In ogni caso, l'intervento va programmato dopo opportuna consulenza specialistica.
7. **Trombocitopatia autoimmune, HIT, PTT:** la trasfusione con soglia di piastrine 20-50000/ μ L è riservata ai soli episodi di emorragia maggiore o pericolosa (es. gravi emorragie endocraniche, endococulari ed intestinali) o in caso di manovre invasive.
8. **Porpora post-trasfusionale:** la trasfusione con soglia di piastrine 20-50000/ μ L è riservata ai soli episodi di emorragia in fase acuta ed in attesa di risposta alle Ig-vena.

INDICAZIONI IN PAZIENTI PEDIATRICI¹⁶⁻¹⁷

Le indicazioni neonatali (<1 mese) non vengono considerate in quanto non confacenti alla tipologia dei pazienti del nostro Istituto.

Per la tipologia ed età dei pazienti pediatrici trattati presso il nostro Istituto valgono le indicazioni date per gli altri pazienti. Il rischio trasfusionale immunologico ed infettivologico va particolarmente valutato nell'approccio trasfusionale dei pazienti di giovane età soprattutto di sesso femminile.

Eventuali prodotti pediatrici con volumi ridotti e numero di piastrine adeguate al peso corporeo possono essere preparati dopo precisi accordi con il SIMT.

INDICAZIONI INAPPROPRIATE ALLA TRASFUSIONE DI CP

- PTT/SEU ed altre microangiopatie: la trasfusione di CP è controindicata (dal momento che essa si associa ad aggravamento della patologia), salvo che in presenza di emorragia a rischio vita.
- HIT e PTI al di fuori di episodi di sanguinamento a rischio vita.
- CID cronica in assenza di sanguinamento.
- Profilassi durante circolazione extracorporea o trasfusione massiva.
- VOD: l'inefficacia della trasfusione piastrinica è un segno consistente e precoce di questa complicanza del trapianto di midollo allogenico³.
- **Per la profilassi dell'emorragia in pazienti che assumono antiaggreganti piastrinici.** Si raccomanda la sospensione di tali farmaci 7-10 giorni prima di interventi chirurgici o manovre invasive.

PRATICA TRASFUSIONALE

- **Dose media di CP per ogni trasfusione:**
 - Paziente pediatrico:
 - < 20Kg: 10-20 ml/Kg di un concentrato standard
 - > 20Kg: 1 concentrato 0.5-07x10¹¹ PLT/10 Kg
 - Paziente adulto: almeno 3x10¹¹ PLT (in un adulto di peso 70 Kg ciò equivale ad un pool di 4-6 buffy coat da singolo donatore di sangue intero o 1 CP da aferesi).



❑ **Calcolo della dose di PLT da trasfondere:**

$$\text{Dose piastrinica (x10}^{11}\text{)} = \frac{\text{PI} \times \text{BV} \times 1.5}{100}$$

Legenda:

PI: incremento PLT desiderato ($10^3/\mu\text{L}$)

BV: volume ematico del pz (L) - $0.8 \times \text{Kg}$

1.5: fattore di correzione (sequestro splenico)

❑ **Calcolo dell'efficacia trasfusionale**

Per la trasfusione profilattica, un CP fresco, ABO-matched, dovrebbe incrementare la conta di circa $20 \times 10^9/\text{L}$ a meno di fattori detrimentali (es. splenomegalia, sepsi, iperpiressia, CID) o in pazienti immunizzati verso antigeni leuco-piastrinici. La valutazione dell'efficacia della trasfusione deve essere effettuata, oltre che sui parametri clinici, con il conteggio delle piastrine controllato a 20-24 ore dopo la trasfusione o dopo 10-60 minuti in pazienti in DH o a fine intervento chirurgico calcolando il *corrected count increment* (CCI):

$$\text{CCI} = \frac{\text{CP post} - \text{CP pre}}{\text{N}^\circ \text{ PLT trasfuse (10}^{11}\text{)}} \times \text{BSA}$$

Legenda:

CP: conta $\text{plt}/\mu\text{L}$

BSA: superficie corporea in mcq

L'incremento corretto deve essere $>$ a 7500 alla 1^a ora e a 4500 alla 20^a-24^a ora.

- ❑ I CP debbono essere **trasfusi immediatamente** dopo la consegna da parte del SIMT (massimo 30 minuti).
- ❑ **La trasfusione va completata entro 30 minuti.**
- ❑ **Deve essere utilizzato un normale filtro per trasfusione.**
- ❑ I CP trasfusi dovrebbero essere ABO identici, qualora disponibili in Emoteca, per ottenere una resa più efficace. La modalità di assegnazione viene descritta nella tabella I.
- ❑ In donne in età fertile Rh negative è consigliabile trasfondere piastrine Rh negative, allo scopo di evitare allo-immunizzazioni (eventualmente valutare la somministrazione di Ig-antiD).
- ❑ Si raccomanda di non utilizzare PLT da aferesi prelevate a congiunti dei pazienti, o altri individui HLA compatibili, potenziali donatori di cellule staminali ematopoietiche¹.
- ❑ **Nei pazienti piastrinopenici un incremento dell'HTC intorno al 30% può ridurre il rischio emorragico¹. Inoltre si raccomanda, qualora indicato, l'utilizzo di FARMACI EMOSTATICI SISITEMICI E/O LOCALI².**

Tabella I: Scelta preferenziale del fenotipo ABO delle unità da trasfondere

Fenotipo ABO Del Ricevente	Fenotipo ABO del Concentrato Piastrinico
O	O,A,B,AB
A	A, AB (O plasma-ridotte)
B	B, AB (O plasma-ridotte)
AB	AB (A,B,AB,O plasma-ridotte)



MODALITA' DI SCELTA NELL'ASSEGNAZIONE DEI CP

Pazienti pediatrici o sottoposti a trapianto autologo o allogenico

- 1^a scelta CP da aferesi irradiato e leucodepleto
2^a scelta CP da pool di buffy coat irradiato e leucodepleto

Pazienti sottoposti a trapianto allogenico da donatore CMV negativo

- 1^a scelta CP da aferesi da donatore selezionato CMV negativo irradiato e leucodepleto
2^a scelta CP irradiati da pool di buffy coat leucodepleto o CP da aferesi con filtro per leucodeplezione

Pazienti con nota reazione allergica a costituenti plasmatici

Trasfondere solo piastrine deplasmate

Pazienti "refrattari" (mancata efficacia trasfusionale per cause immunologiche)

Utilizzare CP ABO compatibili e freschi

- 1^a scelta CP da donatore selezionato per antigeni leucocitari e/o piastrino- specifici
2^a scelta CP da pool di buffy coat

REAZIONI AVVERSE ALLA TRASFUSIONE PIASTRINICA

- **Infezioni batteriche** post-trasfusionale e sepsi per contaminazione batterica del sangue; l'incidenza di questa complicanza è relativamente più elevata rispetto alla trasmissione di agenti virali, a causa della temperatura di conservazione nella banca del sangue (20-22°C).
- Infezioni post-trasfusionali, possibili, ma molto rare da virus e protozoi o a patogeni non conosciuti o non testati.
- **Reazioni trasfusionali non-emolitiche** (tipo brivido, febbre ed orticaria). L'incidenza di tali reazioni può essere efficacemente ridotta dall'impiego di CP leucodepleti e/o plasma-ridotti.
- **TRALI** (Acute Respiratory Distress Sindrome), complicanza emergente nelle trasfusioni di emocomponenti contenenti plasma umano.
- **Alloimmunizzazione** nei riguardi di antigeni HLA ed HPA. L'uso di CP ed altri emocomponenti leucodepleti riduce il rischio di immunizzazione anti-HLA.
- **Porpora post-trasfusionale**

INDICATORI DI QUALITA'

Denominazione	% di richieste CP appropriate
Razionale	Valutare l'adesione ai criteri di indicazione profilattica e terapeutica raccomandati
Numeratore	N° richieste CP appropriate
Denominatore	N° richieste CP
Categoria indicatore	Esito
Dimensione valutata	Appropriatezza
Fonte	Dati SIMT
Direzione dell'indicatore	In aumento



BIBLIOGRAFIA

1. Limbruno et al. Raccomandation for the transfusion of FFP and PLTs. Blood Transfusion 2009;7: 132-150.(Raccomandazioni SIMTI 2008).
2. La trasfusione di emocomponenti, emoderivati e farmaci emostatici, una guida al buon uso. Documento elaborato dal Gruppo di lavoro CTO del CTS, approvato dalla Conferenza dei DMTE il 12/12/2008.
3. Andrei G., Vasse J., Tardivel R., Semana G. Transfusion de plaquettes: produits, indications, dose, seul, efficacité. Transfusion Clinique et Biologie 16 (2009) 118-133.
4. Pereboom, I., de Boer M., Haagsma E., Hendriks H., Lisman T., Porte R., Platelet transfusion during liver transplantation is associated with increased postoperative mortality due to acute lung injury. Anesth Analg 2009, 108: 1083-1091.
5. Dalmau A., Sabatè A., Aparicio I. Hemostasis and coagulation monitoring and management during liver transplantation. Curr Opin Organ Transplant. 2009 Jun; 14 (3): 286-90.
6. Nixon et al. Platelets and survival after Liver Transplantation. Anesth Analg 2009, 108:1354-1355.
7. Schiffer A., Anderson K, Bennet C, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the american society of clinical oncology. Journal of Clinical Oncology. 2001 (19); 1519-1538.
8. de Boer MT, et al. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. Anesth Analg 2008 Jan; 106 (1):32-77.
9. Guideline. Guidelines for the use of platelets transfusion. British Journal of Haematology, 2003; 122, 10-23.
10. Rapporti ISTISAN 04/10. www@ISS.it
11. Rebullà P. Thrombocytopenia and its correction by platelet concentrates. Tumori, 2001; 87: S11-S13.
12. Roseff S., Luban N., et al. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. Transfusion,2002; 42: 1398-1413.
13. Stanworth SJ, Hyde C, Heddle N, Rebullà P, Brunskill S, Murphy MF. Prophylactic platelet transfusion for haemorrhage after chemotherapy and stem cell transplantation (Review). The Cochrane Collaboration; 2005.
14. Guidelines for diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. BJH, 2009.
15. Guidelines for the administration of platelets. New York State Council on Human Blood and transfusion services. Second edition 2006
16. Linee guida trasfusionali in epoca neonatale. Società italiana di neonatologia e gruppo di studio di ematologia neonatale. Società italiana di medicina trasfusionale e immunoematologia.
17. Pizzo PA, Poplack D. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 5th Ed; Chapter 40 (1236-42). Lippincott Williams and Wilkins.



LISTA DI DISTRIBUZIONE

Funzione	Numero copia controllata	Firma per avvenuta ricezione
s.s. MCQ	1	
Direttori Generale, Scientifico, Amministrativo, Sanitario	INTranet	
Direttori e RGQ Strutture Complesse e Semplici	INTranet	

DOCUMENTO IN REVISIONE