



Fattibilità di valutazione del rischio emorragico intra- e post-operatorio in pazienti da sottoporre a chirurgia elettiva

Federica Zane, Alice Trincherò, Fabio Lodo, Nicola Ghidelli,
Chiara Ambaglio, Gabriella Gamba

Clinica Medica III, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Fattibilità di valutazione del rischio emorragico intra- e post-operatorio in pazienti da sottoporre a chirurgia elettiva

Le espressioni cliniche dei disordini ereditari dell'emostasi sono caratterizzati spesso da emorragia post-chirurgica. Per tale motivo è stato proposto un protocollo, per l'identificazione di forme congenite in base all'anamnesi strutturata e ai test di screening dell'emostasi, da applicare alle divisioni chirurgiche ed alla rianimazione della Fondazione IRCCS del Policlinico del San Matteo di Pavia, al fine di prevenire le complicanze emorragiche post-operatorie. Per verificare l'applicabilità del protocollo, è stato condotto uno studio pilota su 43 soggetti, non noti per coagulopatia, in previsione di intervento di chirurgia elettiva presso la fondazione IRCCS del Policlinico San Matteo di Pavia, scelti in conformità a rigorosi criteri di inclusione.

Le condizioni determinanti la necessità di approfondimento diagnostico, condotto presso l'ambulatorio Emostasi della clinica Medica III, sono state: l'alterazione dei test di screening dell'emostasi (PTT, PT, numero di piastrine), e/o storia clinica, con valutazione di bleeding score, suggestivo per diatesi emorragica.

Sono stati diagnosticati 7 casi di coagulopatia probabilmente congenita; di questi sono stati operati in 4, nessuno dei quali, con opportuna profilassi anti emorragica, ha presentato complicanze emorragiche post-operatorie.

Dai risultati preliminari si è osservata una capacità di identificare coagulopatie con prevalenza superiore rispetto a quella riscontrata nella popolazione generale. Appare quindi giustificata la raccomandazione d'applicazione del protocollo.

Feasibility of evaluation of intra- and post-surgical hemorrhagic risk in patients undergoing elective surgery

Bleeding disorders are often characterized by post-surgical hemorrhage. A protocol has been developed, to identify congenital haemostasis disorders, and it was proposed to surgical and reanimation divisions of the IRCCS Foundation of San Matteo Hospital in Pavia, with the purpose of preventing pre- and post-surgical hemorrhages.

A pilot study has been conducted to verify the protocol effectiveness. We enrolled 43 patients, without previous diagnosis of haemostasis disorders, undergoing elective surgery and satisfying a set of inclusion criteria.

Patients with alteration of laboratory tests (PT, PTT, plates count) or positive bleeding score, participated to supplementary diagnostic studies (conducted in the Haemostasis Lab, Medical Division III, San Matteo Hospital). We identified 7 patients with coagulopathy (probable congenital). 4 of these patients underwent surgical operations and none of them had intra- or post-surgical hemorrhage. Preliminary results show that the protocol is able to identify coagulopathy in the group at risk with a higher prevalence than the one expected in the general population. The application of the protocol is then justified.

Introduzione

La maggior parte delle piastrinopatie e coagulopatie congenite presenta come complicanza l'emorragia post-chirurgica. Poiché spesso sono proprio le stesse complicanze chirurgiche che orientano l'approfondimento diagnostico, è stato elaborato un protocollo per la valutazione del rischio emorragico in sede pre-operatoria, con lo scopo di verificare se l'associazione anamnesi strutturata-test di screening per l'emostasi rappresenta uno strumento utile per l'identificazione di suddette patologie.

Identificazione del paziente con malattia emorragica

Il Bleeding Score

La malattia di von Willebrand è l'unica coagulopatia ereditaria per cui nel paziente adulto è stato reso valido l'utilizzo del bleeding score, sia per indirizzare la diagnosi nel caso di patologia di tipo 1, sia come presidio clinico di valutazione del rischio emorragico post-operatorio [1-2]. Sebbene l'utilizzo di tale bleeding score sia stato reso valido solo per la patologia di von Willebrand di tipo 1, un punteggio francamente patologico ed in assenza di patologia di von Willebrand, deve essere considerato meritevole di test di approfondimento per indagare la presenza di una diversa coagulopatia congenita o difetto piastrinico [3].

Nel paziente pediatrico assume fondamentale importanza la storia familiare: le patologie dell'emostasi ad espressione lieve e moderata possono infatti manifestarsi clinicamente a qualsiasi età, ma essere comunque associate ad un maggior rischio di sanguinamento post-chirurgico [4]. Nel 2008 GR Licameli et al [5] hanno proposto un bleeding score da utilizzare in sede pre-operatoria per bambini in previsione di intervento di adenotonsillectomia, dimostrando come la positività del bleeding score sia associata ad un maggior rischio di emorragia post-chirurgica, dovuta a qualsiasi tipo di malattia emorragica.

Test laboratoristici di screening

Secondo le linee guida SISET [6], i test laboratoristici di screening raccomandati sono PT, aPTT e conta piastrinica.

Il rischio emorragico operatorio

Non tutte le coagulopatie sono associate ad aumentato rischio emorragico post-operatorio (i deficit di FXII, precallieina, chininogeno ad alto peso molecolare non sono associati ad aumentato rischio emorragico) ed alcuni deficit fattoriali sono evidenziati o da chirurgie particolarmente a rischio di complicanze emorragiche (adenotonsillectomia nella patologia di von Willebrand) o caratteristiche particolari di sanguinamento (emorragia ritardata nel deficit di F XIII o di α_2 antiplasmina). Per quanto concerne le alterazioni piastriniche, il rischio emorragico post-chirurgico correla con la conta piastrinica e risulta comunque presente nelle principali patologie con alterazione della funzionalità piastrinica [7].

Scopo del lavoro

Lo studio descritto si prefigge di valutare preliminarmente la fattibilità del protocollo proposto per l'identificazione dei pazienti con difetto dell'emostasi in sede pre-operatoria.

Materiali e metodi

A partire da febbraio 2011, sono stati valutati, per approfondimento diagnostico, 43 pazienti corrispondenti ai criteri di inclusione, di cui 39 pediatrici, di età compresa tra i 3 e i 17 anni, e 4 adulti di età compresa tra 18 e 47 anni. Per tutti i pazienti è stata applicata la raccolta dati proposta nel CRFs nel protocollo, suddiviso nelle seguenti sezioni:

- criteri di inclusione ed esclusione: sono inclusi pazienti di età compresa tra 3 e 75 anni, con indicazione a chirurgia elettiva; sono esclusi i pazienti con recente assunzione di farmaci ad attività antiaggregante o anticoagulante, pazienti oncologici in trattamento, donne gravide, pazienti con difetto dell'emostasi già noto;
- pre-ricovero, parte I e II: dati anagrafici, anamnesi farmacologica, anamnesi patologica remota;
- pre-ricovero, parte III: bleeding score per paziente adulto (Figura 1) e per paziente pediatrico (età <18 anni, Figura 2), dati relativi a PT, PTT, piastrine (I e II controllo). Il BS è considerato positivo se >3 nella donna o >2 nell'uomo e nel bambino se vi è una risposta positiva nella sezione di anamnesi familiare e/o almeno due nell'anamnesi personale;
- visita di approfondimento (flow chart diagnostica per difetti dell'emostasi): per pazienti con bleeding score positivo e/o esami laboratoristici di screening alterati; il criterio adottato per la diagnosi di coagulopatia è la presenza di deficit fattoriale inferiore al 40%;
- operazione chirurgica: valutata la presenza di complicanze emorragiche;
- post-operatorio: valutata la presenza di complicanze emorragiche;
- scheda farmaci: la terapia anti-emorragica con acido Tranexamico e/o con emoderivato del fattore carente, è stata impostata nei pazienti identificati come a rischio e sottoposti a chirurgia a rischio emorragico maggiore;
- chiusura dello studio.

Risultati

Le circostanze che hanno determinato la necessità di approfondimento diagnostico per coagulopatia od alterazione piastrinica sono ripartite come riportato in tabella 1; in nessuno dei pazienti è stata riscontrata un'alterazione della conta piastrinica. Il reperto più frequente è stato il riscontro di un PTT allungato: 38 casi su un totale di 43 pazienti. Nella maggioranza dei casi esso è isolatamente patologico.

Sul totale della popolazione considerata, è stata posta diagnosi di coagulopatia probabilmente congenita in 7 pazienti: 2 deficit di F XII, 2 deficit di FX, 1 deficit isolato di vWf, 1 deficit di vWf in associazione a deficit di FXII, 1 deficit di vWf in associazione a deficit di FIX. Tutti i pazienti sono affetti da forma lieve. In tali pazienti, il bleeding score è risultato negativo; in 6 l'unico reperto patologico è risultato essere l'allungamento del PTT; in 1 paziente è stato riscontrato il contemporaneo allungamento di PTT e PT (Tabella 2).

È stata posta indicazione a terapia pre-operatoria anti emorragica in 27 pazienti. In 25 casi è stata impostata solo terapia antifibrinolitica con acido Tranexamico, nei rimanenti 2 casi (pazienti con diagnosi di malattia di von Willebrand) alla terapia antifibrinolitica è stato aggiunto l'emoderivato del fattore carente.

Sono stati operati 19 dei pazienti in cui è stata impostata terapia anti emorragica pre-operatoria; dei 7 pazienti in cui è stata posta diagnosi di coagulopatia, 4 sono stati operati (Tabella 3).

Nei pazienti operati è stata effettuata la valutazione di sanguinamento post-operatorio entro le 24 h dall'operazione, e ad una distanza dall'operazione variabile da 10 a 30 giorni. Sul totale dei 30 pazienti operati nessuno è andato incontro ad emorragia nelle prime 24 h dall'intervento. Il controllo a distanza è stato reperito in 8 pazienti. Di questi nessuno è andato incontro ad emorragia.

Discussione

La valutazione del rischio emorragico in soggetti da sottoporre ad intervento chirurgico è stato oggetto di numerose rassegne, da cui sono state elaborate linee guida. Le principali a livello europeo sono state prodotte dalla SISET [6] e dal British Committee for Standards in Haematology [8].

In base alle considerazioni effettuate, l'accurata raccolta anamnestica, associata ad esecuzione dei test di screening facilmente eseguibili e di basso costo quali la conta piastrinica, PT e PTT, fornisce un valido criterio del rischio emorragico intra- e post-chirurgico. Tuttavia il livello di evidenza, e di conseguenza il grado di raccomandazione, rimane basso in quanto correlato essenzialmente al consenso degli esperti in assenza di studi retrospettivi e prospettici validi.

Anche nel bambino la raccolta accurata della storia emorragica familiare, associata a test emocoagulativi di screening, rimangono gli elementi più sensibili [5]. Nell'infanzia, la presenza di LA in condizioni flogistiche e trattamenti antibiotici interferenti nella funzionalità epatica ancora immatura [9], possono influenzare i valori di PT e PTT, senza essere associati a diatesi emorragica.

L'emorragia intra- e post-operatoria, può rappresentare complicanza a volte fatale o comunque con conseguenze invalidanti per presenza in sedi critiche, spesso con necessità di un secondo intervento chirurgico, di infusione di GR ed emoderivati e di terapia intensiva. L'intervento chirurgico nella prima infanzia, seguito da complicanze emorragiche, rappresenta spesso la prima manifestazione che conduce alla diagnosi di coagulopatia congenita. L'adenotonsillectomia, la circoncisione, gli interventi correttivi di neoformazione congenite costituiscono le circostanze più frequenti di sanguinamento in età pediatrica.

Lo scopo principale del protocollo da noi proposto è quello dell'identificazione dei disordini congeniti dell'emostasi in soggetti non noti per tale patologia, per fornire indicazione terapeutica per la prevenzione di eventi emorragici durante l'intervento e nel periodo post-chirurgico.

Il nostro criterio di selezione, limitatamente ai casi studiati, ha permesso di identificare la malattia di von Willebrand con una prevalenza di almeno 10 volte superiore a quella attesa nella popolazione generale.

Poiché la mucosa orofaringea è sede di aumentata attività fibrinolitica [10], è stata consigliata profilassi con acido Tranexamico in 25 pazienti, 19 dei quali sono stati operati. In 2 dei pazienti con deficit di vWf è stata eseguita profilassi con concentrato di FVIII plasma derivato ricco in vWf. I 2 pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica e negativi per deficit emocoagulativi, sono stati sottoposti a profilassi antitrombotica con eparina a bpm, senza complicanze emorragiche nel post-chirurgico. L'eparina a bpm viene utilizzata comunemente per la prevenzione del tromboembolismo venoso nella chirurgia ortopedica maggiore. M Vera-Llonch [11] ha riscontrato su una casistica di 23.500 soggetti, non selezionati per coagulopatia, una bassa incidenza di complicanze emorragiche (2,6%), sotto profilassi anticoagulante.

La compilazione della CRF durante l'intervento e nel post-chirurgico, comprende, in accordo con i criteri della letteratura, i parametri utili per la definizione di sanguinamento maggiore o minore, sostanzialmente basati sulla comparsa di anemizzazione e sulla necessità di emotrasfusioni [12].

La definizione del tipo di chirurgia maggiore o minore, adottata anche nel nostro protocollo, non è indicativa di rischio emorragico essendo esso dipendente dal tipo di intervento chirurgico [13], ed essendo maggiore, nell'ambito dei difetti ereditari dell'emostasi, per gli interventi sulle mucose.

Nei soggetti operati, abbiamo compilato la CRF fino a 24 ore dall'intervento per tutti i pazienti, mentre è risultato più problematico il recupero del controllo a distanza, trattandosi tutti di interventi non complicati, per cui i pazienti sono stati dimessi nel giro di 48 ore.

In conclusione, lo studio pilota ci ha permesso di identificare deficit di fattori emocoagulativi in base a test di screening, mentre non abbiamo riscontrato una corrispondenza tra BS patologico e alterazioni dell'emostasi. Tutti i pazienti identificati sono affetti da forme lievi e non hanno avuto complicanze emorragiche con opportuna profilassi antiemorragica.

I dati preliminari ottenuti indicano che il protocollo può essere idoneo nell'identificare un maggior numero di coagulopatie congenite con espressione lieve, rispetto alla prevalenza attesa per la popolazione normale. Inoltre, l'applicazione a tutti i pazienti inclusi, ci potrà fornire dati sull'incidenza dell'emorragia intra- e post-operatoria anche in quei pazienti in cui non è stata proposta profilassi anti-emorragica, in quanto considerati a basso rischio in base ai criteri del protocollo.

Tabelle e figure

Tabella 1. Alterazione dei test di screening in sede di pre-ricovero (Abbreviazioni: BS= bleeding score).

	Isolato patologico	In associazione a PTT allungato	In associazione ad allungamento PT	Totale
<i>BS positivo</i>	3	2	1	6
	Isolato patologico	In associazione ad allungamento di PT	In associazione a BS positivo	Totale
<i>PTT allungato</i>	33	3	2	38
	Isolato patologico	In associazione a PTT allungato	In associazione a BS positivo	Totale
<i>PT allungato</i>	1	3	1	5

Tabella 2. Alterazione dei test di screening e livello del fattore/i carente/i nei pazienti in cui è stata posta diagnosi di coagulopatia congenita.

Fattore Carente	Livello di Fattore carente (%)	Reperto Patologico
<i>F X</i>	40	PTT allungato
<i>F XII</i>	23.5	PTT allungato
<i>vWf Ricof; F IX</i>	<ul style="list-style-type: none"> • vWf Ricof 23.5 • F IX 35.7 	PTT allungato
<i>vWf Ricof</i>	30	PTT allungato
<i>F XII</i>	33.7	PTT allungato
<i>vWf Ricof. F XII</i>	<ul style="list-style-type: none"> • vWf Ricof 35.2 • F XII 34.2 	PTT allungato
<i>F X</i>	38.2	PTT e PT allungato

Tabella 3. Riassunto pazienti con coagulopatia ed operati.

Età	Intervento	Diagnosi	Terapia	Emorragia intra-operatoria	Emorragia a 24 h
4	Adenotonsillectomia	Deficit F X	Acido Tranexamico e vitamina K	NO	NO
6	Adenoidectomia	Deficit F XII	Nessuna	NO	NO
6	Tonsillectomia	Deficit vWf, FIX	Acido Tranexamico, concentrato di F VIII ricco in vWf	NO	NO
5	Adenoidectomia	Deficit vWf	Acido Tranexamico, concentrato di F VIII ricco in vWf	NO	NO

1. Sanguinamento cutaneo	
<input type="checkbox"/>	0 assente <i>oppure</i> ecchimosi \leq 1 cm
<input type="checkbox"/>	+1 ecchimosi spontanee > 1 cm
<input type="checkbox"/>	+2 ecchimosi che hanno richiesto visita medica
2. Sanguinamento da piccole ferite	
<input type="checkbox"/>	0 assente <i>oppure</i> di durata inferiore a 5 minuti
<input type="checkbox"/>	+1 di durata > 5 minuti
<input type="checkbox"/>	+2 tale da richiedere visita medica medica
<input type="checkbox"/>	+3 tale da richiedere emostasi chirurgica
<input type="checkbox"/>	+4 tale da richiedere trasfusione di emocomponenti
3. Epistassi	
<input type="checkbox"/>	0 assente <i>oppure</i> meno di 5 episodi/anno di durata < a 10 minuti
<input type="checkbox"/>	+1 piú di 5 episodi/anno <i>oppure</i> durata > 10 minuti
<input type="checkbox"/>	+2 tale da richiedere visita medica
<input type="checkbox"/>	+3 tale da richiedere tamponamento nasale o cauterizzazione
<input type="checkbox"/>	+4 tale da richiedere trasfusione di emocomponenti
4. Gengivorragia (sanguinamento, della durata di almeno 1 minuto, spontaneo o dopo spazzolamento dei denti che causa sputo francamente emorragico in assenza di patologia gengivale)	
<input type="checkbox"/>	0 assente
<input type="checkbox"/>	+1 presente ma saltuario
<input type="checkbox"/>	+2 tale da richiedere visita medica
<input type="checkbox"/>	+3 tale da richiedere terapia non trasfusionale
<input type="checkbox"/>	+4 tale da richiedere trasfusione di emocomponenti
5. Sanguinamento dal tratto gastrointestinale (melena, ematemesi o ematochezia di qualsiasi entità)	
<input type="checkbox"/>	0 mai
<input type="checkbox"/>	+1 osservato, ma riferibile ad emorroidi, ulcera peptica, ipertensione portale, angiodisplasia
<input type="checkbox"/>	+2 osservato in assenza di fattori predisponenti locali
<input type="checkbox"/>	+3 tale da richiedere emostasi chirurgica e/o trasfusioni di emocomponenti
6. Sanguinamento prolungato dopo estrazione dentale (sanguinamento che insorge dopo aver lasciato lo studio dentistico <i>oppure</i> che causa un ritardo nella dimissione del paziente dallo studio dentistico)	
<input type="checkbox"/>	-1 assente in 2 o piú estrazioni
<input type="checkbox"/>	0 nessuna estrazione <i>oppure</i> assente nell'unica estrazione effettuata
<input type="checkbox"/>	+1 presente in meno del 25% delle estrazioni effettuate
<input type="checkbox"/>	+2 presente in piú del 25% delle estrazioni effettuate
<input type="checkbox"/>	+3 tale da richiedere emostasi chirurgica
<input type="checkbox"/>	+4 tale da richiedere trasfusioni di emocomponenti
7. Sanguinamento prolungato dopo intervento chirurgico (ogni sanguinamento definito come anomalo dal medico <i>oppure</i> che abbia causato un ritardo nella dimissione <i>oppure</i> che abbia richiesto un qualsiasi trattamento)	
<input type="checkbox"/>	-1 assente in 2 o piú interventi
<input type="checkbox"/>	0 nessun intervento <i>oppure</i> assente nell'unico intervento effettuato
<input type="checkbox"/>	+1 presente in meno del 25% degli interventi effettuati
<input type="checkbox"/>	+2 presente in piú del 25% degli interventi effettuati
<input type="checkbox"/>	+3 tale da richiedere reintervento
<input type="checkbox"/>	+4 tale da richiedere trasfusioni di emocomponenti
8. Menorragia	
<input type="checkbox"/>	0 assente
<input type="checkbox"/>	+1 tale da non richiedere visita medica o che ha richiesto visita medica senza necessit� di terapia
<input type="checkbox"/>	+2 tale da richiedere l'uso di "pillola" o antifibrinolitici
<input type="checkbox"/>	+3 tale da richiedere terapia marziale <i>oppure</i> dilatazione e curettage
<input type="checkbox"/>	+4 tale da richiedere trasfusioni di emocomponenti <i>oppure</i> isterectomia
9. Sanguinamento post-partum (ogni sanguinamento definito come prolungato in maniera anomala dallo Specialista Ginecologo <i>oppure</i> che abbia causato un ritardo nella dimissione)	
<input type="checkbox"/>	-1 assente in 2 o piú parti
<input type="checkbox"/>	0 assente in 1 parto o pz. nullipara
<input type="checkbox"/>	+1 presente, nessun provvedimento per la cessazione dell'emorragia
<input type="checkbox"/>	+2 tale da richiedere terapia marziale <i>oppure</i> dilatazione e curettage <i>oppure</i> antifibrinolitici
<input type="checkbox"/>	+3 tale da richiedere trasfusione di emocomponenti
<input type="checkbox"/>	+4 tale da richiedere isterectomia
10. Ematoma muscolare	
<input type="checkbox"/>	0 mai
<input type="checkbox"/>	+1 post-traumatico
<input type="checkbox"/>	+2 post-traumatico o spontaneo tale da richiedere visita medica: nessuna terapia
<input type="checkbox"/>	+3 tale da richiedere terapia medica
<input type="checkbox"/>	+4 tale da richiedere intervento chirurgico <i>oppure</i> trasfusione di sangue
11. Ematrito	
<input type="checkbox"/>	0 mai
<input type="checkbox"/>	+1 post-traumatico
<input type="checkbox"/>	+2 post-traumatico o spontaneo tale da richiedere visita medica: nessuna terapia
<input type="checkbox"/>	+3 tale da richiedere terapia medica
<input type="checkbox"/>	+4 tale da richiedere intervento chirurgico <i>oppure</i> trasfusione di sangue
12. Sanguinamento a livello del sistema nervoso centrale	
<input type="checkbox"/>	0 mai
<input type="checkbox"/>	+3 sanguinamento subdurale
<input type="checkbox"/>	+4 sanguinamento intraparenchimale

Figura 1. Bleeding Score nel paziente adulto.

<p>1. Anamnesi familiare: effettuare esami di secondo livello in caso di risposta affermativa ad una o entrambe le domande</p> <p>Uno o più familiari consanguinei hanno avuto problemi emorragici dopo interventi chirurgici, estrazioni dentarie o dopo il parto?</p> <p>Uno o più familiari consanguinei sono affetti da difetti congeniti della coagulazione o da piastrinopenia/patia?</p> <p>2. Anamnesi personale: effettuare esami di secondo livello in caso di risposta affermativa a due o più domande</p> <p>Si è verificato sanguinamento definito dal medico curante come eccessivo dopo interventi chirurgici, circoncisione, suture o fratture?</p> <p>Si è verificato sanguinamento dopo la caduta del cordone ombelicale?</p> <p>Compaiono ecchimosi più frequentemente o di dimensioni maggiori rispetto ai compagni che svolgono la stessa attività fisica?</p> <p>Le ecchimosi interessano di solito più parti del corpo?</p> <p>Le ecchimosi hanno a volte diametro superiore a 5 cm?</p> <p>Nella sede di traumi modesti compaiono ematomi?</p> <p>Si verificano più di 5 episodi di epistassi spontanea/anno?</p> <p>Si verificano epistassi di durata maggiore di 10 minuti?</p> <p>Si verifica abitualmente sanguinamento (della durata di almeno 1 minuto) spontaneo o dopo spazzolamento dei denti con sputo francamente emorragico in assenza di patologia gengivale?</p>
--

Figura 2: Bleeding Score nel paziente pediatrico.

Bibliografia

1. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A. How to estimate bleeding risk in mild bleeding disorders. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007;5(suppl. 1):157-166.
2. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005;4:766-773.
3. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A et al. A. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005;3:2619-2626.
4. Zwack GC, Derkay CS. The utility of preoperative hemostatic assessment in adenotonsillectomy. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 1997;39:67-76.
5. Licameli GR, Jones DT, Santosuosso J et al. Use of a preoperative bleeding questionnaire in pediatric patients who undergo adenotonsillectomy. *Otolaryngology Head and Neck surgery* 2008;139:546-550.
6. Cosmi B, Alatri A, Cattaneo M et al. Assessment of the risk of bleeding in patients undergoing surgery or invasive procedures: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thrombosis Research* 2009;124:e6-e12.
7. Slichter SJ. Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. *Transfusion Medicine Review* 2004;18:153-167.
8. Chee YL, Crawford JC, Watson HG et al. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. British Committee for Standards in Haematology. *British Journal of Haematology* 2008;140:496-504.
9. Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2011;66(suppl. 7):1431-1436.
10. Shah SB, Lalwani AK, Koerper MA. Perioperative management of von Willebrand's disease in otolaryngologic surgery. *Laryngoscope* 1998;108:32-36.
11. Vera-Llonch M, Hagiwara M, Oster G. Clinical and economic consequences of bleeding following major orthopedic surgery. *Thrombosis Research* 2006;117:569-577.
12. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D et al. W. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2010;8:202-204.
13. Eisenberg JM, Clarke JR, Sussman SA. Prothrombin and partial thromboplastin times as preoperative screening tests. *Archives of Surgery* 1982;117:8-51.