

Fluidoterapia: quali e quanti fluidi somministrare



La fluidoterapia è una componente fondamentale della pratica clinica che influisce sulla sopravvivenza e sulla morbidità dei nostri pazienti. Nonostante il principio di base, che consiste nel somministrare boli di fluidi in vena, sia rimasto sommariamente invariato nei secoli, la tipologia di fluidi a nostra disposizione e le conoscenze dei loro effetti sull'organismo nelle diverse affezioni patologiche, sono continuamente implementati dalla ricerca. Basandosi sulla letteratura presente in medicina umana e veterinaria, la presente revisione descriverà le proprietà e gli effetti collaterali delle principali tipologie di fluidi utilizzati, e fornirà le indicazioni per il loro impiego.



Barbara Bruno,
Med Vet, Phd



Antonio Borrelli*,
Med Vet, Phd, MS

INTRODUZIONE

La prima descrizione dell'utilizzo di fluidi endovenosi nell'uomo è attribuita al Dr. Thomas Latta, durante l'epidemia di colera nella Londra degli inizi del 1830. Il Dr. Latta descrisse di aver inserito un tubicino nella vena basilica e di aver "iniettato oncia dopo oncia il fluido, osservando attentamente la paziente" ormai moribonda. Il polso ricomparve poco dopo e a seguito dell'infusione di circa 3 litri "la paziente asseriva a gran voce di essere libera da ogni malessere".¹ Nonostante siano passati quasi 200 anni, somministrare piccoli boli, monitorando di volta in volta la risposta del paziente è ancora il metodo più utilizzato per la rianimazione cardiovascolare. Come per tutti gli altri farmaci, la decisione di quale soluzione infusionale utilizzare deve essere il risultato di un'attenta valutazione dei pro e dei contro, da eseguire ogni volta in base al paziente che dobbiamo gestire, con-

siderando il problema acuto ma anche le patologie pregresse.

In questa revisione verrà spiegato il motivo per cui viene somministrata una fluidoterapia, e verranno descritte le proprietà e gli effetti collaterali delle principali tipologie di prodotti utilizzati, fornendo anche le indicazioni per il loro impiego.

SOLUZIONI DI CRISTALLOIDI

I cristalloidi sono costituiti da soluzioni di piccole molecole (peso molecolare < 1 Dalton) diluite in acqua, capaci di attraversare facilmente la barriera capillare endoteliale, fino a raggiungere l'equilibrio con il comparto extracellulare. Sono definite soluzioni tamponate quando contengono delle molecole che, convertite a bicarbonato, contribuiscono a equilibrare il pH ematico verso la normalità (pH 7,4) e possono essere definite bilanciate quando contengono altri soluti oltre al Na^+ e al Cl^- (es. K^+ , Mg^+ , Ca^{++}) che le rendono più simili alla composizione del plasma.² In funzione della tonicità sono infine distinte in isotoniche, ipotoniche ed ipertoniche. La tonicità è determinata dagli osmoli effettivi in grado di determinare un gradiente osmotico, cioè quelli ioni o molecole contenute

Ormai da molti anni la rianimazione cardiovascolare di un paziente consiste di base nel somministrare boli di fluidi per via endovenosa.

Dipartimento di Scienze Veterinarie - Università degli Studi di Torino - Largo P. Braccini, 2-4 - 10095 Grugliasco (TO) - Italia

¹ Ricercatore del Dipartimento di Scienze Veterinarie - Università degli Studi di Torino - Largo P. Braccini, 2-4 - 10095 Grugliasco (TO) - Italia

*Corresponding Author (antonio.borrelli@unito.it)

Ricevuto: 31/08/2017 - Accettato: 25/10/2017

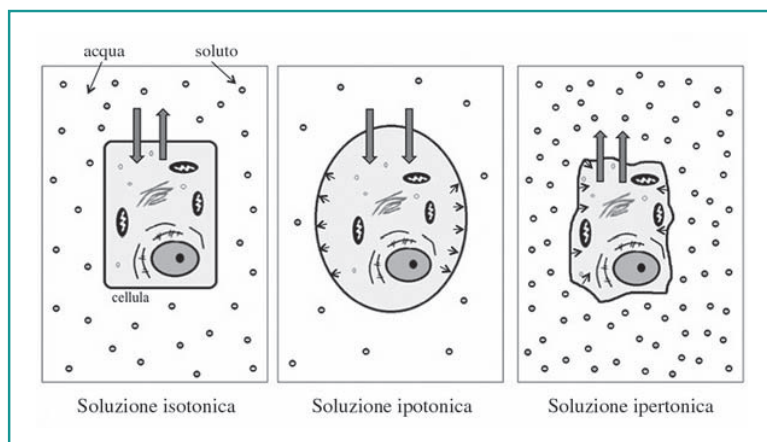


Figura 1 - Effetti della tonicità sulla cellula.

nella soluzione che non permeano la barriera cellulare (Fig. 1). I cristalloidi in base alle loro caratteristiche trovano largo impiego nel correggere condizioni cliniche associate a disidratazione, perdita di acqua libera (disidratazione intracellulare), shock ipovolemico, disturbi elettrolitici e alterazioni dell'equilibrio acido-base.

La somministrazione dei fluidi cristalloidi è fondamentale nella gestione del paziente critico per correggere la disidratazione, apportare i fabbisogni giornalieri di mantenimento, correggere eventuali squilibri elettrolitici e rimpiazzare le perdite continue attraverso diuresi, vomito e diarrea.

Il cristalloide più conosciuto è la soluzione fisiologica (0,9% NaCl) descritta per la prima volta da Jakob Hamburger nel 1890 che, sebbene definita "fisiologica", possiede due importanti caratteristiche che la allontanano da questo concetto: l'elevato contenuto di Cl^- e una bassa differenza di ioni forti (strong-ion difference, SID).² Secondo l'approccio quantitativo di Stewart, il pH è in

parte determinato dalla SID, che rappresenta la somma di tutti i cationi forti (sodio, potassio, magnesio) meno la somma di tutti gli anioni forti (cloro e lattati) presenti nella soluzione. L'infusione di NaCl ha un'azione acidificante ($\text{SID}=0$) inducendo nel plasma ($\text{SID}=40$) una diminuzione della SID, oltre a promuovere l'escrezione di bicarbonati attraverso i tubuli renali.

CRISTALLOIDI BILANCIATI E/O TAMPONATI

Nel 1880 Sydney Ringer condusse i primi esperimenti per valutare il potenziale effetto positivo sulla con-

trattilità cardiaca di alcuni elementi minerali aggiunti alla soluzione di NaCl. Una successiva modifica venne poco dopo apportata da Alexis Hartmann, il quale aggiunse del lattato di sodio come tampone, allo scopo di contrastare l'acidosi metabolica presente in pazienti pediatrici disidratati. A differenza della fisiologica, le soluzioni tamponate contengono degli anioni (es. acetato, lattato, maleato, gluconato) che agiscono fisiologicamente come tamponi generando bicarbonato. I differenti tamponi presenti in queste soluzioni ne influenzano l'utilizzo: l'acetato di sodio è rapidamente metabolizzato da quasi tutti i tessuti, mentre il lattato necessita un metabolismo primariamente epatico (Tabella 1).³ Negli animali con insufficienza epatica o neoplasia (es. linfoma), a seguito dell'infusione di Ringer Lattato è possibile riscontrare un aumento dei livelli ematici di questo anione, e sarebbe opportuno in questi animali non utilizzare fluidi contenenti lattato, anche se non sono ancora chiare le conseguenze cliniche.⁴⁻⁶ Nei pazienti umani affetti e non da diabete, il metabolismo dell'acetato non condiziona i livelli di glucosio o insulina, mentre il lattato somministrato, trasformato in glucosio attraverso la glu-

Tabella 1 - Composizione dei principali cristalloidi

Fluido	Osmolalità mOsm/l	Tampone mEq/l	Na^+ mEq/l	Cl^- mEq/l	K^+ mEq/l	Ca^{++} mEq/l	Mg^{++} mEq/l	Glucosio gr/dl
Ringer Lattato	272	Lattato 28	130	109	4	3	0	0
NaCl	308	0	154	154	0	0	0	0
Glucosata 5%	252	0	0	0	0	0	0	50
Iperonica 7%	2400	0	1283	1283	0	0	0	0
Normosol-R	296	Acetato 27	140	98	5	0	3	0
		Gluconato 23						
Plasmalyte-A	296	Acetato 27	140	98	5	0	3	0
		Gluconato 23						

coneogenesi, è in grado di provocare iperglicemia.⁷ Nonostante le evidenze sull'efficacia dell'acetato nel migliorare i valori di pH e bicarbonato nei pazienti affetti da acidosi, studi condotti nel cane indicano una possibile associazione di questo anione con depressione miocardica e riduzione della pressione sistemica.^{8,9} Questi effetti negativi sono evidenti nell'uomo sottoposto a terapia con grandi volumi infusionali come in corso di dialisi renale, durante la quale, nonostante la limitata quantità di acetato presente nei liquidi dialitici (35 mmol/l), si possono raggiungere concentrazioni plasmatiche di acetato superiori di 10-40 volte quelle fisiologiche (50-100 mmol/l), con possibile comparsa di fenomeni di instabilità emodinamica, vasodilatazione ed

L'acqua totale corporea (TBW) è distribuita nel compartimento intracellulare ed extracellulare. Il primo ne contiene la maggior quantità (66%).

azione inotropica negativa.¹⁰

Altre importanti differenze nelle soluzioni tamponate/bilanciate, oltre al tipo di tampone, risiedono nella presenza e/o concentrazione di differenti cationi. La soluzione di Hartmann e il Ringer Lattato contengono da 2 a 3 mmol/l di calcio, che le rende incompatibili con la somministrazione di sangue ed emocomponenti, o con altri prodotti come il ceftriaxone.¹¹

Un altro aspetto molto importante, dibattuto soprattutto in quest'ultimo decennio, riguarda l'ipercloremia secondaria all'infusione di NaCl con i relativi effetti avversi sulla funzionalità renale e l'outcome dei pazienti. Sembra, infatti, che l'ipercloremia fosse responsabile della riduzione del flusso renale arterioso e della ridotta perfusione della corticale renale, con conseguente insufficienza renale acuta.¹² Uno studio sperimentale, dopo aver indotto la sepsi in 60 ratti, ha confrontato l'infusione di Plasma-Lyte 148 con NaCl (10 ml/kg per 1 ora, seguiti da 5 ml/kg per 3 ore); i soggetti che avevano ricevuto NaCl presentavano lesioni istopatologiche e valori dei biomarker renali significativamente alterati.¹³ Nel 2015 uno studio prospettico multicentrico "SPLIT trial" ha confrontato l'utilizzo routinario di NaCl e Plasma-Lyte in servizi di terapia intensiva; nei 2262 pazienti arruolati con diagnosi e quadri clinici simili, non è emersa nessuna differenza in termini di AKI o di ricorso a terapia dialitica.¹⁴

SOLUZIONI ISOTONICHE, IPOTONICHE E IPERTONICHE

La tonicità delle soluzioni cristalloidi è riferita rispetto a quella plasmatica, che normalmente è di 290-310 mOsm/l nel cane e 311-322 mOsm nel gatto, e la loro

permanenza all'interno dei vasi dipende dalla legge di Starling e dalla normale distribuzione dei liquidi corporei totali. Quando somministriamo una soluzione cristalloide isotonica, dopo circa 30 min, il 75% di questa è ridistribuita nello spazio interstiziale e solo il 25% rimane all'interno dei vasi.¹⁵

Nelle soluzioni isotoniche, che hanno valori di tonicità compresi fra 270 e 310 mOsm/l, è principalmente la concentrazione dello ione Na a determinarne la tonicità che, essendo molto simile a quella del compartimento extracellulare, rende tali soluzioni ideali per gestire la disidratazione (fase di rimpiazzo) o per ripristinare rapidamente il volume vascolare circolante (fase di rianimazione). Alcuni tipi di soluzioni isotoniche sono il Ringer Lattato, la soluzione fisiologica (NaCl), il Plasma-Lyte A e il Normosol-R (le ultime due non disponibili in Italia). L'acidosi iperclorêmica conseguente alla somministrazione di grandi volumi NaCl, rende tale soluzione ideale per gestire i pazienti con ostruzione pilorica, il cui disturbo acido-base è l'alcalosi metabolica ipoclorêmica.

Per questo motivo la fisiologica rappresenta una buona scelta per correggere questo squilibrio metabolico, consentendo al contempo di reintegrare le perdite di cloro avvenute con vomito. L'effetto acidificante del NaCl, trova anche indicazione in altre rare condizioni cliniche associate ad alcalosi metabolica, come ad esempio: la somministrazione di furosemide (diminuzione del volume circolante e aumento dell'escrezione degli acidi), le ostruzioni gastrointestinali secondarie a corpi estranei, l'ipokaliemia con normale volume circolante (l'ipokaliemia promuove l'escrezione di acidi ed il riassorbimento di bicarbonato); alcalosi iatrogena, secondaria ad un eccesso di bicarbonati somministrati. Le soluzioni isotoniche utilizzate nella fase di rianimazione (infusione rapida di grandi volumi) devono essere usate con cautela se sono presenti alcune comorbilità, come un'aumentata permeabilità vascolare, un ridotto drenaggio linfatico, pa-

I fluidi più utilizzati nella terapia giornaliera del paziente critico sono costituiti da cristalloidi isotonici, ipotonici e soluzioni prive di elettroliti (free water solution). La scelta del tipo e della velocità d'infusione, sono determinate dalle specifiche condizioni cliniche dell'animale.

tologie polmonari/cardiache e grave anemia.¹⁶

Le soluzioni di mantenimento sono somministrate allo scopo di sopperire al fabbisogno giornaliero di liquidi necessari per compiere le funzioni metaboliche oltre alle perdite sensibili (feci, urina) e non (saliva, sudore, vie respiratorie) di acqua. Tale fabbisogno può essere calcolato con precisione con la seguente formula: $70 \times \text{peso}$

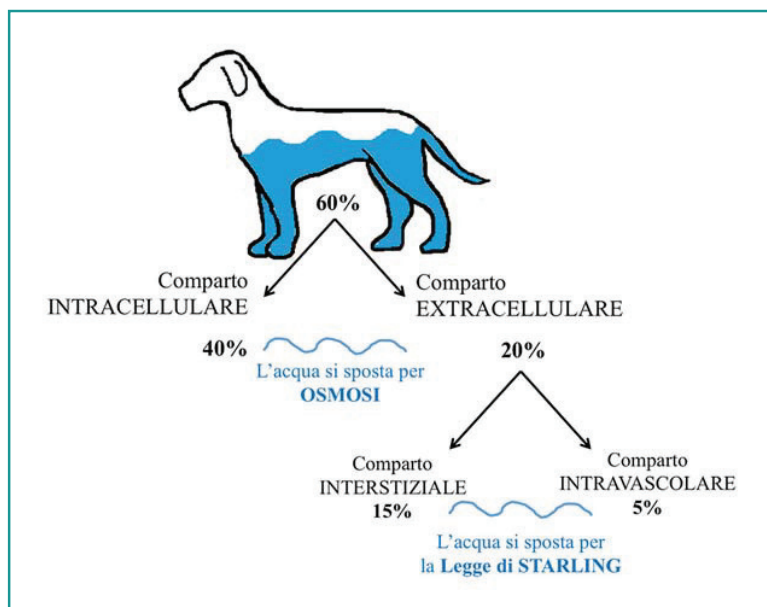


Figura 2 - Rappresentazione schematica del contenuto corporeo di acqua totale (TBW).

corporeo $(\text{kg})^{0,75 \cdot 17}$.

Idealmente questi fluidi rispetto alle soluzioni di rimpiazzo dovrebbero contenere una bassa concentrazione di Na e Cl (Plasmalyte-M, Normosol-M) e un'elevata concentrazione di K, e si possono anche ottenere diluendo al 50% il Ringer Lattato o NaCl, con soluzione iniettabile, prevedendo un'integrazione di K⁺.

Una soluzione ipotonica diluisce la tonicità dei fluidi extracellulari e genera un gradiente osmotico che "spinge" l'acqua libera (senza soluti) all'interno della cellula, riducendo il volume di fluidi all'interno del comparto extracellulare (intravascolare + interstiziale). Se confrontate con i fluidi extracellulari e il plasma, queste soluzioni possiedono un'osmolarità inferiore (154 mOsm/l nel caso della fisiologica allo 0,45%), tranne la soluzione glucosata al 5%, che pur essendo iso-osmotica manifesta effetti ipotonici dopo il rapido metabolismo del glucosio. Infatti, una volta metabolizzato quest'ultimo, all'interno dei vasi residuerà solo acqua libera (0 mOsm/l) che, sulla base della normale TBW (Fig. 2), si sposta prima nel compartimento interstiziale e quindi in quello intracellulare.¹⁸ I fluidi ipotonici sono controindicati nella fase rianimativa o in quella di rimpiazzo, ma utili nei pazienti ipernatriemici come in caso di: perdita di acqua in eccesso rispetto ai soluti [es. in caso di polipnea, inadeguato apporto idrico (incapacità di bere, impossibilità di accesso all'acqua), diuresi osmotica (diabete mellito), somministrazione di diuretici, condizioni cliniche associate a iperaldosternismo e ritenzione di Na⁺ (insufficienza cardiaca congestizia ed epatica)]. Quando la concentrazione di sodio è superiore a 170 mEq/l è spes-

so possibile osservare segni neurologici, e l'ipernatriemia deve essere risolta somministrando una soluzione ipotonica in modo da modificare il contenuto di Na non più velocemente di 0,5-1 mEq/l/h, avendo cura di evitare rapidi cambiamenti osmotici che possono determinare una demielinizzazione osmotica.

Le soluzioni ipertoniche (NaCl 5%, 1712 mOsm/l; NaCl 7,5%, 2567 mOsm/l) espandono rapidamente il volume intravascolare richiamando i liquidi dallo spazio interstiziale, nel quale residuerà a sua volta un relativo aumento della tonicità; il deficit interstiziale e cellulare di liquidi, verrà successivamente corretto attraverso la somministrazione di un fluido isototonico. Il supporto al volume intravascolare ottenuto somministrando del

Le potenziali complicanze della fluidoterapia comprendono l'edema polmonare e sottocutaneo, squilibri elettrolitici, riattivazione di emorragie.

fluido ipertonico è intenso ma di breve durata (20 min) e quindi, per prolungarne l'effetto, è indicato associare la somministrazione di una soluzione colloidale. Le soluzioni ipertoniche possiedono anche un lieve effetto inotropo positivo, inducono una minima vasodilatazione polmonare e sistemica e hanno un'azione immunomodulatrice positiva.¹⁹⁻²⁴ Anche in caso d'ipertensione intracranica (es. conseguente a trauma cranico) è indicato somministrare una soluzione ipertonica al 7,5% (4-7 mL/kg cane; 2-4 mL/kg gatto).²⁵⁻²⁷ La velocità di somministrazione di queste soluzioni non deve essere superiore a 1/ml/kg/min, onde evitare la comparsa d'ipotensione e bradicardia.²⁸ È importante evitare la somministrazione di queste soluzioni nei pazienti che non tollerano il repentino aumento della volemia (es. insufficienza cardiaca e polmonare, emorragia in atto) e nei pazienti disidratati (Tabella 2).

SOLUZIONI COLLOIDALI

Le soluzioni colloidali contengono macromolecole dal potere oncotico e sono suddivise in colloidali di sintesi (es. amido idrossietilico, gelatine e destrani) e colloidali naturali (es. plasma, sangue intero, ossiemoglobina).

COLLOIDI DI SINTESI

Nei colloidali di sintesi le macromolecole sono sospese in cristalloidi isotonici, in percentuale variabile (es. 6%-

Tabella 2 - Indicazioni terapeutiche principali

Fluido	Indicazione	Commento
Ringer Lattato	Rimpiazzo volume extracellulare/shock	<ul style="list-style-type: none"> – Rapida redistribuzione nello spazio extracellulare – Usare con cautela in presenza di bassa pressione oncotica e aumentata permeabilità vascolare; aumentato rischio di edema polmonare e interstiziale
NaCl	Alcalosi metabolica ipocloremia/shock	<ul style="list-style-type: none"> – Rapida redistribuzione nello spazio extracellulare – Usare con cautela in presenza di bassa pressione oncotica e aumentata permeabilità vascolare; aumentato rischio di edema polmonare e interstiziale
Iperonica 7%	Shock/ipertensione intracranica	<ul style="list-style-type: none"> – Gestione dello shock in cani di taglia gigante – Controindicata in pazienti disidratati – Usare con cautela nell'iponatriemia cronica, monitorando con attenzione il sodio
Glucosata 5%	Rimpiazzo deficit di acqua povera di soluti (free water)	
Normosol-R	Rimpiazzo volume extracellulare/shock	<ul style="list-style-type: none"> – Gestione dello shock in cani di taglia gigante – Controindicata in pazienti disidratati – Usare con cautela nell'iponatriemia cronica, monitorando con attenzione il sodio
Plasmalyte-A	Rimpiazzo volume extracellulare/shock	<ul style="list-style-type: none"> – Gestione dello shock in cani di taglia gigante – Controindicata in pazienti disidratati – Usare con cautela nell'iponatriemia cronica, monitorando con attenzione il sodio

10%).²⁹ Una molecola a elevato peso molecolare non attraversa liberamente la membrana cellulare, esercitando così su quest'ultima una forza, definita pressione oncotica. Tale forza non dipende dalla dimensione delle molecole presenti nel solvente, bensì dal loro numero.³⁰ In virtù del peso molecolare, e un glicocalice integro, i colloidi permangono più tempo nel comparto vascolare rispetto ai cristalloidi, ove trattengono i liquidi (Fig. 4).

Tra i colloidi di sintesi si annoverano i destrani, le gelatine e gli amidi idrossietilici (HES). I destrani, primi colloidi introdotti in medicina agli inizi degli anni quaranta, sono composti da macromolecole di un polisaccaride. Hanno un basso costo di produzione, ma a causa dei loro effetti collaterali sono stati ritirati dal mercato in molti paesi.³¹ Le gelatine derivano dalla degradazione del collagene bovino, ma vista la frequenza di reazioni anafilattiche il loro utilizzo è diminuito drasticamente.³¹ I prodotti maggiormente impiegati sono quelli a base di amido derivato dalla patata o dal mais, chiamati amidi idrossietilici, nei quali il nome richiama il numero di idrossilazioni (MS) presenti nella molecola di glucosio: heta-starch (MS 0,7), pentastarch (MS 0,5), tetrastarch (MS 0,3).^{32,33} Gli amidi idrossietilici sono distinti in base alle caratteristiche fisico-chimiche che ne determinano la farmacocinetica, come il peso molecolare, il grado di sostituzione del gruppo idrossilico e il rapporto C2:C6 (posizione in cui è avvenuta la sostituzione).^{32,34,35} I prodotti di terza generazione (es. tetrastarch 130/0,4) con basso peso molecolare, grado di sostituzione, e rapporto

C2/C6, hanno minor persistenza nel comparto intravascolare, si accumulano meno nei tessuti, e sembrano dotati di minori effetti collaterali rispetto agli HES di prima e seconda generazione (Fig. 3).³²

Gli HES inducono un aumento del volume intravascolare fino a 1,4-1,5 volte la dose somministrata (rispetto ai cristalloidi), riducendo i volumi d'infusione.³⁶ L'espansione volumetrica deriva dal richiamo di liquidi esercitato dal col-

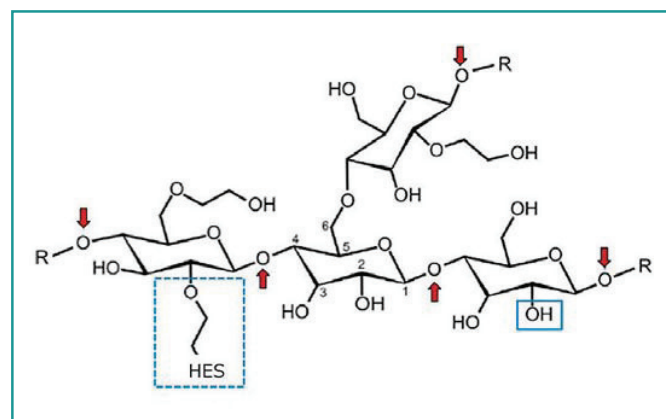


Figura 3 - Esempio della struttura di una molecola di amido idrossietilico (HES). Le frecce indicano i siti in cui potrebbe avvenire l'idrossilazione sierica da parte dell' α -amilasi. I numeri indicano la posizione dell'atomo di carbonio sull'anello del glucosio; normalmente C2 e C6 sono le posizioni idrossilate (aggiunta di $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ al posto di $-\text{H}$). Il quadrato a linea tratteggiata indica una sostituzione in posizione C2, mentre quello a linea continua un normale sito non sostituito. La sostituzione interferisce con l'idrolisi e rallenta la degradazione della molecola.

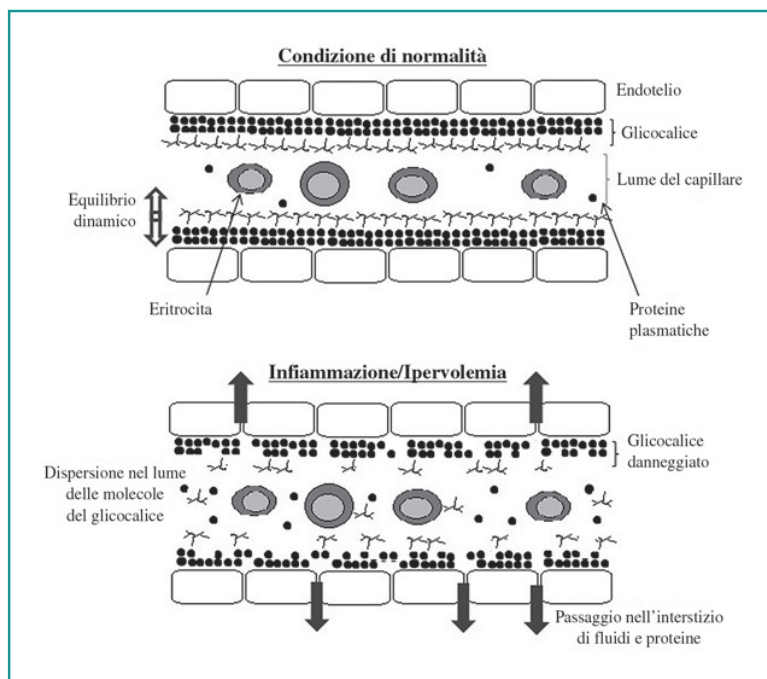


Figura 4 - Rappresentazione schematica del glicocalice.

Il glicocalice è composto da glicoproteine e proteoglicani, e ricopre la superficie endoluminare dei vasi, separando il plasma e gli eritrociti dall'endotelio. Al suo interno sono contenute alcune proteine che costituiscono la parte non circolante delle proteine plasmatiche. Il glicocalice è fondamentale nella regolazione di importanti funzioni quali la coagulazione, la permeabilità vascolare e la regolazione del microcircolo.⁸⁷

loide nei confronti della quota di plasma non circolante, intrappolato al di sotto del glicocalice, e in equilibrio dinamico con la parte circolante.³⁷ La revisione della legge di Starling, chiarisce che il recupero dei liquidi dall'interstizio avviene attraverso il drenaggio del sistema linfatico.³⁸ In presenza però di alterazioni del glicocalice, le macromolecole attraversano la membrana semipermeabile dei vasi permeando l'interstizio, perdendo la loro capacità di espandere il volume intravascolare (Figura 4).^{37,39}

Le soluzioni colloidali contribuiscono ad espandere il volume intravascolare e apportano un supporto alla pressione oncotica.

Numerosi studi hanno confrontato l'efficacia di cristalloidi e colloidali nell'espandere il volume plasmatico, nel tentativo di individuare il prodotto migliore per la rianimazione cardiovascolare. I risultati ottenuti sono spesso contrastanti e possono essere spiegati anche alla luce del ruolo svolto dal glicocalice. In soggetti sani e normovolemici, la somministrazione di colloidali può determinare ipervolemia con rilascio del peptide natriuretico atriale, e attivazione di metalloproteinasi che lesionano il glicocalice.^{40,41} Studi condotti in pazienti critici affetti anche da SIRS o sepsi (con possibile danno al glico-

calice) non hanno evidenziato benefici significativi nella stabilizzazione emodinamica con colloidali rispetto ai cristalloidi.³⁴ Invece l'utilizzo di una soluzione colloidale in pazienti ipovolemici con glicocalice integro comporta un maggiore incremento del volume intravascolare rispetto ai cristalloidi.^{40,41}

Nell'uomo, riguardo alla dose e alla durata della terapia con HES, sono stati documentati effetti collaterali in grado di incidere sull'outcome a lungo termine.^{29,31,34} I più importanti effetti avversi riguardano le alterazioni dell'emostasi e il danno renale acuto (AKI). Gli HES possono causare ipocoagulabilità dose dipendente con sanguinamento nel post-operatorio, e un maggiore ricorso all'utilizzo di emocomponenti.⁴²⁻⁴⁴ L'interferenza del colloide sull'emostasi, oltre all'effetto diluizionale, riguarda l'alterazione/diminuzione del complesso fattore VIII/von Willebrand, la disfunzione acquisita di fibrinogeno e l'alterazione dell'aggregazione piastrinica.^{45,46} Per quanto riguarda gli ef-

fetti collaterali a carico del rene, numerose metanalisi hanno evidenziato un aumento dell'incidenza di AKI e del ricorso alla terapia dialitica nei pazienti umani.⁴⁴ A seguito di questi e altri studi gli HES furono ritirati dal mercato Europeo nel 2013 e successivamente reintrodotti nel 2014 con alcune limitazioni di utilizzo. Le attuali raccomandazioni dell'Agenzia Europea per i Medicinali prevedono nell'uomo l'utilizzo di HES, in caso di ipovolemia da perdita di sangue, per un periodo continuativo non superiore alle 24h, limitandone l'utilizzo nei pazienti affetti da sepsi e/o ustioni.⁴⁸

Attualmente non ci sono evidenze scientifiche relative alla presenza di questi effetti collaterali nel cane e nel gatto, ma sono disponibili recenti ricerche. Studi condotti *in vivo* e *in vitro* hanno evidenziato la presenza di ipocoagulabilità, il cui reale impatto clinico è ancora di difficile interpretazione, in assenza di una chiara correlazione con segni clinici di sanguinamento.⁵²⁻⁵⁸ Sfortunatamente la maggior parte della popolazione oggetto di questi studi è rappresentata da soggetti sani, che potrebbero non rispecchiare le reali alterazioni conseguenti alla somministrazione di HES in pazienti canini critici. È comunque opportuno non superare le dosi raccomandate e valutare attentamente i soggetti cui somministrare gli HES, escludendo quelli con anamnesi positiva per sanguinamenti o con alterazioni dei parametri della coagulazione.

Tabella 3 - Dosi suggerite per l'utilizzo degli amidi idrossietilici^{29,31,77}

Indicazioni	Dosaggio	Considerazioni
Shock ipovolemico	Dose tipica per il bolo: 2-5 ml/kg EV in 10-30 minuti Dose totale: 10-20 ml/ nel cane 5-10 ml/kg/die nel gatto	Per sostenere l'espansione del volume intravascolare. Aumento del rischio di disturbi della coagulazione a dosaggi elevati. Potrebbero causare o esacerbare pre-esistenti danni renali.
Diminuzione della pressione oncotica	Infusione costante di 1-2 ml/kg/die (preceduta o meno da un bolo)	Non sono presenti evidenze scientifiche relative a questa modalità di somministrazione

Tre recenti studi retrospettivi hanno valutato l'associazione tra infusione di colloidali e lesioni renali nel cane. Due di questi non hanno riscontrato un aumento dell'incidenza di AKI nei cani trattati con colloidali (HES 6% 130/0,4) rispetto alla somministrazione di cristalloidi, mentre il terzo studio, nel quale è stato utilizzato un HES 250/0,5 al 10% (grado di sostituzione più elevato e maggiore concentrazione), ha riportato un aumentato rischio di morte o di AKI.⁵⁹⁻⁶¹ Un unico studio ha valutato nei gatti l'associazione tra l'aumento della concentrazione di creatinina sierica e la somministrazione di colloidali, i cui risultati non hanno evidenziato differenze tra HES 130/0,4 e cristalloidi.⁵⁹ Nonostante siano necessarie ulteriori indagini, è prudente monitorare attentamente i pazienti a cui viene somministrato un HES, soprattutto in presenza di concomitanti malattie renali o aumentato rischio di AKI.

Nell'uomo sono stati segnalati alcuni importanti effetti collaterali a seguito della somministrazione di HES, tra i quali danno renale acuto e coagulopatie.

In medicina veterinaria, le indicazioni principali per l'utilizzo dei colloidali sono l'ipovolemia e/o condizioni di ipo-proteinemia (Tabella 3). Le dosi indicate nel cane e nel gatto sono estrapolate dalla medicina umana, mentre le indicazioni relative alla somministrazione in infusione costante sono una prerogativa veterinaria. La reale efficacia dei colloidali nel supportare o aumentare la COP è scarsamente documentata, mentre non vi sono dati relativi l'efficacia terapeutica degli HES somministrati in infusione costante.^{29,31} La letteratura relativa all'utilizzo degli HES nei cani ipoalbuminemici è poco recente, oltre a contemplare l'utilizzo di HES di vecchia generazione, con dosi molto variabili ($30,69 \pm 14,21$ ml/kg o dose media di 18,1 ml/kg).^{62,63} In questi studi la COP aumenta dopo la somministrazione in bolo, ma tale aumento non è dose dipendente e l'effetto risulta inferiore alle 12 ore.^{62,63} Bisogna avere alcuni accorgimenti quando si monitora un paziente in terapia con HES, considerando che le macromolecole influiscono sulla lettura delle proteine to-

tali eseguita tramite il refrattometro ($HES \approx 4,5$ g/dl).⁶⁴ Dato che le molecole dell'HES vengono escrete con le urine anche il peso specifico urinario ne risulta alterato, con letture pari o superiori a 1070 nei cani trattati con un bolo di HES (a distanza di 2 ore da un bolo di 20 ml/kg di hetastarch 6%).⁶⁵ Infine, alcuni autori raccomandano di ridurre la quantità di cristalloidi somministrata di circa il 40-60% quando si associa un bolo di colloidali, a causa della maggiore permanenza dei fluidi nel comparto intravascolare.¹⁷

COLLOIDI NATURALI

I colloidali naturali sono rappresentati dagli emocomponenti (es. plasma) e dagli emoderivati (es. albumina, ossiemoglobina). I prodotti più utilizzati per la loro attività di espansione plasmatica e l'azione oncotica sono a base di albumina umana e plasma (Tabella 4).

Le attività svolte dall'albumina nell'organismo sono molteplici: contribuisce a determinare la COP plasmatica (circa per l'80%), trasporta farmaci, ormoni ed elettroliti come il Ca^{2+} e interviene nell'equilibrio acido base.^{66,67}

Lo scopo dei prodotti a base di albumina è fornire queste proteine a pazienti affetti da patologie proteino-disperdenti o con sintomi come edemi periferici o versamenti.^{39,68} Attualmente in commercio sono presenti albumine liofilizzate canine (Animal Blood Resources International), ma il prodotto maggiormente utilizzato è ancora rappresentato dalle albumine sieriche umane (concentrate al 5 e 25%). Essendo proteine eterologhe, nel cane sono riportate numerose reazioni avverse su base immunitaria a seguito della loro somministrazione, al-

I prodotti a base di albumine maggiormente reperibili sono quelli umani e, date le gravi reazioni avverse riportate nel cane, è importante selezionare accuratamente i pazienti canini che possono beneficiarne.

cune delle quali anche mortali.⁶⁹⁻⁷¹ È consigliato monitorare i pazienti fino a 2 settimane dalla somministrazione di questo prodotto, perché oltre alle reazioni di ipersensibilità che si possono manifestare durante l'infusione,

Tabella 4 - Dose e utilizzo degli emocomponenti^{77,86}

	Indicazioni	Conservazione	Dosaggio	Cosa apportano
Sangue intero fresco	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia con ipovolemia • Sanguinamenti dovuti a piastrinopenia • Coagulopatie (es. DIC, intossicazione da rodenticidi) 	< 8 ore (2-24°C)	4-10 ml/kg/h	<ul style="list-style-type: none"> - eritrociti - piastrine - proteine - fattori della coagulazione
Sangue intero refrigerato	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia con ipovolemia • Coagulopatie (es. DIC, intossicazione da rodenticidi) 	< 24 ore (4°C)	4-10 ml/kg/h	<ul style="list-style-type: none"> - eritrociti - proteine - fattori della coagulazione
	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia con ipovolemia 	28 giorni (4°C)	4-10 ml/kg/h	<ul style="list-style-type: none"> - eritrociti - proteine
Emazie concentrate	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia senza ipovolemia 	28 giorni (4°C)	4-10 ml/kg/h	<ul style="list-style-type: none"> - eritrociti
Plasma fresco congelato	<ul style="list-style-type: none"> • Coagulopatie (es. DIC, intossicazione da rodenticidi) • Pancreatite (α-macroglobuline) 	1 anno (-20/-40°C)	10 ml/kg	<ul style="list-style-type: none"> - proteine - tutti i fattori della coagulazione
Plasma congelato	<ul style="list-style-type: none"> • Intossicazione da rodenticidi • Pancreatite (α-macroglobuline) 	1 anno (-20/-40°C)	10 ml/kg	<ul style="list-style-type: none"> - proteine - alcuni fattori della coagulazione
Albumina sierica umana al 25%	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti critici ipoalbuminemici • Pazienti con sepsi severa o shock settico 	Utilizzare entro 4 ore dall'apertura del flacone	2 ml/kg EV oltre le 2 ore, poi 0,1-0,2ml/kg/h EV per 10 ore per una dose totale di 2 g/kg oppure, calcolare il deficit di albumine e rimpiazzarlo in 6-12 ore	<ul style="list-style-type: none"> - albumine

sono segnalate anche reazioni ritardate (> 48 ore) come lo sviluppo di edema polmonare, zoppia, versamenti articolari, ecchimosi, insufficienza renale, edema periferico, febbre e vasculiti.^{72,73} Alcuni cani possono avere anticorpi pre-esistenti, ma normalmente gli anticorpi anti-albumina umana sono prodotti entro una/due settimane dal contatto, per cui il rischio di reazione immunomediata è più alto nella somministrazione ripetuta.^{68,74} L'utilizzo di questo prodotto dovrebbe essere destinato solo a pazienti nei quali è stata effettuata una attenta valutazione rischi/benefici.

L'uso dell'albumina trova indicazione nei cani ipoalbuminemici affetti da shock refrattario (albumina <1-1,5 g/dl), nei quali le reazioni avverse sono meno frequenti, probabilmente perché il loro sistema immunitario è compromesso, con conseguente minor produzione di anticorpi.^{70,72} Alcuni autori hanno ipotizzato che in questi pazienti sia difficile distinguere le reazioni avverse dovute all'infusione con le alterazioni o insufficienze d'organo legate alla patologia sottostante.^{72,75}

L'infusione di albumina è eseguita in bolo, nei pazienti refrattari alla sola rianimazione con cristalloidi, o in

infusione continua per aumentare e mantenere il livello di albumine.^{39,67,76} La formula per calcolare la quantità di prodotto necessario per aumentare le albumine plasmatiche è:

Dose in grammi =

$$10 \times [\text{albumina desiderata (g/dl)} - \text{albumina attuale (g/dl)}] \times \text{peso (kg)} \times 0,3^{77}$$

Un'altra fonte di albumina è rappresentata dal plasma, in cui il contenuto è basso e varia in base al donatore. Per aumentare di 1 g/dl le albumine è necessario somministrare 45 ml/kg di plasma, equivalenti all'infusione di 2 unità di emocomponente in un cane di 10 kg.⁷⁸

L'utilizzo del plasma fresco congelato è principalmente indicato in caso di coagulopatie, soprattutto se associate a sanguinamenti, e i prodotti a base di plasma hanno anche il vantaggio di supportare l'espansione volumetrica intravascolare e di fornire supporto oncotico.⁷⁹ Non ci sono evidenze che il plasma fresco congelato possa essere utile nella fase ipercoagulabile della coagulopatia intravasale disseminata o che possa prevenire la fase scompensata (ipocoagulabilità).⁸⁰ Ricerche condotte in medicina umana sembrano indicare che il plasma pos-

sa contribuire al ripristino del glicocalice, ma non si conoscono quali componenti intervengano in questo processo e per quanto tempo rimangano efficaci nel prodotto conservato.⁸¹

Dato che i fattori della coagulazione variano in base all'emocomponente considerato (Tabella 4), è importante conoscere quale prodotto è più indicato alle esigenze del paziente. Nel plasma fresco congelato è presente la maggior parte dei fattori coagulativi (è possibile ricongelare la sacca entro 1 ora dallo scongelamento), mentre nel plasma congelato rimangono solo quelli stabili, come il fattore II, VII, IX e X, utili al massimo per gestire un'intossicazione da rodenticidi anticoagulanti.^{82,83}

La somministrazione di plasma necessita un attento monitoraggio dei pazienti durante l'infusione dell'emocomponente, in considerazione del rischio di reazioni immunomediate e non, tra le quali l'anafilassi o il danno polmonare acuto da trasfusione (TRALI). Attualmente, la presenza di TRALI è ben documentata in pazienti critici umani, mentre in medicina veterinaria sono segnalati solo due casi, individuati in uno studio prospettico, nei quali però i cani erano affetti da patologie polmonari primarie.^{84,85} In questa revisione non verrà trattato in modo esaustivo l'utilizzo degli emocomponenti, argomento per il quale si rimanda ai testi di riferimento, ma nella Tabella 4

è possibile trovare le principali indicazioni e i dosaggi segnalati.

CONCLUSIONI

L'organismo necessita di un adeguato volume di sangue, ben ossigenato e distribuito con un'adeguata pressione per mantenere una normale perfusione, soprattutto in organi fondamentali quali cervello, cuore e reni, perché ad una diminuzione della perfusione consegue una ipossia cellulare con relativa insufficiente produzione di energia e shock.

Il plasma congelato può fornire supporto oncologico e contiene ancora alcuni fattori della coagulazione, anche se nelle coagulopatie è più indicato il plasma fresco congelato.

La scelta del tipo e della quantità di fluido da somministrare deve essere fatta alla luce della specifica malattia, valutando con molta attenzione le condizioni metaboliche e lo stato acido-base del paziente, e non va dimenticato che i fluidi sono dei farmaci, che possono avere effetti avversi se utilizzati in modo inappropriato e senza un attento monitoraggio.

PUNTI CHIAVE

- Le soluzioni cristalloidi presentano caratteristiche peculiari che ne condizionano l'utilizzo. Tra queste le più importanti sono quelle relative a tonicità e capacità di alcalinizzare o acidificare il pH plasmatico.
- Bisogna scegliere accuratamente i pazienti che possono trarre beneficio dalla somministrazione di soluzioni colloidali, tenendo in considerazione i loro possibili effetti collaterali.
- La somministrazione di emocomponenti ed emoderivati può causare serie reazioni avverse nel ricevente, per questo i pazienti devono essere attentamente monitorati sia durante l'infusione, sia nei giorni successivi.

Fluid therapy: which/how many fluids to use

Summary

The fluid therapy is a key component of clinical practice, influencing the survival and morbidity of our patients. Despite the administration of a fluid bolus is the basic principle already unchanged during the centuries, the kind of fluids available and the knowledge about the effects under different pathologies, are continuously implemented by research.

Based on human and veterinary medicine literature, the present review will describe the characteristics and the adverse effects of the main type of fluids used, and will give the indication for their administration.

BIBLIOGRAFIA

1. Latta TA. Relative to the treatment of cholera by the copious injection of aqueous and saline fluid into the veins. *Lancet* 2: 274-77, 1832.
2. Reddy S, Weinberg L, Young P. Crystalloid fluid therapy. *Critical Care* 20: 59, 2016.
3. Mudge GH, Manning JA, Gilman A. Sodium acetate as a source of fixed base. *Proceedings of The Society for Experimental Biology* 71: 136-138, 1949.
4. Kruse J, Zaidi S, Carlson R. Significance of blood lactate levels in critically ill patients with liver disease. *American Journal of Medicine* 83: 77-82, 1987.
5. Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Critical Care Medicine* 20: 80-93, 1992.
6. Vail DM, Ogilvie GK, Feltman MJ *et al*. Exacerbation of hyperlactemia by infusion of lactated ringer's solution in dogs with lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 4: 228-232, 1990.
7. Akanji AO, Bruce MA, Frayn KN. Effect of acetate infusion on energy expenditure and substrate oxidation rates in non-diabetic and diabetic subjects. *European Journal of Clinical Nutrition* 43: 107-115, 1989.
8. Eliahou HE, Feng PH, Weinberg U *et al*. Acetate and bicarbonate in the correction of uraemic acidosis. *British Medical Journal* 4: 399-401, 1970.
9. Kirkendall RL, Pearson JE, Bower JD *et al*. Myocardial depressant effects of sodium acetate. *Cardiovascular Research* 12: 127-136, 1978.
10. Schrandt-vd Meer AM, Ter Wee PM, Kan G *et al*. Improved cardiovascular variables during acetate free biofiltration. *Clinical Nephrology* 51: 304-309, 1999.
11. Murney P. To mix or not to mix - compatibilities of parenteral drug solutions. *Australian Prescriber* 31: 98-101, 2008.
12. Neyra JA, Canepa-Escaro F, Li X *et al*. Association of Hyperchloremia With Hospital Mortality in Critically Ill Septic Patients. *Critical Care Medicine* 43: 1938-1944, 2015.
13. Zhou F, Peng ZY, Bishop JV *et al*. Effects of fluid resuscitation with 0.9% saline versus a balanced electrolyte solution on acute kidney injury in a rat model of sepsis. *Critical Care Medicine* 42: 270-278, 2014.
14. Young P, Bailey M, Beasley R *et al*. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit. The SPLiT randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association* 314: 1701-1710, 2015.
15. Griffler MI, Kaufman BS. Pharmacology of colloids and crystalloids. *Critical Care Clinics* 8: 235-253, 1992.
16. Kirby R, Rudloff E. Fluid balance. In: Kirby R and Linklater A. Eds. *Monitoring and Intervention for the Critically Ill Small Animal: The Rule of 20*. Iowa: Wiley-Blackwell, 2016, pp. 9-28.
17. Rudloff E, Kirby R. Fluid therapy. Crystalloids and colloids. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 28:297-328, 1998.
18. Rudloff E. Assessment of hydration. In: Silverstein D, Hopper K. Eds. *Small Animal Critical Care Medicine*, 2nd ed. St Louis: Elsevier and Saunders, 2015, pp. 307-310.
19. Wildenthal K, Mierzwik DS, Mitchell JH. Acute effects of increased serum osmolality on left ventricular performance. *American Journal of Physiology* 216: 898-904, 1969.
20. Kien ND, Kramer GC. Cardiac performance following hypertonic saline. *Brazilian Journal of Medical and Biology Research* 22: 245-248, 1989.
21. Gazitua MC, Scott JB, Swindall B. Resistance responses to local changes in plasma osmolality in three vascular beds. *American Journal of Physiology*, 220: 384-391, 1971.
22. Coimbra R, Junger WG, Hoyt DB *et al*. Hypertonic saline resuscitation restores hemorrhage induced immunosuppression by decreasing prostaglandin E(2) and interleukin 4 production. *Journal of Surgical Research* 64: 203-9, 1996.
23. Rosengren S, Henson PM, Worthen GS. Migration associated volume changes in neutrophils facilitate the migratory process in vitro. *American Journal of Physiology* 267: C1623-1632, 1994.
24. Coimbra R, Junger WG, Liu FC *et al*. Hypertonic/hyperoncotic fluids reverse prostaglandin E2 (PGE2) induced T cell suppression. *Shock* 4: 45-49, 1995.
25. Bulger EM, Jurkovich GJ, Nathens AB *et al*. Hypertonic resuscitation of hypovolemic shock after blunt trauma: a randomized controlled trial. *Archives of Surgery* 143: 139-148, 2008.
26. Mortazavi MM, Romeo AK, Deep A *et al*. Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: literature review with meta-analyses. *Journal of Neurosurgery* 116: 210-221, 2012.
27. Balbino M, Neto AC, Prist R *et al*. Fluid resuscitation with isotonic or hypertonic saline solution avoids intraneural calcium influx after traumatic brain injury associated with hemorrhagic shock. *The Journal of Trauma Injury Infection and Critical Care* 68: 859-864, 2010.
28. Velasco IT, Baena RC. The role of the vagus nerve in hypertonic resuscitation of hemorrhagic shocked dogs. *Brazilian Journal of Medical and Biology Research* 37: 419-25, 2004.
29. Glover PA, Rudloff E, Kirby R. Hydroxyethyl starch: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, current products, and potential clinical risks, benefits, and use. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio)* 24: 642-661, 2014.
30. Hughes D. Transvascular fluid dynamics. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 27: 63-69, 2000.
31. Adamik KN, Yozova ID, Regenscheit N. Controversies in the use of hydroxyethyl starch solutions in small animal emergency and critical care. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio)* 25: 20-47, 2015.
32. Jungheinrich C. The starch family: are they all equal? Pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydroxyethyl starches. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 9: 152-163, 2007.
33. Wong C, Koenig A. The Colloid Controversy: Are Colloids Bad and What Are the Options? *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 47: 411-421, 2017.
34. Cazzolli D, Prittie J. The crystalloid-colloid debate: Consequences of resuscitation fluid selection in veterinary critical care. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio)* 25: 6-19, 2015.
35. Westphal M, James MF, Kozek-Langenecker S *et al*. Hydroxyethyl starches: different products-different effects. *Anesthesiology* 111: 187-202, 2009.
36. Silverstein DC, Aldrich J, Haskins SC *et al*. Assessment of changes in blood volume in response to resuscitative fluid administration in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio)* 15: 185, 2005.
37. Chappell D, Jacob M. Role of the glycocalyx in fluid management: Small things matter. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 28: 227-34, 2014.
38. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *British Journal of Anaesthesia* 108: 384-394, 2012.
39. Brooks A, Thomovsky E, Johnson P. Natural and Synthetic Colloids in Veterinary Medicine. *Topics in Companion Animal Medicine* 31: 54-60, 2016.
40. Bruegger D, Schwartz L, Chappell D *et al*. Release of atrial natriuretic peptide precedes shedding of the endothelial glycocalyx equally in patients undergoing on- and off-pump coronary artery bypass surgery. *Basic Research in Cardiology* 106: 1111e21, 2011.
41. Volta CA, Alvisi V, Campi M *et al*. Influence of different strategies of volume replacement on the activity of matrix metalloproteinases: an in vitro and in vivo study. *Anesthesiology* 106: 85e91, 2007.
42. Kozek-Langenecker SA. Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. *Anesthesiology* 103: 654-60, 2005.
43. Rasmussen KC, Johansson PI, Hojskov M *et al*. Hydroxyethyl starch reduces coagulation competence and increases blood loss during major surgery: results from a randomized controlled trial. *Annals Surgery* 259: 249-54, 2014.
44. Haase N, Perner A, Hennings LI *et al*. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *British Medical Journal* 346: f839, 2013.
45. Westphal M, James MF, Kozek-Langenecker S *et al*. Hydroxyethyl starches: different products-different effects. *Anesthesiology* 111: 187-202, 2009.
46. Jin SL, Yu BW. Effects of artificial colloids on haemostasis. *British Journal of Hospital Medicine (London)* 70: 101-3, 2009.

47. European Medicines Agency: Pressrelease 12/19/2013. Hydroxyethylstarch solutions (HES) no longer to be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Solutions_for_infusion_containing_hydroxyethyl_starch/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500151963.pdf. Accesso al sito: 13 luglio 2017.
48. Wierenga JR, Jandrey KE, Haskins ST, *et al.* In vitro comparison of the effects of two forms of hydroxyethyl starch solutions on platelet function in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 68: 605-609, 2007.
49. McBride D, Hosgood GL, Mansfield CS, *et al.* Effect of hydroxyethyl starch 130/0.4 and 200/0.5 solution on canine platelet function in vitro. *American Journal of Veterinary Research* 74: 1133-1137, 2013.
50. Classen J, Adamik KN, Weber K, *et al.* In vitro effect of hydroxyethyl starch 130/0.42 on canine platelet function. *American Journal of Veterinary Research* 73: 1908-1912, 2012.
51. Falco S, Bruno B, Maurella C, *et al.* In vitro evaluation of canine hemostasis following dilution with hydroxyethyl starch (130/0.4) via thromboelastometry. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 22: 640-645, 2012.
52. Griego-Valles M, Buriko Y, Prittie JE, *et al.* An in vitro comparison of the effects of voluven (6% hydroxyethyl starch 130/0.4) and hespan (6% hydroxyethyl starch 670/0.75) on measures of blood coagulation in canine blood. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 27: 44-51, 2016.
53. Wurlod VA, Howard J, Francey T, *et al.* Comparison of the in vitro effects of saline, hypertonic hydroxyethyl starch, hypertonic saline, and two forms of hydroxyethyl starch on whole blood coagulation and platelet. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 25: 474-487, 2015.
54. Smart L, Jandrey KE, Kass PH, *et al.* The effect of hetastarch (670/0.75) in vivo on platelet closure time in the dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 19: 444-449, 2009.
55. Chohan AS, Greene SA, Grubb TL, *et al.* Effects of 6% hetastarch (600/0.75) or lactated Ringer's solution on hemostatic variables and clinical bleeding in healthy dogs anesthetized for orthopedic surgery. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 38: 94-105, 2011.
56. Gauthier V, Holowaychuk MK, Kerr CL, *et al.* Effect of synthetic colloid administration on coagulation in healthy dogs and dogs with systematic inflammation. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29: 276-285, 2015.
57. McBride D, Hosgood G, Raisis A, *et al.* Platelet closure time in anesthetized Greyhounds with hemorrhagic shock treated with hydroxyethyl starch 130/0.4 or 0.9% sodium chloride infusion. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 26: 509-515, 2016.
58. Albrecht NA, Howard J, Kovacevic A, *et al.* In vitro effects of 6% hydroxyethyl starch 130/0.42 solution on feline whole blood coagulation measured by rotational thromboelastometry. *BMC Veterinary Research* 12: 155, 2016.
59. Yozova ID, Howard J, Adamik KN. Retrospective evaluation of the effects of administration of tetra starch (hydroxyethyl starch 130/0.4) on plasma creatinine concentration in dogs (2010-2013): 201 dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* (San Antonio) 26: 568-77, 2016.
60. Sigrist NE, Kälin N, Dreyfus A. Changes in serum creatinine concentration and acute kidney injury (AKI) grade in dogs treated with hydroxyethyl starch 130/0.4 from 2013 to 2015. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31: 434-441, 2017.
61. Hayes G, Benedicenti L, Mathews K. Retrospective cohort study on the incidence of acute kidney injury and death following hydroxyethyl starch (HES 10% 250/0.5/5:1) administration in dogs (2007-2010). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* (San Antonio) 26: 35-40, 2016.
62. Smiley LE, Garvey MS. The use of hetastarch as adjunct therapy in 26 dogs with hypoalbuminemia: a phase two clinical trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 8: 195-202, 1994.
63. Moore LE, Garvey MS. The effect of hetastarch on serum colloid oncotic pressure in hypoalbuminemic dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 10: 300-333, 1996.
64. Bumpus SE, Haskins SC, Kass PH. Effects of Synthetic colloids on refractometric readings of total solid. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* (San Antonio) 8: 21-26, 1998.
65. Smart L, Hopper K, Aldrich J *et al.* The effect of hetastarch (670/0.75) on urine specific gravity and osmolality in the dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23: 388-91, 2009.
66. Fanali G, Di Masi A, Trezza V *et al.* Human serum albumin: from bench to bed side. *Molecular Aspects of Medicine* 33: 209-290, 2012.
67. Mathews KA. The therapeutic use of 25% human serum albumin in critically ill dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 38: 595-605, 2008.
68. Conner BJ. Treating Hypoalbuminemia. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 47: 451-459, 2017.
69. Loyd KA, Cocayne CG, Cridland JM *et al.* Retrospective evaluation of the administration of 25% human albumin to dogs with protein-losing enteropathy: 21 cases (2003-2013). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* (San Antonio) 26: 587-92, 2016.
70. Francis AH, Martin LG, Halderson GJ *et al.* Adverse reactions suggestive of type III hypersensitivity in six healthy dogs given human albumin. *Journal of American Veterinary Medicine Association* 230: 873-879, 2007.
71. Cohn LA, Kerl ME, Lenox CE *et al.* Response of healthy dogs to infusions of human serum albumin. *American Journal of Veterinary Research* 68: 657-663, 2007.
72. Vigano F, Perissinotto L, Bosco V. Administration of 5% human serum albumin in critically ill small animal patients with hypoalbuminemia: 418 dogs and 170 cats (1994-2008). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* (San Antonio) 20: 237-243, 2010.
73. Trow AV, Rozanski EA, deLaforcade AM *et al.* Evaluation of use of human albumin in critically ill dogs: 73 cases (2003-2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 233: 607-612, 2008.
74. Martin LG, Luther TY, Alperin DC *et al.* Serum antibodies against human albumin in critically ill and healthy dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association* 232: 1004-1009, 2008.
75. Powell C, Thompson L, Murtaugh RJ. Type III hypersensitivity reaction with immune complex deposition in 2 critically ill dogs administered human serum albumin. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* (San Antonio) 23: 598-604, 2013.
76. Greissman A, Silver P, Nimkoff L *et al.* Albumin bolus administration versus continuous infusion in critically ill hypoalbuminemic pediatric patients. *Intensive Care Medicine* 22: 495-499, 1996.
77. Balakrishnan A, Silverstein DC. Shock fluids and fluid challenge. In: Silverstein DC, Hopper K Eds. *Small animal and critical care medicine*. 2nd Ed., St Louis, Missouri: Elsevier 2015, pp. 321-326.
78. Mazzaferro EM, Rudloff E, Kirby R. The role of albumin replacement in the critically ill veterinary patient. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* (San Antonio). 12: 113-124, 2002.
79. Beer KS, Silverstein DC. Controversies in the use of fresh frozen plasma in critically ill small animal patients. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* (San Antonio) 25: 101-106, 2015.
80. Johnson SI, McMichael M, White G. Heatstroke in small animal medicine: a clinical practice review. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* (San Antonio) 16: 112-119, 2006.
81. Schött U, Solomon C, Fries D *et al.* The endothelial glycocalyx and its disruption, protection and regeneration: a narrative review. *Scandinavian Journal of Trauma Resuscitation and Emergency Medicine* 24: 48, 2016.
82. Davidow B. Transfusion medicine in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 43: 735-756, 2013.
83. Yaxley PE, Beal MW, Jutkowitz LA, *et al.* Comparative stability of canine and feline hemostatic proteins in freeze-thaw-cycled fresh frozen plasma. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* (San Antonio) 20: 472-478, 2010.
84. Thomovsky E, Bach J. Incidence of acute lung injury in dogs receiving transfusions. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 244: 170-174, 2014.
85. Vlaar AP, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet* 382: 984-994, 2013.
86. Giger U. Transfusion therapy. In: Silverstein DC, Hopper K Eds. *Small animal and critical care medicine*. 2nd Ed., St Louis, Missouri: Elsevier 2015, pp. 327-332.
87. Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia* 69: 777-84, 2014.