

in caso di...

Sangue intero ed emocomponenti ad uso trasfusionale nel cane

Daniela Proverbio*, Eva Spada*, Roberta Perego*, Chiara Agnoli§

Associazione Italiana di Medicina Veterinaria Trasfusionale (AIMVET)

*Dipartimento di Medicina Veterinaria (DiMeVet), Reparto di Medicina Emotrasfusionale Veterinaria (REV, <http://users.unimi.it/rev>), Università degli Studi di Milano, via G. Celoria, 10 – 20133 Milano

§ Ospedale Didattico Veterinario, Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Università degli Studi di Bologna, via Tolara di Sopra 50, 40064 Ozzano dell'Emilia (Bo)

Autore al quale inviare la corrispondenza

Daniela Proverbio

Dipartimento di Medicina Veterinaria (DiMeVet), Università degli Studi di Milano, via G. Celoria, 10 – 20133 Milano
email daniela.proverbio@unimi.it; telefono 02 50318180; fax 0250318171

SUMMARY

Whole Blood and Blood Products in Canine Transfusion Medicine

The use of blood products administration to treat critically ill animals has increased tremendously. Whole blood and blood products administration is related to the inherent risks of transmitting infectious diseases or causing adverse reactions. Using blood component therapy is a safer and more efficient way of using blood resources. The most common indication for transfusions of whole blood and packed red blood cells (PRBC) is anemia. Transfusions are required after loss of the blood's oxygen-carrying capacity such as blood loss, decreased erythrocyte production, and hemolyzing conditions. Depending on the, type degree, rapidity, of the anemia and the symptoms related to anemia, a transfusion with stored packed red blood cells, fresh whole blood or stored wholeblood, may be used. Animals with rapidly progressive anemia should be transfused when the Hct is approximately 20% but a patient with chronic anemia may not require transfusion despite having a much lower Hct. To minimize the risk of adverse reactions whole blood and stored RBC can be leukoreduced. The benefit of leukoreductions is that it can decrease the incidence of nonhemolytic transfusion reactions. Fresh frozen plasma (FFP) and Frozen plasma (FP) are used in veterinary practice to treat coagulopathies causing serious bleeding, because this products contains coagulation factors. Other blood products such as Cryoprecipitate, rich in fibrinogen, fibronectin, factor VIII, and von Willebrand factor and cryoprecipitate-poor plasma are used less commonly in dogs for treatment of bleeding caused by these plasma protein deficiencies.

KEYWORDS

packed red blood cells (PRBC), plasma, frozen plasma, cryoprecipitate, leukoreduction

INTRODUZIONE

La trasfusione ematica è definita come una terapia endovenosa di sangue intero, di emocomponenti o di emoderivati. Per sangue intero si intende il sangue che non ha subito la separazione nei suoi componenti. Oltre al sangue intero, è possibile frazionare e trasfondere i diversi componenti del sangue (emocomponenti), tra i quali i più frequentemente utilizzati sono il concentrato di eritrociti e il plasma.

L'impiego degli emocomponenti in medicina trasfusionale, permette la somministrazione della sola frazione ematica deficitaria minimizzando l'esposizione del paziente ai componenti ematici non necessari con conseguente riduzione dei rischi trasfusionali⁽¹⁾. Per questo l'utilizzo di emocomponenti appropriati è spesso cruciale per il successo della terapia trasfusionale.

In Italia, negli ultimi decenni la pratica emotrasfusionale veterinaria ha assunto notevole importanza in funzione anche dei progressi della medicina veterinaria e di alcune sue branche specialistiche tra cui la medicina di emergenza. Parallelamente vi è stata la nascita di alcune banche

del sangue gestite da enti pubblici e da privati che sono in grado di fornire unità ematiche, controllate e certificate pronte per l'impiego.

La pratica trasfusionale veterinaria in Italia è regolamentata da una linea guida recentemente aggiornata: "Linea Guida relativa all'esercizio delle attività sanitarie riguardanti la medicina trasfusionale in campo veterinario" Gazzetta Ufficiale n. 25 del 1/2/2016. Tale linea guida riguarda solo la trasfusione di sangue intero. Secondo la legislazione italiana, infatti, la produzione e l'impiego del plasma, in medicina veterinaria, sono inclusi nella legge del farmaco essendo di fatto considerati emoderivati e non emocomponenti. Tale approccio stride con la realtà mondiale, dove, in particolare nella medicina veterinaria dei piccoli animali, l'impiego degli emocomponenti è pratica comune. Una maggior sensibilizzazione dei legislatori volta a rendere disponibili gli emocomponenti permetterebbe un utilizzo più consapevole e razionale di una risorsa fondamentale quale il sangue, e rappresenta una prerogativa indispensabili per permettere a pieno lo sviluppo delle potenzialità della medicina trasfusionale veterinaria anche in Italia.

PRODOTTI VETERINARI PER LA TERAPIA TRASFUSIONALE

Prodotto	Contenuto	uso
Sangue intero (fresh whole blood-FWB stored whole blood SWB)	Globuli rossi, leucociti, piastrine, fattori della coagulazione, plasma anticoagulante	Anemia ipovolemica, carenza di globuli rossi e plasma. FWB
Concentrato di eritrociti (Packed Red Blood Cells- PRBC)	Emazie, leucociti, esigue quantità di plasma	Anemia normovolemica
Plasma fresco congelato (Fresh Frozen Plasma- FFP)	Tutti i fattori della coagulazione, immunoglobuline	Emorragie da carenza fattori coagulazione labili e stabili, profilassi emorragie pazienti a rischio
Plasma congelato (Frozen Plasma- FP)	Tutti i fattori della coagulazione stabili, ridotti livelli di fattori della coagulazione labili, immunoglobuline	Emorragie da carenza fattori coagulazione stabili
Crioprecipitato (Cryo)	Fattori VIII,XIII, vWF, fibrinogeno concentrati	Emorragia da carenza dei fattori VIII,XIII, vWF, fibrinogeno
Plasma privo di crioprecipitato	Fattori II, IV,IX,X	Emorragia da carenza dei fattori presenti

Tabella n.1. Principali prodotti ematici ad uso trasfusionale veterinario

PRODOTTI ERITROCITARI

- Sangue intero (WB)
- Fresco (fresh whole blood, FWB)
- Conservato (stored whole blood, SWB)
- Concentrato di eritrociti (packed rec blood cells, PRBC)

Sangue intero fresco: è il sangue che viene utilizzato entro 6 ore dalla donazione⁽²⁾. Trasferito in apposite sacche trasfusionali che contengono anticoagulante specifico (Citrato Fosfato Destrosio (CPD), Citrato Fosfato Destrosio, Adenina 1 (CPDA-1), AS-1 (Adsol®), AS-3 (Nutricel®), AS-5 (Optisol®) mantiene inalterati tutti i componenti (globuli rossi, piastrine, globuli bianchi, fattori della coagulazione, proteine plasmatiche). Una sacca da trasfusioni standard per il cane (450 ml ca.) contiene 63 ml di anticoagulante (rapporto tra anticoagulante e volume ematico pari a 1:7). Il sangue intero fresco contiene i fattori coagulativi labili, perciò è indicato nella terapia di pazienti affetti da emorragie causate da traumi, trombocitopenie, emofilia. Esso contiene anche fattori coagulativi stabili e quindi può essere somministrato in caso di avvelenamenti da rodenticidi⁽³⁾. Ricordiamo inoltre che il sangue intero durante la conservazione perde progressivamente la funzionalità dei fattori della coagulazione, e che quindi sangue intero conservato in presenza di coagulopatia, non rappresenta una scelta terapeutica appropriata⁽⁴⁾.

Sangue intero conservato: sangue intero dopo le 6 ore dal prelievo⁽⁵⁾. Trascorse 6 ore dal prelievo nel sangue intero fresco si inattivano i fattori labili della coagulazione e le piastrine⁽¹⁾ mentre restano inalterati globuli rossi, fattori della coagulazione stabili e proteine plasmatiche. Le sacche di WB devono essere conservate ad una temperatura compresa tra 1° e 6°C in apposite emoteche dotate di registratore di temperatura, per massimo 28 giorni⁽⁶⁾. Le frigoemoteche devono essere dedicate esclusivamente alla conservazione delle unità ematiche. Le sacche sono porose e possono quindi assorbire eventuali inquinanti, batterici o chimici, presenti nell'ambiente.

Le sacche devono essere mantenute in posizione verticale

ed essere manualmente massaggiate almeno tre volte alla settimana in modo da risospendere i componenti precipitati ed eventuali coaguli.

Le indicazioni per la trasfusione di WB e SWB sono simili, ad eccezione della mancanza dei fattori labili della coagulazione e delle piastrine nel sangue intero conservato che non lo rendono indicato per la terapia dei pazienti affetti da malattia di von Willebrand ed emofilia A, piastrinopenia, piastrinopatia⁽¹⁾.

La trasfusione di sangue intero è indicata per⁽³⁾:

- **aumentare il volume sanguigno e la distribuzione dell'ossigeno nei tessuti quando vi è una diminuzione della capacità di trasporto dell'ossigeno nel sangue dovuto alla carenza di globuli rossi**
- **apportare fattori della coagulazione**
- **apportare proteine plasmatiche**

Quindi le indicazioni cliniche per la trasfusione di sangue intero sono le anemie causate da⁽⁵⁾:

- emorragia acuta da perdita ematica > 30 %
- anemia da emolisi
- anemia da ridotta eritropoiesi
- coagulopatie

La decisione di trasfondere un paziente deve essere presa considerando i possibili rischi e benefici della terapia trasfusionale e considerando i dati anamnestici, i sintomi clinici e le alterazioni dei parametri di laboratorio.

- L'anemia rappresenta l'indicazione per la trasfusione di sangue intero, ma prima di decidere per l'approccio trasfusionale occorre valutarne il tipo, la velocità di insorgenza, ed il grado.
- **Il fattore decisionale più importante è rappresentato dalle condizioni cliniche del paziente e dalla comparsa di sintomi che indicano l'intolleranza del paziente all'anemia.**
- Il valore ematocrito rappresenta un criterio decisionale, ma occorre valutarne il valore nel contesto clinico. In linea generale la trasfusione di sangue è indicata nei

pazienti con valore Ht < 20%, ma occorre considerare che la velocità di insorgenza dell'anemia rappresenta un fattore fondamentale. L'anemia cronica spesso è ben tollerata anche con bassi valori di Ht, mentre nelle forme acute/iperacute possono non essere tollerati valori di Ht > al 20%

- Quando il valore Ht è < al 12% la trasfusione è quasi sempre indicata, mentre è preferibile mantenere il valore Ht > 25% prima di un intervento chirurgico⁽⁷⁾.

La trasfusione di sangue nel cane è sempre raccomandata in soggetti con⁽⁸⁾:

- Ht < 10%
- Rapida discesa del valore Ht sotto il 20%
- Presenza di segni clinici indicativi di anemia: tachicardia, tachipnea, polso debole, letargia, collasso

Prima della trasfusione il paziente deve essere pesato, visitato e sottoposto a prelievo di sangue per la determinazione del valore Ht.

Prima di iniziare la trasfusione bisogna controllare la sacca per garantire che il prodotto contenuto abbia colore e consistenza normale: non trasfondere l'unità se il colore è scuro o ha un aspetto anomalo poiché potrebbe essere indice di contaminazione e proliferazione batterica nella sacca (Figura 1).

Prima della somministrazione il sangue deve essere portato temperatura ambiente oppure ad una temperatura di circa 37°C mediante bagnomaria. Durante il riscaldamento con bagnomaria la sacca deve essere inserita in un sacchetto di plastica sigillato (tipo contenitore per alimenti) in modo non vi sia passaggio di liquidi attraverso la sacca e non vengano contaminate le porte di ingresso dei deflussori. Il riscaldamento dell'unità ematica dovrebbe avvenire solo nel caso di riceventi pediatrici, gravemente ipotermici o nel caso si somministrino trasfusioni massive (>90 ml/kg/24h). Un eccessivo riscaldamento (> 37°C) deve essere evitato poiché determina denaturazione delle proteine, emolisi e minor vitalità dei globuli rossi, distruzione dei fattori di coagulazione, maggior rischio di crescita microbica. Prodotti troppo freddi possono determinare ipotermia nel ricevente e aritmie nel caso di una infusione rapida. L'infusione della sacca avviene in genere dalla vena cefalica, ma qualsiasi accesso venoso è utilizzabile. Se non è possibile ottenere un accesso venoso (ad esempio in alcuni neonati) si può considerare la via intraossea con un ago da 18-20 gauge.



Figura 1: La sacca a destra di colore marrone scuro è risultata contaminata da *Staphylococcus spp* alla coltura ematica, mentre la sacca a sinistra è risultata sterile e appare di normale colore rosso scuro.

Il **volume ematico** da trasfondere (vedi scheda) è correlato alla perdita ematica avvenuta, ma solitamente il volume è compreso tra 10 e 22 mL/kg.

Nel calcolo della quantità di sangue da trasfondere si deve tenere conto che:

2 mL/kg di sangue intero trasfuso aumentano dell' 1% il Ht del ricevente.

Esiste una formula matematica per il calcolo preciso della quantità di sangue da trasfondere:

Volume di sangue da trasfondere (mL) = peso ricevente x 85* x (Ht desiderato nel ricevente-Ht attuale)/Ht del donatore o della sacca.

*85 mL/kg del volume ematico medio nel cane.

La **velocità di infusione** dipende dal grado di idratazione del paziente, dalla condizione cardiovascolare e renale e dalla gravità dell'anemia

La velocità iniziale di trasfusione è di 5 mL/kg/ora per 5-15 minuti, se non ci sono reazioni avverse si può passare a 15 mL/kg/ora. La massima velocità di infusione consentita in cani anemici ma normovolemici è di 10-20 ml/kg/h per evitare il sovraccarico di volume.

Cani con gravi perdite di sangue possono richiedere una trasfusione massiva. Si definisce trasfusione massiva una trasfusione in cui il volume di prodotto ematico somministrato in un periodo di 24 ore supera il volume ematico stimato



Figura 2: Paziente sottoposto a trasfusione di sangue intero

del paziente (90 ml/Kg); oppure si definisce massiva una trasfusione di un volume di prodotto ematico che supera la metà del volume ematico stimato del paziente e viene somministrato in un periodo di 3 ore ⁽⁹⁾.

La trasfusione di prodotti ematici deve essere completata entro 4 ore per ridurre al minimo il rischio di contaminazione batterica; è necessario anche evitare la disconnessione di catetere o della linea di trasfusione durante la somministrazione del prodotto per mantenere la sterilità.

Tutti i prodotti ematici devono essere somministrati attraverso un deflussore specifico per trasfusioni provvisto di doppia camera con filtro da 170-260 µm per trattenere coaguli ed aggregati. E' possibile utilizzare pompe ad infusione specifiche, ma solo se non si riesce ad effettuare la trasfusione per gravità in quanto il loro impiego può favorire la lisi dei GR⁽¹⁰⁾.

SCHEDA IMPIEGO SANGUE INTERO (WB-SWB) NEL CANE

- somministrare prodotto emocompatibile (determinazione gruppo sanguigno ed esecuzione cross matching se necessario)
- somministrare prodotto controllato (donatore sano e testato per malattie infettive trasmissibili per via ematica)
- FRESCO (WB): entro 6 ore dalla raccolta; CONSERVATO (SWB): refrigerato a 4-6°C, utilizzato dopo 6 ore dalla raccolta
- Durata: 28 giorni in anticoagulante CPDA1 conservato a temperatura di 4-6°C
- EVITARE di conservare le unità di sangue in frigoriferi ad uso quotidiano che vengono aperti e chiusi più volte durante la giornata (esempio frigoriferi dove si conservano i vaccini) poiché gli sbalzi termici possono portare a degradazione degli eritrociti.
- COSA CONTIENE?
- Parte corpuscolata: eritrociti, piastrine e leucociti
- Parte plasmatica: proteine plasmatiche (albumina, immunoglobuline, fattori della coagulazione)
- QUANDO UTILIZZARLO?
- Anemia ipovolemica sintomatica:
- Anemia per emorragia (traumi, chirurgia, coagulopatie), Ht <20%
- Emorragie acute con perdita ematica >30%
- Segni clinici anemia: letargia, ipotensione, collasso, tachicardia, tachipnea
- Decisione trasfusionale non solo in base a valori di Ht e/o Hb, ma anche rapidità di insorgenza e causa dell'anemia
- Attenzione in pazienti a rischio di ipervolemia (pazienti cardiopatici o con insufficienza renale oligurica)
- SWB- COSA SI MODIFICA?
- Diminuzione progressiva dei fattori labili della coagulazione
- Perdita della vitalità delle piastrine e lisi dei leucociti
- Inappropriato per emorragie da carenza fattori labili della coagulazione, trombocitopenia
- QUANTO?
- CANE Volume = pc (kg) x 85 x [Ht desiderato - Ht ricevente/Ht sangue trasfuso]; Volume ematico cane: 85 ml/kg
- In alternativa considerare che 2 ml di sangue intero ogni kg di pc del ricevente aumentano dell' 1% l'Ht del ricevente
- COME?

- Capovolgere la sacca 60 volte immediatamente prima dell'impiego
- Somministrare a temperatura ambiente o riscaldare a bagnomaria a 37°C (neonati, soggetti defedati o ipotermici, trasfusioni massive) mantenendo la sacca nell'apposita busta. MAI riscaldare le unità in microonde (denaturazione proteine, emolisi)
- Infusione endovenosa: cefalica, giugulare. Utilizzare ago cannula delle dimensioni maggiori consentite dal calibro venoso del ricevente
- Dose iniziale: 5 ml/kg/h per 5-15', rimane tale se il soggetto è a rischio ipovolemia (insufficienza cardiaca), in assenza di reazioni avverse 15 ml/kg/h (se ipovolemia fino a 66 ml/kg/h)
- Utilizzare sempre deflussore con filtro in grado di trattenere eventuali coaguli
- Evitare, se possibile, l'uso di pompe ad infusione (anche se idonee per la somministrazione di emocomponenti) in quanto possono causare emolisi.
- Completare la trasfusione entro 4h (per prevenire un'eventuale contaminazione batterica)
- Mai aggiungere alla sacca o somministrare nella stessa linea di infusione:
- Ringer lattato/soluzioni con Ca/sol. glucosata (Ringer lattato: contiene calcio che se supera la capacità chelante del citrato determina formazione di coaguli; Destrosio 5%: emolisi dei globuli rossi). Concessa solamente soluzione NaCl 0.9%
- Farmaci

Concentrato di eritrociti (PRBC). Questo prodotto si ottiene da una donazione di sangue intero effettuato con una sacca tripla o quadrupla che viene centrifugata in apposita centrifuga refrigerata per grossi volumi. La centrifugazione determina la separazione tra globuli rossi e plasma. Circa l'80% del plasma viene trasferito in una sacca satellite mediante un apposito estrattore di plasma (Figura 3). Agli eritrociti concentrati che rimangono nella sacca madre si possono aggiungere delle soluzioni conservanti e nutrienti (SAG-mannitolo, Adsol®, Nutricel® o Optisol®) che ne aumentano la conservabilità e la vitalità. Il concentrato di eritrociti viene conservato ad una temperatura di 4-6°C. Il tempo massimo di durata conservazione varia da 3 a 5 settimane in funzione della sostanza anticoagulante-conservante utilizzata. E' stato però evidenziato che dal 14° giorno di conservazione vi è una progressiva perdita della vitalità dei



Figura 3: Sacche di sangue intero dopo la centrifugazione messe nell'estrattore manuale che separa la parte plasmatica dalla parte corpuscolata.

GR⁽¹¹⁾. Prima della somministrazione il PRBC deve essere portato a temperatura ambiente o a circa 37°C con le stesse modalità e precauzioni descritte per il WB. Il concentrato di eritrociti, in funzione della quantità di soluzione conservata addizionata, può avere un valore Ht di circa 80%, per cui può essere necessaria l'aggiunta di soluzione fisiologica sterile nella quantità di 10 mL ogni 30-40 mL di concentrato di eritrociti dopo il e riscaldato a 37°C.

Le indicazioni terapeutiche per la trasfusione del concentrato di eritrociti sono:

- anemia senza ipovolemia (anemia non rigenerativa, anemia emolitica immuno-mediata)
- correzione dell'anemia in pazienti che potrebbero essere soggetti a sovraccarico di volume (ad esempio i cardiopatici).
- anemia senza deficit di altri componenti ematici. Il PRBC, a differenza del sangue intero, NON è indicato in pazienti che necessitano di fattori della coagulazione

NB: l'utilizzo del PRBC per il trattamento delle anemie da perdita, deve essere associato dalla somministrazione di altri fluidi che assicurino il ripristino della volemia⁽¹¹⁾.

Le modalità di somministrazioni sono sovrapponibili a quelle del WB (vedi scheda).

La dose normalmente somministrata è di 10-15 ml/kg. Tenendo conto che 1 ml/kg di PRBC trasfuso aumenta il valore ematocrito dell' 1%.

Il volume da trasfondere può essere calcolato applicando la medesima formula indicata in precedenza per il sangue intero: Volume di sangue da trasfondere (mL) = peso ricevente x 85* x (Ht desiderato nel ricevente-Ht attuale)/Ht del donatore o della sacca).

La velocità iniziale di trasfusione è di 2-4 mL/kg/h.

Conservazione dei prodotti ematici: Storage lesions.

Con il termine "Storage lesions" vengono indicati i fenomeni degenerativi cui vanno incontro i globuli rossi durante lo stoccaggio nelle sacche. Comprendono cambi di forma, perdita di carboidrati di membrana, danni ossidativi a proteine e lipidi, modificazione dell'affinità per l'ossigeno, riduzione della vita media e sono causati dalle modificazioni progressive dell'ambiente all'interno della sacca⁽¹²⁾. Durante la conservazione il pH del sangue prelevato tende a diminuire per accumulo di acido lattico e piruvico. Il pH acido rallenta la glicolisi, che è la sola fonte di energia che i globuli rossi utilizzano per produrre ATP. Con il tempo si ha un aumento dell'emoglobina libera e di sostanze pro-infiammatorie, una riduzione dell'ATP e di 2,3 difosfoglicerolo (2,3 DPG) con conseguenti cambiamenti di forma e riduzione della deformabilità dei GR, e aumento della loro affinità per l'ossigeno, così che, una volta trasfusi, sono meno efficienti nel cedere ossigeno ai tessuti^(13,14).

Prodotti ematici leucodepleti. Il sangue intero fresco (FWB), il sangue intero conservato (SWB) e il concentrato di eritrociti (PRBC) possono essere sottoposti a leucodeplezione pre-stoccaggio. Si tratta di una pratica comune in medicina umana mentre in medicina veterinaria è ancora poco applicata⁽¹⁵⁾.

La leucodeplezione è un processo mediante il quale i leucociti e le piastrine, sono rimossi (fino al 99%), dal FWB, SWB o PRBC mediante specifici filtri. La leucodeplezione può essere effettuata sul sangue intero che viene in seguito separato in due emocomponenti il concentrato di eritrociti (PRBC leucodepleto) e il plasma, oppure effettuata direttamente sul PRBC dopo la sua separazione dal plasma.

Questa procedura aiuta a preservare la funzionalità degli eritrociti e diminuisce la possibilità di reazioni trasfusionali non emolitiche dovute agli antigeni leucocitari e piastrinici^(7,16).

I leucociti sono metabolicamente attivi e durante la con-

servazione producono citochine che si accumulano nella sacca contribuendo ad accelerare i processi degenerativi cellulari oltre a favorire l'aggregazione cellulare che impedisce una corretta ossigenazione dei tessuti trasfusi. Inoltre i leucociti e le piastrine, degradandosi rilasciano citochine pro-infiammatorie e fattori di crescita che contribuiscono alla formazione delle "storage lesions", oltre ad avere un ruolo attivo nel determinare reazioni trasfusionali nel ricevente⁽¹⁷⁾.

PRODOTTI PLASMATICI

- Plasma fresco congelato (fresh frozen plasma-FFP)
- Plasma congelato (frozen plasma-FP)
- Crioprecipitato (cryoprecipitate- Cryo)

Ad oggi, il plasma e suoi componenti sono utilizzati con maggior successo, per il controllo della diatesi emorragica, per la prevenzione di fatti trombotici, o per la prevenzione del sanguinamento intra-operatorio, in soggetti affetti da patologie emostatiche congenite o acquisite⁽¹⁸⁾.

Plasma fresco congelato (FFP): è plasma ottenuto da una sacca di sangue intero fresco sottoposta a centrifugazione in apposita centrifuga refrigerata per grossi volumi e separato degli eritrociti entro 8 ore dal prelievo⁽¹⁹⁾. L'anticoagulante presente inizialmente nella sacca di WB rimane per la maggior parte nella frazione plasmatica. FFP contiene proteine plasmatiche, fattori della coagulazione labili e stabili e immunoglobuline. Può essere utilizzato fresco, immediatamente dopo la separazione, conservato refrigerato per 14 giorni⁽²⁰⁾ dalla separazione o a -20°C per 1 anno. Prima dell'utilizzo deve essere scongelato: lo si può lasciare a temperatura ambiente per alcune ore, oppure lo si può mettere a bagnomaria in acqua a massimo 37°C per 25-35 minuti⁽¹⁾.

Le indicazioni terapeutiche per la trasfusione del plasma fresco congelato sono⁽²¹⁾:

- Correzione delle emorragie conseguenti alla carenza di fattori labili e stabili della coagulazione (coagulopatie ereditarie o acquisite, emofilia, malattia di Von Willebrand, avvelenamento da rodenticidi)
- Profilassi dei possibili disordini emorragici in pazienti affetti da coagulopatie riguardanti i fattori labili e stabili della coagulazione (pazienti stabili affetti da emofilia, malattia di Von Willebrand esposti a rischio emorragie)
- Trasferimento dell'immunità passiva
- Coadiuvante nel trattamento della coagulazione intravasale disseminata (CID). In medicina veterinaria l'utilizzo di plasma fresco congelato in corso di CID, ed anche in corso di anemia emolitica autoimmune (IMHA), pancreatite, sepsi o coagulopatie concomitanti a neoplasie, è stato spesso discusso ed associato ad un potenziale benefico, tuttavia non vi è ancora una forte evidenza scientifica che ne supporti l'uso^(7,18,21).

Plasma congelato (FP) Si tratta del plasma congelato tra le 8 e le 24 ore dal prelievo oppure di FFP conservato a -20°C per più di un anno. Ha una stabilità di 5 anni dal momento del prelievo e deve essere conservato a -20°C. Si differenzia dal FFP perché i fattori labili della coagulazione (fattore V e VIII) vanno incontro ad una progressiva riduzione. Il plasma congelato se non prontamente utilizzato (entro 4 ore) deve essere refrigerato a 1-6°C ed essere considerato "plasma scongelato" e utilizzato nei successivi 5 giorni. Le indicazioni per l'uso di plasma congelato sono le stesse per il plasma fresco tenendo presente la diminuita attività dei fattori labili della coagulazione⁽¹⁾. Il suo impiego è generalmente rivolto alla correzione delle patologie acquisite che coinvolgono la cascata coagulativa. Tali alterazioni possono

essere associate a ridotta sintesi e/o ridotta attivazione dei fattori della coagulazione⁽²²⁾, o essere secondarie a patologie che ne determinano un elevato consumo⁽¹²⁾, o essere causate da un'elevata perdita, in seguito a emodiluizione, o in seguito alla presenza di inibitori specifici. Esempi frequenti in medicina veterinaria sono avvelenamento con anticoagulanti cumarinici (rodenticidi anticoagulanti), o alterazioni della funzionalità epatica, che può associarsi, all'inibizione dei meccanismi di attivazione dei fattori vitamina K dipendenti (fattore II, VII, IX e X)^(23,24).

FFP e il plasma congelato (FP), contengono albumina ed altre proteine, ma non rappresentano una buona fonte di albumina in quanto apportano incrementi proteici modesti a fronte di elevati volumi trasfusi. Infatti, 45-50 ml/kg di plasma per inducono un incremento di circa 1 g/dl di albumina, in pazienti stabili.⁽¹⁸⁾

Il FFP e il FP vengono somministrati ad un dosaggio iniziale è di 6-10 mL/kg alla velocità di 2-6 mL/kg/h. La dose somministrata può arrivare a 20 ml/kg.

Crioprecipitato (Cryo). Il crioprecipitato e il criosurnatante derivano dall'ulteriore centrifugazione del plasma fresco congelato (FFP). In questo caso alla sacca di FFP è connessa una seconda sacca vuota che serve per il trasferimento del surnatante dopo la centrifugazione. Il Cryo si ottiene scongelando lentamente (una notte) il FFP a 4°C. Si ottiene così un precipitato bianco nel plasma che deve essere separato dal surnatante mediante centrifugazione. Dopo la centrifugazione, nella parte sedimentata si concentrano di alcuni fattori della coagulazione: fattore Von Willebrand, fattore VIII, XI, XII e fibrinogeno che sono contenuti in circa il 10% del volume plasmatico di partenza, permettendo al paziente di ricevere con infusione rapida (pochi minuti), alte concentrazioni terapeutiche di questi fattori. L'unità di crioprecipitato può essere conservata a -20°C per un anno.

Come tutti i prodotti refrigerati o congelati deve essere portato a temperatura ambiente o corporea prima di essere somministrato. Il suo impiego è particolarmente indicato in corso di patologie emostatiche ereditarie quali la malattia di von Willebrand, l'emofilia A ed l' ipofibrinogenemia in cui il crioprecipitato rappresenta l'emocomponente di prima scelta, grazie alla sua rapidità terapeutica. Il crioprecipitato ha infatti la prerogativa di concentrare in un volume minimo un'elevata concentrazione di fibrinogeno e del complesso Fattore di von Willebrand - fattore VIII-, permettendo al paziente di ricevere in infusione rapida, in pochi minuti, concentrazioni terapeutiche di questi fattori⁽⁴⁾. Le carenze congenite di tutti gli altri fattori della coagulazione sono invece trattate con plasma fresco congelato o criosurnatante⁽²⁴⁾. La dose di crioprecipitato da somministrare è di 12-20 mL/kg ogni 10-12 ore oppure 1 unità ogni 10 kg di peso (1 unità=quantità prodotta da 1 unità di plasma).

Criosurnatante: Plasma privo di crioprecipitato; è ciò che residua dalla preparazione del crioprecipitato, contiene i fattori della coagulazione II,VII,IX,X ed è quindi utile per il trattamento delle patologie emostatiche acquisite che nella pratica clinica sono molto più frequenti delle congenite. Queste patologie si sviluppano in seguito alla concomitante insufficienza di più fattori della coagulazione e proteine emostatiche. Le indicazioni terapeutiche per il suo impiego ricalcano quelle del FP, mentre modalità di conservazione e dose di impiego ricalcano quelle per il crioprecipitato.

Occorre sottolineare che i prodotti plasmatici rappresentano terapie di supporto e non trattamenti curativi, e vengono somministrati con la finalità di correggere transitoriamente deficit emostatici. Questi prodotti dovrebbero essere trasfusi idealmente ogni 8-12 h, fino al controllo dell'eventuale sanguinamento e/o della patologia sottostante⁽⁷⁾.

BIBLIOGRAFIA

- Chiaromonte D. Blood-Component Therapy: Selection, Administration and Monitoring. *Clinical Technical Small Animal Practice*, 2004, 19, 63-67.
- Godinho-Cunha LF, Ferreira Rui MRF., Silvestre-Ferreira AC.: Whole blood transfusion in small animals: indications and effects. *Anais Academia Brasileira de Ciencias*, 2011, 83(2): 611-617.
- Lanevski A, Wardrop KJ.: Principles of transfusion medicine in small animals. *Canadian Veterinary Journal*, 2001, 42,447-454
- Abrams-Ogg ACG, Schneider A.: Principles of canine and feline blood collection, processing and storage. In: *Schalm's veterinary hematology*, 6th edition. Wiley Blackwell, Iowa (USA), 2012, 731-737.
- Giger U. Ch. 66 -Transfusion therapy. In: *Small Animal Critical Care Medicine*, Silverstein DC & Hopper K Eds., Saunders Elsevier, St. Louis MO (USA), 2009, 281-286.
- Davidow B. Transfusion Medicine in Small Animals. *Veterinary Clinics Small Animal* 2013, 43,735-756.
- Giger U. Transfusion therapy. In: Silverstein DC, Hopper K. Eds. *Small Animal Critical Care Medicine*. Elsevier, Second edition. St Louis, Missouri (USA), 2015, 327-332.
- Ognean L, Chiurciu V, Stefanut C, et al.: Transfusion Triggers and Therapeutic Efficacy in a Group of Dogs That Underwent Whole Blood Therapy. *Agriculture and Agricultural Science Procedia*, 2015, 6, 363-369
- Jutkowitz LA, Rozanski EA, Moreau JA, et al.: Massive transfusion in dogs: 15 cases (1997-2001). *Journal American Veterinary Medical Association*, 2002, 220, 1664-1669.
- McDevitt RI, Ruaux CG, Baltzer WI. Influence of transfusion technique on survival of autologous red blood cells in the dog. *Journal Veterinary Emergency Critical Care*, 2011, 21, 209-216.
- Kisielewicz C, Self I. Canine and feline blood transfusions: controversies and recent advances in administration practices. *Veterinary Anaesthesiology Analg*, 2014, 41: 233-242.
- Holowaychuk MK, Musulin SE. : The effect of blood usage protocol on the age of packed red blood cell transfusions administered at 2 veterinary teaching hospitals. *Journal Veterinary Emergency Critical Care*, 2015, 25,679-83
- Solomon SB, Wang D, Sun J, et al.: Mortality increases after massive exchange transfusion with older stored blood in canines with experimental pneumonia. *Blood*, 2013, 121, 1663-1672.
- Hann L, Brown DC, King LG, Callan MB. Effect of Duration of Packed Red Blood Cell Storage on Morbidity and Mortality in Dogs after Transfusion: 3,095 cases (2001-2010). *Journal Veterinary Internal Medicine* 2014, 28,1830-1837

15. Brownlee L, Wardrop KJ, Sellon RK, et al.: Use of a Prestorage Leukoreduction Filter Effectively Removes Leukocytes from Canine Whole Blood While Preserving Red Blood Cell Viability. *Journal Veterinary Internal Medicine*, 2000, 14,412–417.
16. Ekiz EE, Arslan M, Akyazi I, et al.: The effects of prestorage leukoreduction and storage duration on the in vitro quality of canine packed red blood cells. *Turkish Journal Veterinary Animal Science*, 2012, 36, 711-717.
17. McMichael MA, Smith SA, Galligan A, et al.: Effect of leukoreduction on transfusion-induced inflammation in dogs. *Journal Veterinary Internal Medicine* 2010,24,1131–1137
18. Brooks MB. Transfusion of plasma products. In: Schalm's veterinary hematology, 6th edition. Wiley Blackwell, Iowa (USA), 2012, 744-750.
19. Walton JE, Hale AS, Brooks MB, et al.: Coagulation Factor and Hemostatic Protein Content of Canine Plasma after Storage of Whole Blood at Ambient Temperature. *Journal Veterinary Internal Medicine* 2014, 28,571–575
20. Grochowsky AR, Rozanski EA, de Laforcade AM, et al.:An ex vivo evaluation of efficacy of refrigerated canine plasma, *Journal Veterinary Emergency Critical Care* 2014, 24,388–397
21. Santoro Beer K, Silverstein C.: Controversies in the use of fresh frozen plasma in critically ill small animal patients. *Veterinary Emergency and Critical Care* 2015, 25,101-106.
22. Weeder PT, Porte RJ, Lisman T.: Hemostasis in liver disease: implications of new concepts for perioperative management. *Transfusion Medicine Reviews* 2014, 28,107–113.
23. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, et al.: Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology* 2006, 44,1039-1046.
24. Stokol T, Parry BW. : Efficacy of fresh frozen plasma and cryoprecipitate in dogs with von Willebrand's disease and hemophilia A. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1998 12, 84-92.