



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Sede Amministrativa: UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
Dipartimento di Biomedicina Comparata e Alimentazione

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE VETERINARIE
INDIRIZZO COMUNE
CICLO XXVI

**Rapporto tra il diametro della vena cava caudale e
dell'aorta (CVC/Ao ratio): studio di un nuovo indice
ecografico di volemia e del suo utilizzo come
predittore della risposta ai fluidi nel cane**

Direttore della Scuola: Ch.mo Prof. GABAI Gianfranco

Supervisore: Ch.mo Prof. BUSETTO Roberto

Dottorando: Dr.ssa MENEGHINI Caterina

... alla mia famiglia

Indice delle figure e delle tabelle	7
ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI	9
RIASSUNTO	11
SUMMARY	14
CAPITOLO 1	
INTRODUZIONE GENERALE E RASSEGNA DELLA LETTERATURA	16
1.1. Principi di emodinamica	17
1.1.1. Fisiologia del sistema cardio vascolare	17
1.1.2. Circolazione sistemica e polmonare, pressione di perfusione	18
1.1.3. Il ciclo cardiaco e funzionalità ventricolare	22
1.1.4. Legge di Frank-Starling	26
1.2. FLUIDOTERAPIA IN RELAZIONE ALLA VOLEMIA	28
1.2.1 Fisiologia dei fluidi relativa alla volemia	28
1.2.2 Fisiopatologia della volemia	30
1.2.3. Ruolo della volemia nella perfusione tissutale	33
1.2.4. Individualizzazione della volemia e ottimizzazione emodinamica	36
1.2.5. L'importanza della relazione di Frank-Starling nell'ottimizzazione emodinamica	39
1.2.6 Fluid challenge	41
1.3 PARAMETRI UTILIZZATI NELLA GUIDA ALLA FLUIDOTERAPIA.....	43
1.3.1 parametri statici	43
1.3.2 parametri dinamici.....	46
1.3.3 Indici statici e dinamici in veterinaria	52
1.3.3 l'ecografia in medicina in terapia intensiva e medicina d'urgenza.....	54
CAPITOLO 2	
PARTE SPERIMENTALE	56
2.1 Introduzione	57
2.2 Scopo dello studio	62

2.3 Studio preliminare	63
2.3.1 Materiali e metodi	63
2.3.1.1. Soggetti sperimentali	63
2.3.1.2. Protocollo di studio	64
2.3.1.3. Parametri ultrasonografici	68
2.3.1.4. Analisi statistica.....	70
2.3.2 Risultati	70
2.3.3 Discussione	74
2.4 Studio principale	79
2.4.1 Materiali e metodi	79
2.4.1.1. Soggetti sperimentali	79
2.4.1.2. Protocollo di studio	79
2.4.1.3. Parametri ultrasonografici	81
2.4.1.4. Analisi statistica	83
2.4.2 Risultati	83
2.4.3 Discussione	86
2.5 Conclusioni e prospettive future	93
BIBLIOGRAFIA	94

ELENCO DELLE FIGURE E DELLE TABELLE

Fig 1.1 Circolazione sistemica e polmonare

Fig 1.2 Le camere cardiache

Fig 1.3 Curva di Frank&Starling

Fig 1.4 Equazione di Starling

Fig 1.5 Fluidoterapia individualizzata al paziente

Fig 1.6 Relazione di Frank-Starling e ottimizzazione emodinamica

Fig 1.7 Relazione cuore-polmone ed effetti emodinamici della ventilazione meccanica

Fig 1.8 Relazione tra indici dinamici invasivi di fluid responsiveness e curva di Frank-Starling

Fig 2.1 Immagine dell'onda dell'onda arteriosa sistemica invasiva e tecnica di misurazione della SPV

Fig 2.2. Corretto posizionamento per la misurazione dei parametri ultrasonografici

Fig 2.3 Proiezione ecografica erronea, con sonda posizionata troppo caudalmente (è visibile il parenchima epatico)

Fig 2.4 Scansione ecografica, in proiezione trasversale a livello del 10-12° spazio intercostale. Sono visibili l'aorta (Ao) che è la struttura vascolare che si trova posizionata più dorsalmente; la vena cava caudale (CVC) che si trova ventralmente e a destra rispetto all'aorta, e la vena porta (PV), che a sua volta si trova ventralmente e a destra rispetto alla CVC.

Fig 2.5 Metodica di calcolo dell'indice CVC/Ao ratio tramite misurazione dell'asse lungo e dell'asse corto della CVC.

Fig 2.6 Rappresentazione schematica dell'asse corto e lungo della CVC

Fig 2.7 Scatter plot del coefficiente di correlazione di Pearson tra i valori di SPV, misurata a una Ppicc di 8 cmH₂O e di CVC/Ao ratio pre bolo e dopo ottimizzazione emodinamica. SPV = systolic pressure variation; CVC = vena cava caudale; Ao = aorta.

Fig 2.8 Analisi della regression lineare tra l'incremento del rapport tra il CVC/Ao ratio (variabile indipendente) e la dose totale di fluidi somministrata (variabile indipendente). L'asse x rappresenta l'incremento del CVC/Ao ratio conseguente all'ottimizzazione emodinamica; l'asse delle y rappresenta la dose totale dei fluidi somministrata ai soggetti.

La linea continua rappresenta la regression lineare; la linea tratteggiata l'intervallo di confidenza del 95%. CVC, vena cava caudale; Ao, aorta.

Fig 2.9 Misurazione della IVC tramite proiezione longitudinale e trasversale e accuratezza delle misurazioni in relazione allo spostamento della IVC durante le fasi respiratory (Tratto da Blehar et al 2012)

Fig 2.10 Immagine trasversa in modalità B del fegato al livello della porta hepatis dello stesso soggetto in due situazioni cliniche diverse: in (A) la forma del vaso in condizione di deplezione di volume; in (B) dopo ottimizzazione emodinamica. In (A) la CVC assume una forma ellissoidale e si possono differenziare l'asse lungo e l'asse corto che si intersecano perpendicolarmente tra loro. In (B) la CVC assume una forma rotondeggiante e l'asse corto raggiunge quasi le dimensioni del diametro aortico. 1, asse lungo della CVC; 2, asse corto della CVC; 3, diametro dell'aorta

Fig 2.11 Rappresentazione della proiezione apicale del LVTO con misurazione tramite Doppler dell'integrale velocità tempo del flusso aortico (VTI)

Tab1.1 Analisi dei valori predittivi utilizzati per determinare la fluid responsiveness nell'uomo (Marik et al 2011)

Tab 1.2 che illustra l'algoritmo di diagnosi/trattamento del paziente in shock tramite critical ultrasound

Tab 1.3 Comparazione tra le variabili emodinamiche misurate prima (pre bolo) e dopo ottimizzazione emodinamica (post MFB) di 19 cani anestetizzati e ventilati meccanicamente con una Ppicc 8 cmH₂O e mantenuti in anestesia generale tramite isoflorano vaporizzato in una miscela di ossigeno ed aria.

Tab 1.4 Analisi della correlazione tra CVC/Ao e SPV

Tab 2.1 Comparazione tra le variabili emodinamiche misurate prima dell'infusione del bolo di 3-4 ml kg⁻¹ di Ringer Lattato (MFC) di 13 cani responder (NR) e 8 responder (R), tutti coscienti ed in ventilazione spontanea.

ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI

Ao aorta

BE eccesso di basi

BES bedside ultrasound

CI cardiac index

CI-CVC collassabilità della vena cava caudale

CO gittata cardiaca

CVC vena cava caudale

CVC/Ao vena cava caudale/aorta

CVP pressione venosa centrale

DO₂ disponibilità di ossigeno

EDV volume ventricolare di fine diastole

ETCO₂ CO₂ di fine espirazione

FAST Focused Assessment with Sonography for Trauma

E-FAST Extended Focused Assessment with Sonography for Trauma

FC frequenza cardiaca

GDT gold directed therapy

I:E rapporto inspirazione espirazione

IPPV ventilazione meccanica a pressione positiva

ISO ET concentrazione isoflorano di fine espirazione

IVC vena cava inferiore

IVC/Ao vena cava inferiore/aorta

LVOT tratto di efflusso del ventricolo destro

MAP pressione arteriosa media

MBF mini bolo di fluidi

MFC mini fluid challenge

Ppicc pressione di picco inspiratoria

PaOP pressione di occlusione dell'arteria polmonare

RR frequenza respiratoria

SAP pressione arteriosa sistolica

SpO₂ percentuale di saturazione emoglobinica

SPV systolic pressure variation
SV gittata sistolica
SVO2 saturazione venosa centrale
T temperatura
TEE ecografia trans esofagea
TTE ecografia trans toracica
VO2 consumo di ossigeno
VT volume tidalico
VTI integrale velocità tempo

L'ottimizzazione della volemia è di fondamentale importanza nel paziente in emergenza-urgenza, terapia intensiva e nel perioperatorio. Numerosi studi hanno dimostrato che l'utilizzo d'indici clinici, correlati alla volemia, capaci di predire se il soggetto necessita fluidi o meno (indici di fluid responsiveness), possono ridurre mortalità e morbilità nel paziente critico e in anestesia. In letteratura sono definiti "responder" quei soggetti che in conseguenza di un bolo di fluidi incrementano la gittata cardiaca di un valore $\geq 15\%$ del valore pre-bolo. Chi non abbia questo miglioramento viene definito "non-responder".

L'ipotesi è che questo effetto benefico sia raggiunto per due motivi: una più rapida individuazione e trattamento dei soggetti ipovolemici e la riduzione del rischio di sovraidratazione, trovata essere causa di peggioramento dell'outcome. In medicina umana sono stati validati diversi indici predittivi di risposta al carico volemico che guidano la fluidoterapia. Sistemi invasivi come la pressione venosa centrale o la pressione d'incuneamento polmonare, che utilizzavano misure di pressione per stimare volumi, sono stati di recente superati, nel soggetto cosciente, da indici ecografici non invasivi statici (volumetria cardiaca ventricolare, diametro della vena cava inferiore) e dinamici (doppler flusso artico, collassabilità della vena cava). Al momento non esistono indici di predittività della risposta ai fluidi nel paziente canino cosciente.

In veterinaria in cani anestetizzati e ventilati meccanicamente è stata validata la systolic pressure variation (SPV) come indicatore dinamico della volemia (Perel et al (1987)). Purtroppo l'SPV non può essere usato nel soggetto cosciente e, quindi, è di difficile impiego nel pre o post-operatorio in veterinaria.

L'individuazione di un indice correlato alla volemia, facilmente misurabile in un soggetto cosciente, capace di dare un'indicazione sensibile, specifica, immediata e con un costo contenuto è di assoluta importanza nella pratica quotidiana.

In medicina umana si è andata affermando la critical ultrasound, cioè l'utilizzo dell'ultrasonografia nell'ambito critico e nel perioperatorio per rispondere rapidamente a quesiti clinici semplici ma essenziali e, quindi, essere in grado di capire la patofisiologia del processo in atto. La critical ultrasound è tipicamente una tecnica utilizzata da medici del pronto soccorso, intensivisti e anestesisti che tramite l'utilizzo di semplici scansioni sono in grado, con elevata specificità e sensibilità, di rispondere in maniera binaria (si/no)

a importanti quesiti clinici. Uno dei quesiti è la valutazione dello stato volemico del soggetto. Gli approcci principali sono due uno si basa sull'acquisizione di un'immagine cardiaca, l'altro sulla dimensione e collassabilità della vena cava inferiore nel suo tratto toracico. Il cuore in qualsiasi proiezione si scelga di indagarlo, qualora sia presente una grave ipovolemia, avrà volumi diastolici molto ridotti e miocardio ipercinetico. La valutazione della vena cava si rivolge invece alla dimensione e alla collassabilità del vaso in inspirazione. Nell'uomo la dimensione della vena cava è valutata in relazione a un range di normalità nell'adulto. Tuttavia in pediatria, dove la variabilità della taglia dei pazienti è più simile a quella verificabile in veterinaria, è stato proposto l'utilizzo di un indice adimensionale risultante dal rapporto tra diametro della vena cava e diametro dell'aorta (CVC/Ao). Questo indice risolve il problema della difficoltà di costruirsi un range di normalità in una popolazione con una notevole variabilità nella taglia.

Obiettivi del progetto di ricerca:

- Validare il rapporto tra il diametro della vena cava caudale e l'aorta CVC/Ao per la valutazione della volemia, confrontandolo con l'SPV ed inoltre di individuare il range di normalità per il rapporto CVC/Ao in cani anestetizzati e ventilati automaticamente.
- Validare il rapporto CVC/Ao come indice predittivo di risposta a un bolo di fluidi nel cane cosciente, identificando un valore di CVC/Ao ratio capace di prevedere, con buona sensibilità e specificità, quali soggetti necessitino di espansione volemica e quali no;
- Validare rapporto tra il valore minore dell'asse minore della CVC e il valore massimo dell'asse minore della CVC durante un atto respiratorio (indice di collassabilità) come indice predittivo di risposta a un bolo di fluidi nel cane cosciente, identificando un valore di questo indice capace di prevedere, con buona sensibilità e specificità, quali soggetti necessitino di espansione volemica e quali no;

Al momento non esistono indici di predittività della risposta ai fluidi nel paziente canino cosciente. Storicamente è stato utilizzato come indice statico la pressione venosa centrale. Questa metodica, oltre ad essere invasiva e non praticabile nella realtà quotidiana ambulatoriale nel paziente cosciente, è stato dimostrato, sia nell'uomo che nel cane, non essere affidabile. L'originalità del lavoro consiste nel fatto che per la prima volta, saranno individuati degli indici correlati alla volemia, utilizzabili nel cane cosciente tramite l'utilizzo di cut-off capaci di discriminare quei soggetti che devono essere sottoposti ad una espansione volemica (responders Vs non-responders).

Altro aspetto originale, è il fatto che la valutazione della variazione della gittata cardiaca dopo il bolo di fluidi, sarà effettuata con l'uso della variazione dell'integrale velocità-tempo del flusso aortico (VTI), misurata con esame ecocardiografico in modalità Doppler. Questo metodo non invasivo permette di utilizzare un approccio di assoluto rigore scientifico nel massimo rispetto dell'integrità del paziente canino. Tale metodo utilizzato sovente in soggetti umani, non è mai stato utilizzato, prima d'ora nella clinica dei piccoli animali.

SUMMARY

Volemia optimization is crucial for the successful treatment of critical subjects in the intensive care unit (ICU). It is well known that fluids imbalance increased risk of morbidity and mortality. Individualized goal directed fluid therapy is a term used to describe the use of predictors of fluid responsiveness (PFR) to guide fluids administration and to discriminate between who will benefit from a bolus of fluid (responders (R)) from who won't (non-responders (NR)). In the last decade static or dynamic ultrasound PRFs have been described in humans to guide fluid therapy. Caudal vena cava and aortic diameter ratio (CVC/Ao-ratio) has been also found being highly correlated to volemia in dogs². Aim of the work is to explore diagnostic accuracy of some possible PFR in dogs.

Prospective study enrolling ICU dogs, in which a fluid therapy regime had to be planned. Dogs with recognized arrhythmias, cardiac or intrathoracic diseases were excluded. Before and immediately after a mini-bolus of fluids (MBF) administration (4 ml Kg⁻¹ of Ringers' lactate IV over 60 seconds) the following data were recorded: heart rate (HR); respiratory rate (RR); non invasive blood pressure (NIBP); left ventricle end diastolic diameter (LVEDD in right side short axis parasternal view); velocity time integral of aortic flow (VTI in subcostal view); CVC and Ao transverse us-scanning were recorded by a right lateral intercostal scanning at the level of porta hepatis. Responders had an increased of VTI by of 15% after bolus. The maximal (CVCs-a-max) and the minimal (CVCs-a-min) dimension reached by the short axis of the CVC during the respiratory cycling and the Ao dimension during diastole (Aod) were measured. CVC/AO-ratio was calculated as CVCs-a-max/Aod. CVC collapsibility was measured as: $((CVCs-a-max - CVCs-a-min)/CVCs-a-max) \times 100$.

Twenty-one dogs were included: median age 72(12-360)months, median weight 7(1.5-30)kg. Median basal HR and MAP were 124(59-190)bpm and 109(74-160)mmHg. Eight dogs were R and 13 NR. CVCs-a max/Aod ROC=0.84 (0.61-0.96) p=0.0005 cutoff=0.82 (Se=100%; Sp=77%). CVCs-a min/Aod ROC=0.74 (0.50-0.90) p=0.04 cutoff=0.56 (Se=87 %; Sp=54%). EDVI: ROC=0.78(0.55-0.93) (p=0.02) cutoff = 0.55 (Se=75%; Sp=92%). CVC collapsibility ROC=0.51 p=0.94. ROC for multiple independent predictors (EDVI and CAVA MAX) is : 0,894 (0,683-0,985) p=0,008.

CVCs-a max/Aod and good PFR in dogs. They are simple, reliable, easy to learn methods to guide fluid therapy. CVC collapsibility can not be used as PFR in this specie.

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE GENERALE E RASSEGNA DELLA LETTERATURA

1.1. PRINCIPI DI EMODINAMICA

1.1.1. La fisiologia del sistema cardio vascolare

Il sistema cardiocircolatorio è un'unità fisiologicamente e anatomicamente integrata la cui funzione principale è quella di distribuire ossigeno e i nutrienti ai tessuti periferici, e di rimuovere la CO₂ e gli altri prodotti del metabolismo tissutale (Berne and Levy 2001).

A William Harvey si deve la concezione moderna della fisiologia cardiovascolare. La grandezza di Harvey fu di capire la dinamica della circolazione sanguigna, dimostrò, infatti, che il cuore era il centro della circolazione e che funzionava come una pompa autonoma, spingendo nelle arterie il sangue che gli arrivava dalle vene (Stephenson 2005).

Il cuore è una pompa premente-aspirante la cui funzione è di imprimere, a un certo volume di sangue, la pressione che permette al sangue stesso di essere spinto nei vasi sanguigni.

Il sistema vascolare è composto da una serie di vasi sanguigni che costituiscono, nell'insieme, due circoli chiusi: il circolo polmonare e quello sistemico.

In condizioni fisiologiche, inoltre, il sistema circolatorio oltre a regolare l'ossigenazione e la distribuzione delle sostanze nutritive, interviene nei meccanismi omeostatici, quali la regolazione della temperatura corporea e la comunicazione per via umorale all'interno dell'organismo (trasportando gli ormoni, importanti messaggeri chimici del nostro organismo). Infine l'acqua e gli elettroliti (Na⁺, K⁺, Ca²⁺, H⁺, HCO₃⁻ e Cl⁻) circolano nel torrente sanguigno, l'equilibrio di queste molecole è fondamentale per la sopravvivenza e ciò è garantito dall'apparato cardiocircolatorio che le trasporta agli organi deputati alla loro regolazione (principalmente i reni) (Facello and Guglielmino 1998).

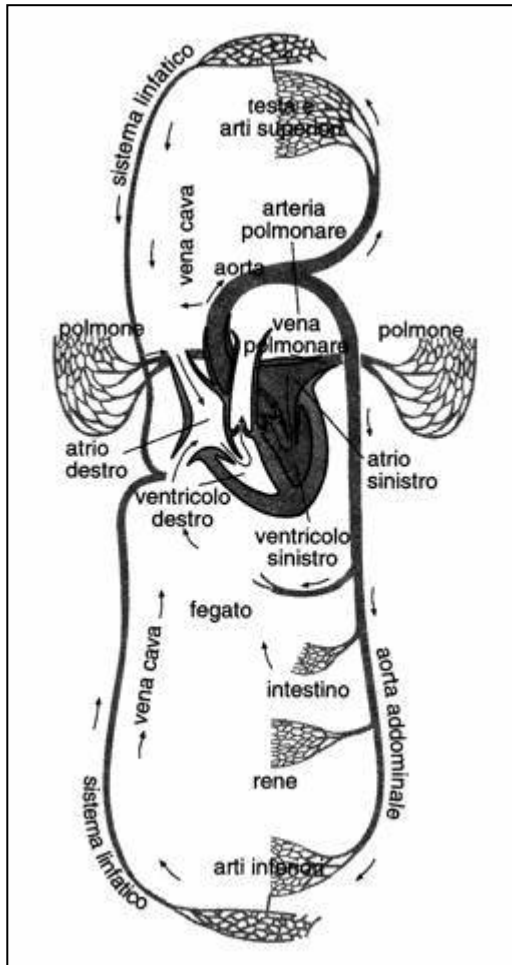


Figura 1.1

Circolazione sistemica e polmonare.

L'immagine illustra in modo schematico l'organizzazione della rete polmonare e di quella sistemica e la distribuzione dell'albero arterioso (che trasporta sangue ossigenato) e di quello venoso (che trasporta sangue da ossigenare).

1.1.2. Circolazione sistemica e polmonare, pressione di perfusione

La circolazione del sangue tra il cuore e i polmoni (e ritorno) costituisce la circolazione polmonare o piccola circolazione, mentre quella del sangue tra il cuore e il resto del corpo (e ritorno) viene denominata circolazione sistemica o grande circolazione (Fig 1.1.). La circolazione polmonare determina il passaggio del sangue da ossigenare, espulso dal cuore attraverso l'arteria polmonare, nei polmoni. Qui abbiamo la cessione di anidride carbonica da parte del sangue che si carica di ossigeno. Il circolo si chiude, quindi, con il ritorno del sangue ossigenato al cuore tramite le vene polmonari. La circolazione sistemica è caratterizzata dall'espulsione del sangue ossigenato proveniente dai polmoni tramite l'arteria aorta. Il sangue viene quindi trasportato, tramite un insieme di diramazioni assai complesso, ai diversi organi, ai quali cede ossigeno e nutrienti. Il circolo si chiude con il ritorno del sangue depauperato al cuore, tramite le vene cave (Fig 1.2.).

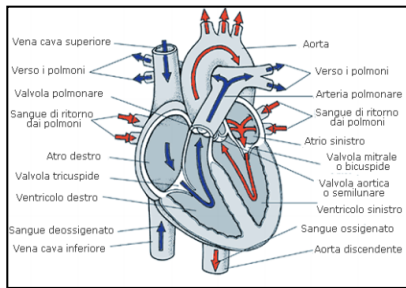


Fig 1.2

Le camere cardiache.

L'immagine rappresenta le camere in cui è suddiviso il cuore (atri e ventricoli) e i vasi sanguigni che arrivano e partono dal cuore. Le frecce blu rappresentano il flusso del sangue deossigenato che da tutto il corpo giunge al cuore, passa per la parte destra e poi raggiunge i polmoni attraverso l'arteria polmonare. Le frecce rosse rappresentano il flusso del sangue ossigenato che ritorna al cuore dai polmoni e poi attraverso l'aorta raggiunge tutto il corpo. (Tratto da: Berne R.M. et al 2000).

I vasi sanguigni che costituiscono il sistema vascolare, si distinguono in arterie, vene e capillari.

Le arterie, nella circolazione sistemica, trasportano sangue ossigenato ai tessuti. La più grande è l'aorta, situata all'uscita del ventricolo sinistro, che si dirama in medie e piccole arterie, e poi in arteriole. Le pareti delle arterie sono costituite da notevole tessuto elastico e tessuto muscolare liscio e connettivo. Lo spessore della parete è importante, dovendo ricevere sangue ad una pressione elevata. Le arteriole sono i rami più piccoli delle arterie, la loro parete è costituita per la maggior parte di muscolatura liscia e rappresenta il distretto che impone la più alta resistenza al flusso del sangue.

Le vene, nella circolazione sistemica, riportano sangue depauperato al cuore. Sono costituite da una parete sottile di cellule endoteliali e da una modesta componente di tessuto elastico, cellule muscolari lisce e tessuto connettivo. Sono meno elastiche delle arterie ma caratterizzate da elevata comprimibilità e plasticità, caratteristiche che le rendono in grado di contenere la più alta percentuale di sangue. Si dividono in vene di piccolo calibro o venule, vene di calibro medio o recettive, e vene di grosso calibro o propulsive.

La rete capillare è l'unità anatomico-funzionale dove avviene lo scambio di sostanze nutritive, gas, acqua e soluti tra sangue e tessuti. Come le vene, essi sono dotati di pareti sottili, composte da un singolo strato di cellule endoteliali circondate dalla lamina basale. Si possono dividere, in base al grado di permeabilità, in capillari continui, fenestrati e sinusoidali: i primi sono altamente selettivi, i secondi sono permeabili a molecole come peptidi e proteine, i terzi infine permettono il passaggio a fluidi e grandi soluti (più grandi di piccole proteine).

La compliance, che rappresenta la capacità dei vasi di dilatarsi sotto l'effetto di una pressione crescente (quindi, in fase sistolica), per poi restringersi sotto l'effetto di una

pressione decrescente (in fase diastolica), dipende dalle caratteristiche di deformabilità dei vasi sanguigni. Tale caratteristica, di fondamentale importanza, fa sì che una porzione di volume di sangue eiettato dal cuore venga inizialmente accumulato dai vasi dilatati, e successivamente restituito dai vasi ritornati alla dimensione “di riposo”. Le arterie, dette vasi di resistenza, hanno complianza bassa e contengono piccoli volumi di sangue ad alta pressione. Le vene, dette vasi di capacitanza, essendo in grado di contenere un ampio volume di sangue a bassa pressione, hanno complianza elevata. La complianza vene è circa 20 volte maggiore rispetto alle arterie; per questa loro caratteristica le vene vengono definite vasi che rappresentano una “riserva di volume” mentre le arterie sono vasi che fungono da “riserva di pressione”.

Nonostante il volume di sangue immesso nell’aorta sia uguale a quello drenato dalle vene cave, è fondamentale comprendere perché, a ogni battito cardiaco, la pressione vari poco nelle vene cave mentre subisce importanti variazioni nell’aorta. L’aumento o la diminuzione del volume nel versante venoso causa minime variazioni pressorie, cosa che non avviene nelle arterie dove piccole modificazioni del volume causano notevoli aumenti pressori. Le arterie sono in grado di sopportare grandi variazioni di pressione durante la sistole per poi restituirla durante la fase diastolica, in modo da garantire il flusso.

La pressione di perfusione è definita come la pressione fornita dalla circolazione sanguigna che fa sì che il sangue possa scorrere attraverso il sistema vascolare. Si calcola tramite la differenza della pressione media misurata a livello arterioso e quella misurata sul fronte venoso. A livello aortico riconosciamo due pressioni misurabili, quella sistolica e quella diastolica, la prima è misurabile quando la contrazione del ventricolo sinistro porta alla massima dilatazione dell’aorta che viene sottoposta ad una forte tensione, mediamente il suo valore è di 120 mmHg. La seconda invece, pressione diastolica, è il valore minimo misurabile pochi istanti prima della successiva contrazione ventricolare, mediamente il suo valore è di 80 mmHg. La pressione aortica media, ovvero il valore medio della pressione pulsatile dell’aorta, è normalmente di 98 mmHg, questa rappresenta l’energia potenziale che serve a far scorrere il sangue nella circolazione sistemica superando le forze d’attrito composte dalle resistenze periferiche. L’energia potenziale iniziale è quindi dissipata dalle resistenze periferiche, tant’è che sul fronte venoso, a livello di vena cava, la pressione mediamente misurabile è di 3 mmHg. Possiamo ricavarci dunque il valore della pressione di perfusione del sangue nella circolazione sistemica ovvero $(98 - 3)$ mmHg, quindi 95

mmHg. Nella piccola circolazione polmonare i valori sono differenti, 20 e 8 mmHg sono rispettivamente la pressione sistolica e quella diastolica nell'arteria polmonare, il valore medio è di 13 mmHg; nelle vene polmonari mediamente la pressione è di 5 mmHg per cui la pressione di perfusione con cui il sangue fluisce attraverso il polmone sarà di 8 mmHg (Stephenson, 2005).

Il flusso ematico viene ad essere condizionato fortemente da un rapporto continuo tra resistenza e flusso. Questa interdipendenza è descritta dalla legge di Poiseuille.

$$R = \frac{8\eta l}{\pi r^4}$$

Questa equazione evidenzia come il raggio (r) sia il maggiore determinante della resistenza di un tubo. La resistenza è inversamente proporzionale alla quarta potenza del raggio, quindi raddoppiando il raggio del tubo la resistenza cala di 16 volte. Altre importanti determinanti sono la lunghezza del tubo (l) e la viscosità del fluido (η), direttamente proporzionali alla resistenza.

Da questa legge risulta che tanto maggiore è il diametro del vaso, tanto minore risulta la resistenza al flusso. Per la legge di continuità, in ogni distretto del circolo la quantità del flusso deve essere costante. Il flusso è uguale alla velocità per l'area della superficie attraversata. Si comprende come, aumentando la superficie di un sistema distrettuale, si ottiene una riduzione della velocità e della resistenza al flusso stessa. Quindi, i distretti vascolari periferici permettono alti quantitativi di flusso con basse velocità e basse resistenze, consentendo il massimo scambio fra circolo e tessuti periferici.

Le arteriole sono il punto in cui le resistenze vascolari possono essere regolate tramite la dilatazione o la contrazione della muscolatura liscia che circonda le loro pareti e che ne varia il diametro. Di conseguenza un aumento o una diminuzione delle resistenze vascolari potrà aumentare o diminuire il flusso ematico e quindi la perfusione degli organi.

La resistenza periferica è molto maggiore nella circolazione sistemica rispetto a quella polmonare: la resistenza è definita come il rapporto tra la differenza di pressione e il flusso. La differenza di pressione nella circolazione sistemica si ottiene sottraendo alla pressione media dell'aorta la pressione della vena cava (98 - 3) mmHg mentre il flusso sanguigno corrisponde alla gittata cardiaca (in un cane mediamente 2,5 l/min) per cui le resistenze periferiche totali sono di circa 38 mmHg $l \text{ min}^{-1}$. Invece nella piccola

circolazione la resistenza vascolare polmonare può essere calcolata dividendo la variazione di pressione del versante arterioso e di quello venoso per la gittata cardiaca:

$$\text{resistenza vascolare polmonare} = (p. \text{ art. polm.} - p. \text{ ven. polm.}) / \text{gittata cardiaca.}$$

Fisiologicamente in un cane la pressione arteriosa polmonare media è di 13 mmHg mentre quella venosa è di 5 mmHg quindi la resistenza vascolare polmonare è di 3.2 mmHg essendo appunto la gittata cardiaca di 2,5 l/min.

1.1.3. Il ciclo cardiaco e funzionalità ventricolare

Il sangue circola nell'organismo secondo un comportamento periodico: il cuore 'pulsa', cioè si contrae e si rilascia ritmicamente consentendo il riempimento delle sue diverse camere e l'espulsione del sangue verso la rete vascolare. L'espressione di questa funzione cardiaca è data dal ciclo cardiaco, cioè dall'interazione esistente fra le varie fasi della sistole e della diastole. Per ciclo cardiaco s'intende il periodo compreso tra l'inizio di un battito cardiaco e il successivo.

La sistole è il periodo (di tempo) durante il quale il muscolo si trasforma dal suo stato totalmente rilassato a quello di massima attivazione meccanica, durante la quale una camera spinge il sangue in una camera adiacente o in un tronco arterioso. L'inizio della sistole avviene quando la membrana cellulare si depolarizza e il calcio entra nella cellula per iniziare una sequenza di eventi che porta all'accoppiamento eccitazione-contrazione dei miofilamenti cardiaci. Questa fase si caratterizza da due diversi momenti: la contrazione isovolumetrica e la fase eiettiva. La prima ha inizio nel momento di chiusura delle valvole atrio-ventricolari quando ancora le semilunari sono chiuse. In questa fase i ventricoli sono colmi di sangue, la contrazione avviene a valvole chiuse, il volume della camera rimane invariato, mentre aumenta la pressione intracamerale per l'inizio della fase eiettiva della sistole. L'eiezione ventricolare inizia con l'apertura delle valvole semilunari, appena la pressione in ventricolo supera quella in aorta e in arteria polmonare ed è caratterizzata dalla rapida eiezione del sangue in arteria. Questa fase continua sino a quando la pressione intraventricolare sinistra eguaglia e supera la pressione sistemica, con conseguente chiusura delle valvole semilunari. Con la chiusura di queste ultime ha inizio la diastole.

La diastole è il periodo (di tempo) durante il quale il muscolo si rilassa, ovvero dallo stato di massima attivazione (che si verifica verso la fine della sistole) torna al suo stato di riposo. Durante questo periodo la camera si riempie di sangue e si prepara per la sistole successiva. E' composta da una fase di rilasciamento isovolumetrico seguita da una fase di riempimento ventricolare. Durante la prima fase la camera ventricolare si distende aumentando i diametri e riducendo le pressioni di riempimento. E' una fase importantissima caratterizzata a livello cellulare, dalla ricaptazione da parte del reticolo sarcoplasmatico degli ioni calcio, meccanismo che è ATP-dipendente e quindi condizionato prevalentemente dalla funzione mitocondriale. La diminuzione della pressione in camera ventricolare al di sotto della pressione atriale consente l'apertura della valvola atrioventricolare che determina l'inizio del riempimento ventricolare. In primissimo tempo vi è il cosiddetto riempimento rapido (circa il 70-75% del riempimento ventricolare), a cui segue, dopo una fase di diastasi, la contrazione atriale con completamento del riempimento ventricolare. A questo punto le valvole atrio ventricolari si chiudono, evento che determina l'inizio di una nuova sistole isovolumetrica (Braunwald et al 2011).

La funzione ventricolare è condizionata dalla relazione esistente tra: miocardio, camera ventricolare con relativi volumi e resistenze del circolo. Gli elementi che possono condizionare la relazione pressione/volume sono: precarico, postcarico, contrattilità, frequenza cardiaca, massa miocardica e geometria ventricolare.

Per precarico s'intende la tensione che si sviluppa sulla parete del ventricolo che alla fine della fase diastolica, cioè il carico imposto alla fibra miocardica prima della sua contrazione. Tanto maggiore sarà la distensione del miocardio, tanto maggiore risulterà la forza di contrazione del miocardio stesso (Legge di Frank-Starling, par 1.1.4). La capacità di sviluppare la contrazione è in funzione della lunghezza dei sarcomeri e del rapporto sterico fra i filamenti di actina e miosina e aumenta proporzionalmente allo stiramento della fibra stessa fino a un punto oltre il quale i rapporti spaziali si modificano con progressiva perdita della funzione contrattile. A questa condizione segue un progressivo aumento della pressione diastolica (disfunzione diastolica). Secondo la legge di Laplace sullo stress parietale, all'aumentare del carico diastolico consegue l'adattamento parietale tramite ipertrofia miocardica con aspetto eccentrico.

Legge di Laplace:

$$T (\text{tensione}) = p (\text{pressione}) \times r (\text{raggio})$$

L'applicazione della legge di Laplace al cuore afferma che: il ventricolo, per produrre al suo interno una certa pressione (P) deve sviluppare una tensione parietale (T), il cui valore dipende dallo spessore della parete e dal raggio della camera ventricolare.

La resistenza incontrata dal sangue che entra in camera ventricolare e la distensione intrinseca del miocardio definiscono la "compliance" ventricolare. Quest'ultima è influenzata da precarico, frequenza cardiaca e ricaptazione del calcio da parte del reticolo sarcoplasmatico. L'alterazione di una di queste componenti modificherà la compliance ventricolare.

Per post carico s'intende la forza che agisce su ogni fibra miocardica e che si oppone all'accorciamento della stessa. Può essere definita come la resistenza che il miocardio deve superare per consentire l'eiezione. Sempre la legge di Laplace descrive come maggiore sarà la pressione sviluppata dalla parete, maggiore sarà lo stress sulla fibra miocardica e la risposta ipertrofica conseguente.

La frequenza cardiaca rappresenta il numero dei cicli cardiaci nell'unità di tempo. Dipende sostanzialmente dalla risposta barorecettoriale. La prima fase di adattamento del cuore alla riduzione di portata cardiaca è, infatti, rappresentato dalla stimolazione dei beta recettori grazie alla quale si osserva un aumento della frequenza cardiaca e in parte della forza contrattile. L'aumento della frequenza cardiaca però determina una riduzione della fase di diastole e di conseguenza dell'ossigenazione miocardica.

La contrattilità rappresenta la capacità intrinseca della fibra miocardica di sviluppare la contrazione ed è un indice fondamentale di performance miocardica. Non dipende da fattori esterni ed è condizionata dalla capacità di ogni fibra miocardica di ottimizzare l'accoppiamento dell'evento elettrico con l'evento meccanico. Dipende pertanto dalle caratteristiche di funzionalità actomiosinica, dalla capacità di produrre ATP, dalla funzionalità dei secondi messaggeri e dall'integrità della membrana sarcoplasmatica.

Un parametro importante nella pratica clinica è la frazione di eiezione ovvero la percentuale di sangue pompato nelle rispettive circolazioni rispetto alla totalità del sangue

presente prima dell'inizio della contrazione ventricolare e che è calcolabile sottraendo al volume di fine diastole il volume di fine sistole:

$$\text{Frazione d'eiezione} = \text{Vol. sistolico} / \text{Vol. fine diastole}$$

Normalmente questo valore è compreso tra il 50% e il 65%.

Per gittata cardiaca intendiamo il volume totale di sangue che ogni ventricolo mette in circolo nell'unità di tempo, questo valore è il prodotto dell'eiezione ventricolare per la frequenza cardiaca; per poter aumentare la gittata cardiaca quindi il nostro organismo deve aumentare o la frequenza cardiaca o l'eiezione ventricolare o entrambi. Oltre una certa frequenza cardiaca, ulteriori aumenti della stessa non determinano un aumento significativo della gittata cardiaca, infatti all'aumento dei battiti per minuto del cuore corrisponde una riduzione del tempo di riempimento ventricolare diastolico. Ciò determina una riduzione del volume di fine diastole che al di sotto di un certo valore non potrà più essere compensato dall'aumento della frequenza e quindi la gittata cardiaca diminuirà. È molto importante mantenere un buon tempo diastolico anche perché la perfusione del miocardio tramite la circolazione coronarica avviene principalmente in questa fase. La stimolazione simpatica agisce aumentando sia la frequenza cardiaca, preservando comunque il tempo di riempimento diastolico, sia la forza di contrazione ventricolare. La forza di contrazione è il fattore che maggiormente influisce sulla gittata sistolica grazie alla riduzione del volume di fine sistole. L'altra variabile regolabile dal nostro organismo per aumentare la gittata cardiaca è l'eiezione ventricolare. Essendo questa la differenza tra il volume di fine diastole e quello di fine sistole, un aumento del primo volume o una riduzione del secondo produrrà un aumento del volume immesso in circolo.

Tre fattori sono importanti nella regolazione del volume di fine diastole: il precarico, la "compliance" ventricolare e il tempo di riempimento diastolico.

La pressione arteriosa (PA) sia frutto di due soli fattori, gittata cardiaca (CO) e resistenze periferiche totali (RPT). Un esempio di come funzioni la relazione sopra citata è la risposta dell'organismo all'attività muscolare: durante questo sforzo la gittata cardiaca aumenta per stimolazione del sistema nervoso simpatico, tuttavia diminuiscono le resistenze periferiche totali poiché le arteriole che portano il sangue ai muscoli si dilatano per aumentare il flusso

a questi ultimi. La pressione arteriosa non subisce quindi le grosse variazioni prevedibili vista la stimolazione simpatica.

1.1.4. Legge di Starling

Le relazioni tra precarico ventricolare, volume telediastolico e gittata sistolica (stroke volume, SV) furono studiate in dettaglio prima da Otto Frank e poi da Ernest Henry Starling, che nel 1918 enunciò la “Legge di Starling”. Questa legge afferma che la forza di contrazione sviluppata dalle fibre cardiache durante la sistole e quindi la quantità di sangue espulsa dal ventricolo (SV), dipendono dalla lunghezza iniziale delle fibre, cioè dal volume telediastolico. Il volume telediastolico, che a sua volta dipende dal ritorno venoso, influenza quindi in maniera determinante la gittata sistolica. Questo avviene fino a una capienza massima volumetrica (Magder et al 1997).

La relazione tra precarico e SV può essere rappresentata graficamente da una curva (Fig 1.3).

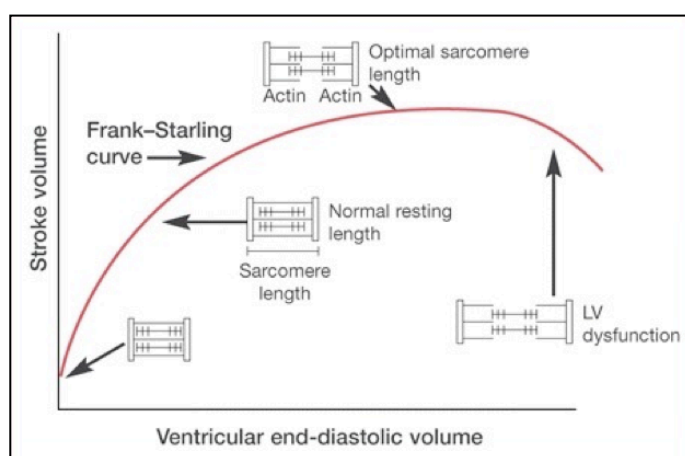


Figura 1.3

Curva di Frank-Starling.

Regolazione intrinseca della gittata cardiaca: ad un aumento del volume telediastolico corrisponde un aumento di stroke volume fino a una fase di plateau

Dalla forma che tale curva assume, si possono facilmente evidenziare due porzioni: una prima porzione, più ripida, dove precarico e SV hanno una relazione quasi lineare. In questa fase, ad ogni aumento di precarico corrisponde un significativo aumento dello SV. Il paziente che si trova in questo tipo di situazione emodinamica è definito precarico dipendente. Spostandoci più a destra nella curva notiamo come incrementi di precarico

portano solo a lievi aumenti dell'eiezione, la camera ventricolare, infatti, ha una capienza massima volumetrica. Il paziente è quindi indicato col termine di precarico indipendente. L'ipovolemia causa una diminuzione di precarico ed entrambi i ventricoli lavorano nella parte ripida della curva. La determinazione della dipendenza dal precarico è di fondamentale importanza nella gestione della fluidoterapia soprattutto nel paziente critico o da sottoporre ad anestesia. Se il ventricolo lavora nella porzione ripida della curva, questo significa che la somministrazione di fluidi determinerà un aumento del ritorno venoso che esiterà nell'aumento dello SV e della perfusione periferica. Al contrario, se il ventricolo lavora nella fase di precarico-indipendenza, la somministrazione di fluidi avrà minimo o nullo impatto sulle condizioni emodinamiche del paziente.

Inoltre il meccanismo di Starling mantiene l'equilibrio tra la gittata sistolica del ventricolo destro e quella del ventricolo sinistro svolgendo un ruolo molto importante permettendo in ogni momento di regolare il volume sistolico (autoregolazione eterometrica). Capire in quale punto della curva (destra o sinistra) sta lavorando il ventricolo del nostro paziente sarà parte fondamentale del nostro studio clinico (par 2.4).

1.2 FLUIDOTERAPIA IN RELAZIONE ALLA VOLEMIA

1.2.1 Fisiologia dei fluidi relativa alla volemia

L'acqua è il costituente più abbondante dell'organismo animale: nel cane e nel gatto essa rappresenta circa il 60% del peso vivo, sebbene ci siano variazioni importanti relative alla specie e a caratteristiche individuali come età, sesso e stato corporeo.

I fluidi corporei si distribuiscono in due compartimenti maggiori: quello intracellulare (LIC), circa il 66% del totale e quello extracellulare (LEC), il 34% del totale. A sua volta quest'ultimo, che comprende tutti i liquidi circolanti all'esterno delle cellule, si suddivide in successivi compartimenti, di cui i principali sono il plasma (5%), il liquido interstiziale (IS) (15%) e, in misura minore, i liquidi contenuti nel tessuto osseo, nella cartilagine e nelle sierose. Questi ultimi si definiscono transcellulari e la loro importanza clinica è legata solamente a particolari condizioni patologiche, come ad esempio versamenti sierosi (pleurici, peritoneali, pericardici, sinoviali...).

La suddivisione dei fluidi è soggetta a una continua redistribuzione di essi attraverso i vari compartimenti, pertanto non si tratta di una classificazione statica, bensì dinamica. Gli scambi avvengono tra il compartimento interstiziale e intracellulare o tra il compartimento interstiziale e intravascolare. L'interfaccia tra LIC e LEC e IS è la membrana plasmatica semipermeabile e la dinamica dei fluidi è regolata dal principio dell'osmosi, cioè il movimento di acqua da un'area a bassa concentrazione di soluti verso un'area ad alta concentrazione di soluti. Più importante invece è comprendere le regole della dinamica degli scambi tra fluidi che avviene tra compartimento intravascolare e interstiziale. Lo scambio avviene a livello della rete capillare, la cui struttura e funzione sono descritte nel paragrafo... La rete capillare è talmente diffusa nel nostro corpo che ogni cellula si trova a una distanza massima di 100 μm dal vaso. La distanza capillare-cellula influenza la velocità di diffusione dei fluidi insieme alla differenza di concentrazione dei soluti e alla superficie di scambio, secondo quanto espresso dalla legge di Fick:

$$Vd = \frac{\Delta C \times D \times A}{X}$$

Vd= velocità di diffusione; Vd= velocità di diffusione;
D= coefficiente di D= coefficiente di

Il coefficiente di diffusione è un valore dipendente dalla temperatura e dalla sostanza che prendiamo in considerazione.

Il volume del compartimento vascolare, inoltre, è controllato dal bilancio tra le forze che favoriscono la filtrazione dei fluidi attraverso l'endotelio capillare verso lo spazio interstiziale (pressione idrostatica capillare e pressione oncologica tessutale) e quelle che si oppongono a questo passaggio riconducendo la componente liquida all'interno dei vasi (pressione oncologica plasmatica e pressione idrostatica tessutale).

La pressione colloid-osmotica segue i principi dell'osmosi: la parete capillare è, infatti, una membrana semipermeabile e le proteine plasmatiche (non diffusibili attraverso la membrana) creano un gradiente di concentrazione che richiama il liquido all'interno dei vasi. In condizioni normali la concentrazione delle proteine plasmatiche non diffusibili all'interno del compartimento vascolare è di 7 g/dl mentre è di solo 0,2 g/dl nel liquido interstiziale, in questo modo si crea una pressione oncologica di circa 25 mmHg all'interno dei capillari e solo di 1 mmHg nell'interstizio, esiste quindi una differenza di pressione colloidosmotica di circa 24 mmHg in favore del riassorbimento di fluidi all'interno dei capillari. Il 75% della pressione colloidosmotica è dovuto alle albumine, la restante parte a fibrinogeno e globuline.

La seconda forza che agisce è invece la pressione idrostatica che favorisce la filtrazione dei liquidi, quindi il passaggio dal letto capillare al liquido interstiziale attraverso i pori della parete dei capillari ed è dovuta all'attività cardiaca. Mediamente i valori della pressione idrostatica sono di 35 mmHg sul versante arteriolare del capillare, 15mmHg sul fronte venoso del capillare mentre a livello interstiziale è pari a 0 mmHg. Tra i due compartimenti esiste, quindi, una differenza di pressione idrostatica che favorisce la fuoriuscita di liquidi verso l'interstizio.

La pressione idrostatica e oncologica nei capillari e nei tessuti determinano la pressione di filtrazione netta.

Il movimento dei fluidi attraverso il letto capillare dipende, quindi, dalle dimensioni dei pori delle membrane capillari e dalla pressione di filtrazione netta che lo attraversa, come descritto dall'equazione di Starling.

L'equilibrio dinamico che regola lo spostamento dei fluidi tra i compartimenti interstiziale e intravascolare, normalmente, sul fronte arteriolare del capillare è a favore della filtrazione (la componente idrostatica prevale su quella oncologica), mentre sul fronte venoso è a favore del riassorbimento (la pressione oncologica tende a prevalere su quella idrostatica); anche i vasi linfatici contribuiscono al riassorbimento dei liquidi dall'interstizio

Il flusso netto è fortemente a favore della formazione di fluidi extracellulari ma, per evitare accumuli di fluidi nel compartimento interstiziale che porterebbe a un aumento della pressione idrostatica interstiziale, tale eccesso è drenato dal sistema linfatico.

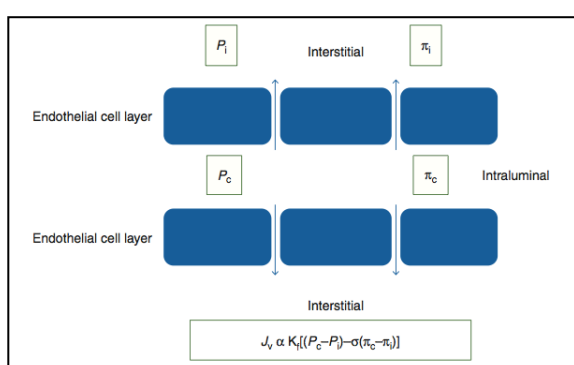


Figura 1.4
Equazione di Starling

Flusso netto diretto verso l'interstizio. J_v filtrazione netta; K_f coefficiente di filtrazione; P_c pressione idrostatica capillare; P_i pressione idrostatica interstiziale, σ coefficiente di riflessione; π_c pressione oncologica capillare; π_i pressione oncologica interstiziale. (Tratto da Doherty&Buggy 2012)

L'omeostasi dei fluidi corporei è regolata in modo da preservare la volemia, ovvero il volume effettivo circolante. Vi sono comunque delle alterazioni del flusso fra lo spazio intravascolare e l'interstizio, dovute sostanzialmente a variazioni in termini d'integrità capillare, aumento del gradiente idrostatico, a causa di un relativo aumento della pressione intravascolare, e/o diminuzione del gradiente oncologico perivascolare. Il mantenimento di un volume effettivo circolante adeguato è il requisito fondamentale per assicurare una perfusione d'organo sufficiente.

1.2.2 Fisiopatologia della volemia

A livello clinico è importante distinguere la differenza esistente tra disidratazione e ipovolemia: la prima è una riduzione dell'acqua libera nell'organismo; in base alla percentuale di disidratazione i pazienti mostreranno segni clinici diversi, fino allo shock ipovolemico quando la percentuale supera il 12-15%. L'ipovolemia è una riduzione del volume dei fluidi circolanti ovvero del sangue e può essere dovuta a disidratazione o a

emorragie. Quindi, è possibile avere un deficit volemico senza che il soggetto sia disidratato, mentre la disidratazione si accompagna normalmente anche all'ipovolemia. L'ipoperfusione invece si riferisce a un deficit circolatorio, che risulta in un'inadeguata distribuzione di ossigeno ai tessuti rispetto ai fabbisogni. L'ipoperfusione può essere dovuta a ipovolemia, deficit della funzionalità cardiaca o alterazioni vascolari (shock anafilattico, SIRS).

Il termine volemia indica il volume totale di massa ematica circolante, ossia il volume totale intravascolare (TBV). Esso è rappresentato dal sistema arterioso e da quello venoso, sia intra sia extra toracico. Una volemia adeguata è il requisito fondamentale per il mantenimento di una corretta perfusione d'organo e per l'omeostasi dell'organismo, qualora ciò non avvenga, si assiste all'instaurarsi di condizioni cliniche patologiche che vengono indicate con il termine di ipo ed ipovolemia. Con il termine volume effettivo circolante si vuole intendere il liquido extracellulare presente nel sistema arterioso e che effettivamente perfonde i vari tessuti. Fisiologicamente può essere definito come la pressione di perfusione dei barocettori arteriosi al seno carotideo e delle arteriole glomerulari afferenti. Esso varia in modo direttamente proporzionale al liquido extracellulare ed è finemente regolato dalla quantità di sodio presente nell'organismo che trattiene acqua nello spazio extracellulare; quindi la regolazione del bilancio sodico ed il mantenimento del volume effettivo circolante sono strettamente correlati.

Il mantenimento di un'adeguata perfusione d'organo, condizione fondamentale per la sopravvivenza dell'organismo, è una condizione clinica indicata con il termine di normovolemia. La perfusione degli organi è una variabile strettamente collegata alla pressione arteriosa che, a sua volta, dipende dalla gittata cardiaca e dalle resistenze vascolari sistemiche. Quindi, la perfusione degli apparati può essere gravemente compromessa in tutte quelle condizioni che alterano una delle due variabili descritte. In ogni singolo organo la distribuzione del flusso ematico è direttamente proporzionale alla pressione di perfusione, alle resistenze presenti in quel distretto e alla pervietà vascolare del microcircolo. In svariate condizioni cliniche si assiste ad una perdita o ad un accumulo di liquidi che possono causare importanti variazioni della perfusione tissutale. Quando la perdita di liquidi supera l'apporto, si verifica la condizione clinica definita ipovolemia, che può essere assoluta o relativa. L'ipovolemia assoluta è definita come riduzione della massa volemica effettivamente circolante (TBV), che può verificarsi per emorragie massive, e in

tutti i quadri clinici di elevata disidratazione. In questa condizione il rapporto ITBV/TBV può essere normale, mentre il TBV è fortemente ridotto. L'ipovolemia relativa si caratterizza per un valore normale di massa circolante, ma il rapporto tra massa circolante toracica (ITBV) e massa totale (TBV) appare ridotto. Cause di questa condizione sono da ricercarsi in applicazioni di pressioni positive eccessive in ventilazioni meccaniche, di edema polmonare massivo, pneumotorace, versamenti pleurici, sepsi. In tutte le condizioni d'ipovolemia, sia assoluta che relativa, vi può essere un'insufficiente ossigenazione tissutale, tale da causare una insufficienza multiorgano definita col termine MOF. E' evidente come, in un tale quadro clinico, una precoce e accurata rianimazione, con lo scopo di ripristinare una volemia adeguata, sia fondamentale per un immediato ripristino della perfusione tissutale. L'instaurarsi di uno stato d'ipovolemia determina una sequenza di risposte emodinamiche che sono caratterizzate da riduzione del volume plasmatico con riduzione del ritorno venoso e riempimento ventricolare insufficiente, in entrambi i ventricoli, i volumi e le pressioni subiscono una notevole diminuzione, il volume eiettato è ridotto così come la gittata cardiaca e la perfusione dei distretti periferici. S'instaura una vasocostrizione dei distretti periferici mediata dal sistema nervoso orto-simpatico e dal sistema renina-angiotensina II. Questo tipo di risposta ha la finalità di mantenere costante la pressione arteriosa, e il flusso cerebrale e coronarico. Qualora lo stato d'ipovolemia non venga prontamente corretta, si assiste ad un'ulteriore diminuzione della gittata cardiaca che, associata all'intensa vasocostrizione, determina una diminuzione dell'apporto di ossigeno agli organi con danno di tipo ischemico e uno stato di acidosi lattica (Valenza et al, 2005). L'ischemia tissutale determina, inoltre, l'inibizione della pompa sodio-potassio-ATPasi con aumento del sodio intracellulare e accumulo di liquidi all'interno delle cellule. Affinchè questa condizione clinica non diventi irreversibile, è necessario instaurare una terapia fluidica precoce.

L'ipervolemia assoluta si verifica, invece, quando la massa intravascolare totale si presenta elevata in modo abnorme a causa di una somministrazione eccessiva di fluidi, mentre l'ipervolemia relativa è caratterizzata dall'aumento del rapporto ITBV/TBV con massa volemica circolante normale. Tale condizione si verifica ad esempio in corso di insufficienza cardiaca con dilatazione ventricolare, in cui si verifica una centralizzazione del circolo, oppure in tutti i casi di intensa vasocostrizione. La formazione di edema che accompagna questi stati è da ricercarsi nell'alterazione di una o più delle forze di Starling:

aumento della pressione idrostatica capillare, dalla pressione interstiziale o diminuzione della pressione oncotica del plasma (negli stati d'ipovolemia). Altri meccanismi coinvolti sono: l'incapacità del sistema linfatico di riportare il liquido dallo spazio interstiziale al sangue e l'aumento della permeabilità capillare, condizione clinica nota col termine di "capillary leak syndrome". I meccanismi che possono andare ad alterare la funzione della funzionalità della membrana capillare sono svariati e comportano l'aumento della permeabilità vasale con passaggio attraverso di essa di soluti e molecole ad alto peso molecolare che giungendo nello spazio interstiziale richiamano liquidi, portando anche a uno stato di grave ipovolemia ed ipoperfusione tissutale.

1.2.3. Ruolo della volemia nella perfusione tissutale

La perfusione tissutale è la capacità del flusso sanguigno di raggiungere i vari distretti dell'organismo, sue riduzioni provocano danni tissutali dovuti a ischemia, condizione che provoca in ultima fase danno d'organo. Il punto chiave della terapia intensiva di pazienti critici è incentrato nel mantenere un buon apporto sanguigno ai tessuti periferici per garantire livelli sufficienti di ossigeno necessari a mantenere un metabolismo cellulare aerobio. La delivery O_2 (DO_2) indica la quantità totale di ossigeno trasportata dal sangue che viene messa a disposizione di tutti i tessuti. Essa corrisponde al prodotto della gittata cardiaca (CO) per il contenuto in ossigeno (CaO_2) del sangue arterioso, ricavabile dal contenuto emoglobinico, dalla saturazione in ossigeno dell'emoglobina e da una costante che rivela la capacità dell'emoglobina di legarsi all'ossigeno. E' evidente che il contenuto di ossigeno si riferisce sia alla parte legata all'emoglobina sia a quella presente nel sangue in forma disciolta:

$$DO_2 (ml/min) = CO (L/min) \times Hb (g/dl) \times 1,34 \times SaO_2 (\%) + PaO_2 \times S$$

Il valore ($1,34 \times SaO_2$) indica l'ossigeno trasportato dall'emoglobina, 1,34 in particolare è la capacità di trasportare O_2 da parte dell'emoglobina completamente saturata mentre il valore ($PaO_2 \times S$) indica la quantità di ossigeno disciolta direttamente nel sangue, dipende dalla PaO_2 (in mmHg) e da S (solubilità di O_2 nel sangue che è di 0,003 ml O_2 sciolti per dl di sangue per ogni mmHg di PaO_2).

Dal punto di vista clinico la quantità di ossigeno disciolta nel sangue è assolutamente insignificante (in condizioni normobariche), per cui i tre fattori che determinano la DO_2 sono: la saturazione dell'emoglobina, l'emoglobinemia e la gittata cardiaca; capire quale di questi tre sia il parametro critico nel nostro paziente, sarà fondamentale per impostare una giusta terapia. Il CO è il principale contribuente della DO_2 .

In animali con un deficit di DO_2 dovuto a insufficiente gittata cardiaca a seguito di una marcata ipovolemia, una corretta gestione fluidoterapica del paziente sarà fondamentale.

Ricordando il paragrafo 1.1.4 riguardante la legge di Starling possiamo comprendere come, per un paziente ipovolemico, variazioni anche minime del precarico corrispondono ad importanti variazioni della gittata cardiaca. Ripristinare una corretta volemia con l'utilizzo dei fluidi sarà fondamentale per garantire un buon ritorno venoso, un adeguato precarico, una buona gittata cardiaca e quindi una buona perfusione tissutale.

Possono esserci, comunque, delle condizioni patologiche per cui, anche aumentando la gittata cardiaca, non abbiamo un miglioramento nella perfusione periferica. Bisogna, infatti, sempre tenere presente che i fattori che condizionano il microcircolo sono importanti variabili della perfusione tissutale. Durante la sistole il ventricolo sinistro genera una contrazione che permette l'immissione del flusso sanguigno nel sistema circolatorio arterioso; questo evento però, dipende strettamente sia dal gradiente pressorio generato, che dalle caratteristiche dei vasi e dalla viscosità del sangue, secondo quanto espresso dalla legge di Poiseuille (paragrafo 1.1.2).

Da ciò si evince chiaramente che il rapporto tra la distribuzione regionale del CO e la viscosità del sangue sono determinanti fondamentali del flusso ematico e che le resistenze generate dalle piccole arterie comportano variazioni ingenti del flusso fino a giungere quasi al blocco completo dell'apporto ai tessuti o, all'opposto, all'aumento in risposta a stimoli nervosi o locali di diverso genere ().

Il consumo di ossigeno (VO_2) indica la quantità di ossigeno utilizzata dai tessuti ed è espressa dalla formula:

$$VO_2 (ml/min) = CO (L/min) \times (CaO_2 - CvO_2)$$

La relazione tra DO_2/VO_2 , espressa anche come rapporto tra CaO_2/CvO_2 , rappresenta la quota di ossigeno estratta dai tessuti (O_2ER). Una normale estrazione di ossigeno prevede

un O₂ER che varia tra 25-30%. Molte condizioni patologiche determinano uno squilibrio del rapporto DO₂/VO₂, arrivando fino alla soglia critica di DO₂ al di sotto della quale si passa dal metabolismo aerobico a quello anaerobico. La conseguenza del passaggio da un metabolismo aerobico a quello anaerobico è la comparsa di acido lattico nel plasma, marker d'ipossia tissutale e deficit energetico. Molti autori sono concordi nel riconoscere nella saturazione venosa mista un marker precoce di un inadeguato DO₂, che precede anche la produzione di lattato. (Romagnoli et al, 2009; Rivers et al, 2001; Schoemaker et al, 1993; Gattinoni et al, 1995).

La SvO₂ si riferisce alla media ponderata della saturazione venosa dei vari distretti dell'organismo e fornisce un'indicazione continua del bilancio DO₂/VO₂ (Sheperd et al 2009).

$$SvO_2 = DO_2 - VO_2$$

Dalla formula si evince come, mantenendo costanti il consumo di ossigeno, la concentrazione emoglobinica e la saturazione arteriosa, cambiamenti nella SvO₂ sono direttamente proporzionale a cambiamenti nel CO (Sheperd et al 2009).

Per molto tempo è stata associata al termine instabilità emodinamica una condizione patologica caratterizzata da un'alterazione della pressione arteriosa sistemica del flusso. Questo concetto non è completo se non si considerano nel quadro patologico anche la richiesta di ossigeno da parte dei tessuti e la distribuzione del flusso dei tessuti stessi. Di conseguenza, non è raro trovarsi di fronte ad un paziente con pressione arteriosa e indice cardiaco (cardiac index, CI) nella norma ma in shock per un'aumentata richiesta metabolica dei tessuti o un'alterazione nel flusso capillare regionale (Romagnoli et al 2009). Questi concetti hanno avuto come logica conseguenza il tentativo dei clinici di utilizzare dei target terapeutici durante la rianimazione fluidica, come la SvO₂, instaurando la "goal directed therapy" (GDT), nel tentativo di mantenersi al di sopra del valore soglia di DO₂. In letteratura umana ci sono risultati discordanti riguardo la riduzione di mortalità dovuta all'utilizzo della GDT nel trattamento di pazienti critici nel periodo peri operatorio, se questa viene introdotta tardivamente, quando sono già comparsi i danni tissutali e mitocondriali (Gattinoni et al 1995); mentre se introdotta precocemente nel protocollo di stabilizzazione, gli autori sono concordi nell'affermare che i pazienti critici rianimati con

target emodinamici hanno una riduzione nella mortalità (Schoemaker et al 1993, Rivers et al 2001, Pearse et al 2005, Lopez et al 2007).

Nonostante la stretta relazione riconosciuta da molti autori tra la SvO₂ e il CO vi possono essere situazioni, come un'ipotensione prolungata o la sepsi, in cui la normale autoregolazione del tono vascolare viene a mancare, compaiono shunts periferici ed ipossia, nonostante che il DO₂ e la SVO₂ rimangano costanti.

1.2.4. Individualizzazione della fluidoterapia e ottimizzazione emodinamica

La gestione della fluidoterapia è un aspetto fondamentale della pratica clinica. Quale, quanti fluidi e quando iniziarne, la somministrazione è un argomento ancora molto dibattuto tra gli autori. Vi sono numerose evidenze scientifiche che la gestione della fluidoterapia perioperatoria influenza in maniera importante l'outcome post operatorio dei pazienti (Gan et al 2002, Brienza et al 2009). Da una parte vi è l'approccio tradizionale che implica la somministrazione di volumi di cristalloidi fissi a tutti i pazienti, dall'altra c'è la nascita più recente di un approccio individualizzato della fluidoterapia, mirato alle esigenze del paziente stesso (GDT) (Sinclair et al 1997, Lopes et al 2007, Bundgaard-Nielsen et al 2007, Scheeren et al 2013).

Ottimizzazione emodinamica e GDFT sono due concetti fortemente legati fra loro. Infatti, è facile intuire, dalle considerazioni fatte nel paragrafo 1.2.3 il ruolo fondamentale che riveste la volemia nel mantenere una gittata cardiaca adeguata. Il CO, infatti, è estremamente sensibile alle variazioni di precarico che dipendono dalla volemia stessa.

Se riprendiamo la formula del calcolo della DO₂ è intuitivo capire perché il target terapeutico del clinico debba essere la gittata cardiaca. Dalla formula risulta che il DO₂ è uguale alla gittata cardiaca per il contenuto di ossigeno. Sul contenuto di ossigeno non abbiamo molto margine terapeutico se la saturazione è già nella norma. Quello che ci resta, per la prevenzione del debito di ossigeno tissutale è la manipolazione della gittata cardiaca (Hayes et al 1994).

La GDT è stata introdotta verso l'ultima metà degli anni '80 in risposta a crescenti evidenze cliniche riguardo ai limiti degli approcci tradizionali alla gestione fluidica che falliva, nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore o ricoverati in terapia intensiva, nel

mantenere una ossigenazione tissutale adeguata alle richieste metaboliche (Shoemaker et al 1988, Gattinoni et al 1995).

Si deve a Shoemaker nel 1988 il primo lavoro scientifico in medicina umana, pubblicato sulla rivista "Chest", che dimostra l'importanza del debito di ossigeno nei pazienti che subivano chirurgia maggiore. Shoemaker si rende conto che esiste non solo il problema della sopravvivenza in sala operatoria, ma anche dello sviluppo di complicanze o mortalità nel post operatorio, nonostante i malati appartenessero alla stessa classe di rischio pre operatoria. Quindi decide di valutare i parametri emodinamici di questi malati che venivano portati in terapia intensiva nel post operatorio, tramite catetere posizionato in arteria polmonare. Ha visto il delinearsi di tre gruppi: un primo gruppo di malati con CO elevate e delivery di ossigeno elevate che superavano abbastanza indenni il periodo perioperatorio; un gruppo di pazienti che sviluppava un debito di ossigeno, ma riusciva a ripagarlo in un certo periodo di tempo, e questi sono i pazienti che sopravvivevano ma sviluppavano complicazioni postoperatorie. Invece i pazienti che non riuscivano a portare l'ossigeno richiesto dallo stress della chirurgia, sono quelli che accumulavano debito d'ossigeno, andavano in danno d'organo MOF e alla fine morivano. Il suo quesito è stato: se ho trovato un gruppo che aveva una buona sopravvivenza senza sviluppo di complicazioni, posso utilizzare i dati emodinamici di questi malati per ottimizzare tutta la popolazione? Da qui è nato il target di DO_2 600 ml/min/m²: utilizzerò liquidi, inotropi positivi o farmaci vasoattivi se i liquidi non sono sufficienti per cercare di spingere la gittata cardiaca e la delivery di ossigeno. Il successo di questo studio è stato rilevante: l'ottimizzazione emodinamica perioperatoria in pazienti da sottoporre a chirurgia maggiore sembra essere associata ad una riduzione in termini di morbilità e mortalità. Questo è stato l'inizio dell'ottimizzazione emodinamica nell'uomo. Il primo monitoraggio Nei successivi quarant'anni gli autori si sono spinti nella ricerca di quale monitoraggio era il migliore e soprattutto di come interpretare e utilizzare i dati che questi monitoraggi fornivano per cambiare il protocollo terapeutico. Queste considerazioni rendono più chiaro la necessità di parametri che ci permettano una corretta valutazione della volemia.

Clinicamente è possibile mettere in evidenza i segni di disidratazione, questa è spesso accompagnata da ipovolemia soprattutto se superiore al 5%. Tuttavia non può essere utilizzata come monitoraggio perché i due parametri non sono necessariamente correlati, in particolare quando la disidratazione non è grave. Altri parametri come colore delle

muose, tempo di riempimento capillare, frequenza cardiaca e polso sono utilizzabili solo qualora l'ipovolemia sia grave, per livelli volemici meno estremi altri fattori hanno un'influenza decisamente superiore. Per esempio lo stato d'ansia da ricovero o di dolore può determinare tachicardia in maniera molto maggiore di una lieve ipovolemia, stesso discorso per il polso o il tempo di riempimento capillare. Anche la produzione di urine (urine output) può diminuire (<1-2 ml/Kg) per numerose cause, solo un'ipovolemia grave può produrre ipoperfusione renale che porti a oliguria. Quindi in conclusione nessun parametro clinico ci parla solo della volemia senza subire influenze importanti da una miriade di altri fattori (Dalfino et al 2011). Il primo monitoraggio strumentale introdotto è stato il catetere cardiopolmonare (PAC) che permette (tra l'altro) la misurazione della gittata cardiaca con sistema della termodiluizione (oggi anche in continua) e della pressione d'incuneamento capillare (PCWP) che è molto prossima alla pressione in atrio sinistro. Tuttavia, le complicazioni legate a questa tecnica ne hanno notevolmente limitato il campo di utilizzo a quei pazienti in cui i benefici del monitoraggio emodinamico eccedevano i rischi legati all'invasività del monitoraggio stesso (Schoemaker et al 1993). Successivamente, sempre nell'uomo, fu introdotta l'ecografia transesofagea, tecnica sicuramente meno invasiva e che fornisce indici ecocardiografici importanti (Sinclair et al 1997).

Quindi da una parte i reperti clinici si mostrano come segni grossolani della volemia e quindi utili solo in una prima fase di rimpiazzo urgente, dall'altra, metodiche invasive ci forniscono misurazioni estremamente precise ma decontestualizzate dalla realtà del paziente e dai propri parametri fisiologici e non hanno alcuna applicabilità pratica. Negli ultimi anni si sono stati progressivamente introdotti monitoraggi mini invasivi.

Lo scopo dell'approccio "goal-directed" è proprio quello di usare dei parametri strumentali che permettano di centrare gli obiettivi terapeutici legati all'ottimizzazione della gittata cardiaca. Il razionale dell'utilizzo di una GDT piuttosto che l'approccio tradizionale è che negli ultimi si è reso sempre più evidente come non solo ipovolemia, ma anche l'ipervolemia, risulta essere dannosa (Rosemberg et al 2009, Sakka et al 2002 Doherty and Buggy, 2012). Un'analisi della letteratura, inoltre, evidenzia che, in pazienti con insufficienza circolatoria acuta, l'incidenza media dei soggetti che rispondono all'espansione volêmica è intorno a solo il 50% (Michard et al., 2000). Gli effetti collaterali della somministrazione di fluidi in pazienti che non sono precarico-dipendenti

possono essere fenomeni gravi quali edema polmonare, ritardo della cicatrizzazione delle ferite operatorie, diminuite performance respiratorie, ridotta tensione d'ossigeno tissutale, prolungamento dei tempi di ospedalizzazione e insufficienza cardiaca. In questi pazienti andrebbe preferibilmente utilizzato un supporto ionotropico e/o vasopressorio. (Michard et al 2000)

La somministrazione eccessiva di fluidi è sicuramente da evitare in alcune categorie di soggetti, per esempio nei cardiopatici che possono essere già in una situazione d'ipervolemia che si aggraverà dall'increzione di anti-diuretic hormon (ADH) conseguente alla risposta allo stress chirurgico, o nei soggetti sottoposti a chirurgia del polmone che mal tollerano accumulo di fluidi nell'interstizio per sovraccarico fluidico (Monnet et al 2007, Murphy et al 2009). Come illustrato in fig 1.5, l'ottimo per un paziente è risiede nel mezzo.

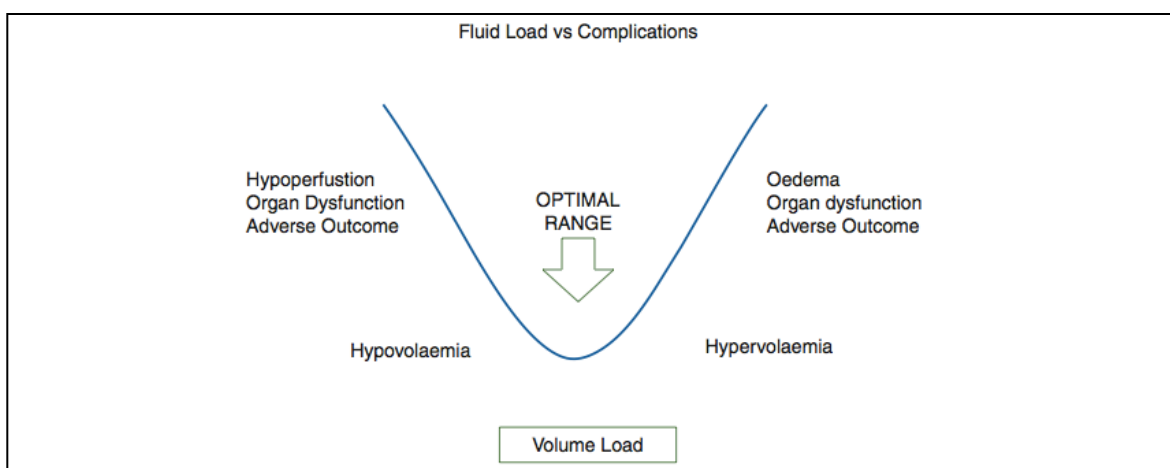


Fig 1.5

Fluidoterapia individualizzata al paziente

L'obiettivo primario di un protocollo fluidoterapico individualizzato sta nell'evitare stati di ipo-ipervolemia al fine di migliorare l'outcome del paziente. (Tratto da Doherty&Buggy 2012)

La GDT, nell'uomo, sia nei pazienti settici (Rivers et al 2001) che nel periodo perioperatorio (Sinclair et al 1997, Lopes et al 2007, Bundgaard-Nielsen et al 2007, Scheeren et al 2013) si è dimostrata efficace nella riduzione delle complicanze e nel miglioramento dell'outcome del paziente.

1.2.5 L'importanza della relazione di Frank-Starling nell'ottimizzazione emodinamica

Ruolo fondamentale nella gestione del paziente critico o in anestesia è mantenere un ottimale riempimento cardiaco (vedi par 1.2.4) al fine di assicurare una gittata cardiaca adeguata e una buona perfusione tissutale periferica. Il beneficio emodinamico atteso dall'espansione volemica è l'aumento dell'eiezione del ventricolo sinistro e quindi della gittata cardiaca. Abbiamo visto in precedenza come la relazione tra precarico ventricolare ed eiezione non è lineare ma curvilinea. Quindi un aumento di precarico determinerà un miglioramento emodinamico solo se il ventricolo lavora nella porzione più ripida della curva. Al contrario, più ci avviciniamo alla fase di plateau della curva, minori saranno i miglioramenti di SV in seguito alla somministrazione di fluidi (fig1.6).

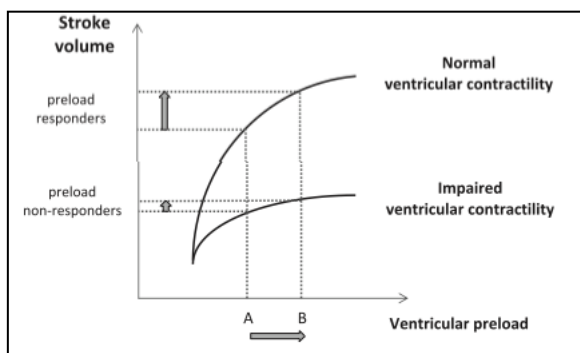


Fig 1.6

Relazione di Frank-Starling e ottimizzazione emodinamica

In accordo alla relazione di Frank-Starling, all'aumento del precarico consegue un incremento della gittata sistolica (da A a B) solo se entrambi i ventricoli lavorano in una condizione di precarico-dipendenza, ovvero in corrispondenza della porzione ascendente della curva. La funzionalità sistolica ventricolare condiziona la pendenza della curva (Tratto da Guerin et al 2013).

Un'altra considerazione importante (fig 1.6) è che la pendenza della curva di Frank Starling può variare in funzione della funzionalità sistolica ventricolare, quindi un certo valore di precarico può posizionarsi per determinato paziente (che ha una buona funzionalità ventricolare) sulla porzione ascendente della curva, mentre per un altro (con funzionalità peggiore) sulla porzione meno ripida. Questo è il motivo per cui la risposta di un paziente ai fluidi non può essere valutata con la semplice valutazione del precarico del paziente stesso come valore assoluto (Cavallaro et al 2008).

Questa evidenza enfatizza la necessità di fattori predittivi per conoscere l'efficacia dell'espansione volemica e poter selezionare i pazienti che potranno beneficiare della fluidoterapia ed evitare trattamenti inefficaci o addirittura deleteri (Michard and Teboul 2002). I soggetti che rispondono con un miglioramento delle condizioni emodinamiche in seguito ad un bolo di fluidi sono definiti "responders" (R) mentre chi non ha questo

aumento è definito “non responder” (NR) (Hamilton et al 2011). Valutare la risposta ai fluidi (“fluid responsiveness”), significa testare la risposta del ventricolo a modificazioni transitorie di precarico. Questo, classicamente, può essere effettuato tramite la somministrazione di un bolo test “fluid challenge” oppure può essere predetta utilizzando l’effetto che la ventilazione meccanica ha sui cambiamenti di ritorno venoso (Guerin et al 2013).

1.2.6. Fluid challenge

E’ una tecnica descritta per la prima volta nel 1979 da Weil and Henning, e rivisitata di recente (Vincent and Weil 2006) che permette di ottimizzare il rapporto rischio/beneficio della somministrazione di fluidi. Le indicazioni per eseguire un fluid challenge sono: segni clinici di alterata perfusione periferica, indicazioni positive derivanti dagli indici dinamici di risposta ai fluidi, risposta positiva al “passive leg raising” (Keller et al 2008). In caso di sindrome respiratoria acuta (ARDS), edema polmonare, disfunzione ventricolare destra o alterazione della funzionalità diastolica il fluid challenge potrebbe essere mal tollerato. Bisogna considerare che in caso di evidenti perdite emorragiche acute o ad esempio in caso di iniziale rianimazione fluidica di pazienti in shock, può essere ragionevole iniziare la rianimazione fluidica senza valutare la risposta emodinamica.

La tipologia di fluidi che si possono utilizzare, le loro differenze in relazione alla farmacocinetica e l’utilità clinica sono oltre gli scopi di questo studio. Fondamentale è ricordare che cristalloidi e colloidi non devono essere infusi agli stessi dosaggi e alla stessa velocità, e che la velocità d’infusione dovrebbe essere sufficientemente rapida da limitare l’influenza di fattori esterni sull’interpretazione dei risultati e da offrire velocemente il beneficio dell’espansione volemica limitando al massimo l’esposizione all’ipoperfusione tissutale relativa a ipovolemia. In letteratura umana quello che è descritto nella maggiorparte dei casi è l’infusione di 500 ml di colloidi/1000 ml di cristalloidi in 30 minuti. Gli autori concordano comunque sul fatto che non sempre è necessaria l’infusione della totalità del bolo. Gli obiettivi terapeutici, infatti, potrebbero essere raggiunti prima oppure il paziente potrebbe sviluppare segni d’intolleranza ai fluidi durante la somministrazione del bolo. Questo perché, osservando la curva di Frank-Starling, più ripida nella fase iniziale, si rende evidente che la risposta ai fluidi iniziale potrebbe essere

molto più marcata. La somministrazione di fluidi, indipendentemente dalla valutazione degli indici dinamici, determina un aumento nella pressione idrostatica che può esitare in edema polmonare (Muller et al 2013). In virtù di questo, durante la somministrazione di un bolo di fluidi, dovrebbe sempre valutata la capacità del paziente stesso di accettare questi fluidi, cioè la sua funzionalità diastolica. Lamia e colleghi, nel 2000 propongono la valutazione del flusso trans mitralico durante il fluid challenge (onda A, onda E).

Quando somministriamo il bolo di fluidi, è di fondamentale importanza la valutazione della risposta alla somministrazione stessa. Il monitoraggio della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca, della produzione urinaria o del livello dei lattati ematici, si è dimostrato poco sensibile (Wo et al 1993). L'aumento dello stroke volume potrebbe non esitare in un aumento della pressione arteriosa, specialmente in pazienti che hanno basse resistenze periferiche. Anche se l'ipovolemia è spesso associata a tachicardia riflessa, questa risposta potrebbe essere influenzata da altri fattori esterni (ansia, agitazione, paura, farmaci, sedazione). I parametri clinici di ipoperfusione (produzione urinaria, lattatemia) sono, invece, indicatori tardivi. La valutazione diretta dello stroke volume si è dimostrato essere il metodo migliore di valutazione della risposta ai fluidi (Lama et al 2002). In letteratura umana vi sono numerose evidenze che la misurazione dell'integrale velocità-tempo (VTI), del flusso aortico è particolarmente accurato come surrogato di stroke volume (Teboul and Monnet 2008). In letteratura, variazioni >10-15% del VTI sono associate a risposta positiva al carico volemico (Vincent 2011). Variazioni minori possono, invece, essere dovute a ventricoli che non lavorano nella porzione ripida della curva oppure il volume di fluidi non è riuscito a determinare un cambiamento di precarico.

1.3 PARAMETRI UTILIZZATI NELLA GUIDA ALLA FLUIDOTERAPIA

In medicina umana da diversi anni si valutano indici predittivi di risposta ai fluidi che aiutano il clinico a stabilire quando in caso d'ipotensione il paziente richiede una rianimazione fluidica piuttosto che un supporto vasopressorio.

A differenza del fluid challenge, l'approccio della fluid responsiveness consiste nel analizzare alcuni indicatori, che si sono dimostrati dei buoni predittori della risposta ai fluidi, prima della somministrazione del carico volemico stesso.

1.3.1 Parametri statici

I parametri statici sono indicatori indiretti di stima del precarico. Il motivo per cui sono stati proposti in prima battuta come indici di risposta ai fluidi risiede nell'ipotesi che se viene stimato un basso valore di precarico, è più probabile che quel paziente risponda positivamente al riempimento volemico.

Il primo parametro introdotto come guida alla fluidoterapia è stata la pressione venosa centrale (CVP): pazienti con un basso valore di CVP erano considerati ipovolemici e viceversa. La CVP è la pressione presente all'interno delle grosse vene toraciche misurata tramite l'inserzione di un catetere centrale a livello di giunzione tra vena cava superiore e atrio destro. La procedura è particolarmente invasiva e può portare a complicazioni come: puntione arteriosa, trombosi venosa e infezioni (Marik et al 2008). Il suo valore rappresenta approssimativamente il valore pressorio dell'atrio destro, responsabile primario del riempimento ventricolare destro e poiché l'eiezione cardiaca del ventricolo destro è responsabile del riempimento del ventricolo sinistro, la CVP è stata considerata un indice indiretto del precarico ventricolare sinistro. Il grosso limite della pressione venosa centrale è la sua dipendenza oltre che dal precarico, anche dalla funzione cardiaca destra. Un aumento della CVP indica che il ventricolo destro ha difficoltà nella gestione del carico di volume, ma poco ci descrive la relazione di Frank-Starling in relazione all'ottimizzazione dei volumi in cuori sani. Per questo motivo risulta utile solo per capire la funzione cardiaca in relazione ai cambiamenti della volemia nei soggetti cardiopatici o con disfunzione cardiaca destra (Marik et al 2011). Questo vale sia per l'interpretazione del dato singolo, ma anche per il trend di misurazioni. Oltre alla CVP, anche la pressione

di occlusione dell'arteria polmonare (PAOP) è stata utilizzata, negli anni, come guida alla gestione fluidica del paziente (Baek et al 1975). Molti studi clinici hanno enfatizzato lo scarso valore della CVP e della PAOP nel predire l'efficacia dell'espansione volumetrica. Infatti, il valore medio della pressione atriale e della pressione di occlusione dell'arteria polmonare non era significativamente differente tra 40 individui responder e non responder dopo la somministrazione di fluidi (Diebel et al 1994). I parametri statici pressori sono scarsi predittori della risposta ai fluidi, essendo solo una stima del precarico che invece è maggiormente rappresentato dal volume ventricolare (Michard and Teboul 2002).

Per determinare lo stato volemico di un soggetto, l'ultrasonografia può fornire diversi indici.

Introdotta nel 1979 da Natori, che ha dimostrato una buona correlazione tra cambiamenti del diametro della vena cava inferiore e cambiamenti di pressione atriale destra, numerosi sono stati i campi di applicazione dell'ecografia cavale nella pratica clinica in medicina umana. Dapprima quindi è stata valutata l'affidabilità nella misurazione dello stato idrico del paziente sottoposto ad emodialisi (Krause et al 2001, Chang et al 2004, Sonmez et al 1996, Brennan et al 2007) o in sindrome nefrosica (Donmez et al 2003) in ambito intensivistico come metodica alternativa alla stima della pressione venosa centrale mediante catetere, che è invasiva e si associa a complicanze; e successivamente è stata estesa all'ambito dell'emergenza-urgenza, primariamente per la valutazione dello stato volemico nei pazienti in stato di shock (Dipti et al 2010). In particolare, nel paziente emergente-urgente, nell'uomo, gli autori sono concordi nell'affermare l'utilità dell'ultrasonografia come strumento efficace nella diagnosi precoce d'ipovolemia perché è veloce, semplice e applicabile al letto del paziente ("point-of-care") (Akilli et al 2010, Sefidbakht et al 2007). Diversi autori hanno valutato la risposta di diversi indici al rimpiazzo volemico in soggetti che manifestavano shock ipovolemico grave (principalmente emorragico).

I risultati ottenuti dai vari studi sono concordi nell'affermare che pressione sistolica, frequenza cardiaca, contenuto emoglobinico medio e base excess (BE) sono risultati essere poco affidabili, essendo influenzabili da diverse condizioni cliniche (Wilson et al 2003, Zengin et al 2013). La IVC è un vaso di capacitanza, che può distendersi e collassare in funzione dello stato volemico. Il diametro della IVC, inoltre, è dimostrato essere indipendente dalla vasocostrizione periferica che l'organismo attua in risposta a perdita

ematica acuta (Dipti et al 2012). Nei pazienti in respiro spontaneo, i ciclici cambiamenti della pressione pleurica, trasmessi all'atrio destro, producono ciclici cambiamenti del ritorno venoso inducendo un decremento inspiratorio del diametro della vena cava inferiore e un aumento del suo diametro in fase espiratoria. Quindi, in caso di ridotto stato volemico, questi cambiamenti sono facilmente visibili. Con l'espansione volemica, la collassabilità si riduce e il diametro del vaso aumenta. In caso di sovraccarico volumetrico, poi, le caratteristiche elastiche del vaso fanno sì che questo si dilati senza variare di dimensioni col ciclo respiratorio, mantenendo costante il suo diametro (Kosiac et al 2008).

La misurazione del diametro della IVC, invece, è risultata essere più sensibile rispetto ai parametri clinici nella diagnosi di ipovolemia e molto utile nel controllo dell'efficacia del trattamento (Akilli et al 2010, Yanagawa et al 2005, Dipti et al 2012). Sebbene utile nella determinazione dello stato volemico del paziente, il diametro della IVC è risultato essere uno scarsi indicatore di fluid responsiveness (Feissel et al 2001).

Anche l'ecocardiografia è stata utilizzata nella ricerca d'indici di risposta ai fluidi, sia statici: diametro o area ventricolare in telediastole (EDV), che dinamici (che tratteremo in seguito) come la variazione del flusso aortico (VTI) in risposta ad un fluid challenge o durante la ventilazione meccanica. Tuttavia anche gli indici statici ecocardiografici hanno mostrato scarsa capacità di screening tra R e NR (Feissel et al 2001). Gli autori sono concordi nell'affermare che nessun indice statico (sia di pressione che di volume), benchè fornisca una più o meno accurata di stima del precarico, è in grado anche di discriminare affidabilmente, i soggetti in base alla risposta che avranno alla somministrazione di fluidi, ad eccezione di gravi stati di ipovolemia (Monnet and Teboul 2007, Marik et al 2011, Osman et al 2007, Lamia et al 2007, Michard and Tebuol, 2002). Il motivo può essere spiegato dal fatto che la curva di Frank-Straling, che rappresenta graficamente la relazione tra precarico e SV, può assumere diverse forme in base alla funzione contrattile ventricolare. Quindi un valore assoluto di precarico può indicare un ventricolo che lavora nella fase precarico-dipendente in caso di normale funzionalità contrattile. Al contrario, in caso di contrattilità diminuita, lo stesso valore si colloca nella parte piatta della curva, indicando un ventricolo che lavora in fase di precarico-indipendente (FIG) (Guerin et al 2013). Gli indici statici comunque possono fornire indicazioni utili soprattutto in caso di aumento delle pressioni atriali, che determinano la fine della somministrazione di fluidi.

1.3.2. Parametri dinamici

Con l'obiettivo di superare i limiti degli indici statici sono stati introdotti nuovi parametri, definiti dinamici, che sono in grado di "testare" la relazione di Frank-Starlig: questi indici valutano la risposta emodinamica conseguente a modificazioni controllate del precarico che possono essere determinate sia dalle modificazioni pressorie indotte dalla ventilazione meccanica, sia da manovre specifiche (sollevamento degli arti inferiori) (Keller et al 2008). Le risposte valutate riguardano l'aumento di SV, CO valutati direttamente o tramite l'utilizzo di surrogati.

Possiamo classificare i parametri dinamici in tre categorie, in base alla metodologia utilizzata per ottenere la variazione del precarico: indici basati su variazioni cicliche di parametri emodinamici dovute a modificazioni della pressione intratoracica in seguito all'utilizzo della ventilazione meccanica, indici derivati da parametri non correlati alla gittata cardiaca ma sempre legati alla ventilazione meccanica e quelli che valutano le variazioni del precarico tramite manovre, prescindendo dalla ventilazione meccanica.

Tra i primi possiamo includere in questo gruppo la SPV (Systolic Pressure Variation) e le sue componenti " Δ_{up} " e " Δ_{down} ", la PPV (Pulse Pressure Variation), la SVV (Stroke Volume Variation), il ΔV peak (variazioni della velocità di flusso sanguigno aortico durante il picco sistolico), e il ΔABF (variazioni del flusso sanguigno aortico). I primi tre indici richiedono il monitoraggio invasivo della pressione arteriosa mentre gli ultimi due parametri richiedono l'utilizzo di ecocardiografia trans esofagea e del doppler esofageo.

Per comprendere come funzionino gli indici che si basano su questa metodologia è importante introdurre alcuni concetti riguardante l'interazione esistente tra polmoni e cuore.

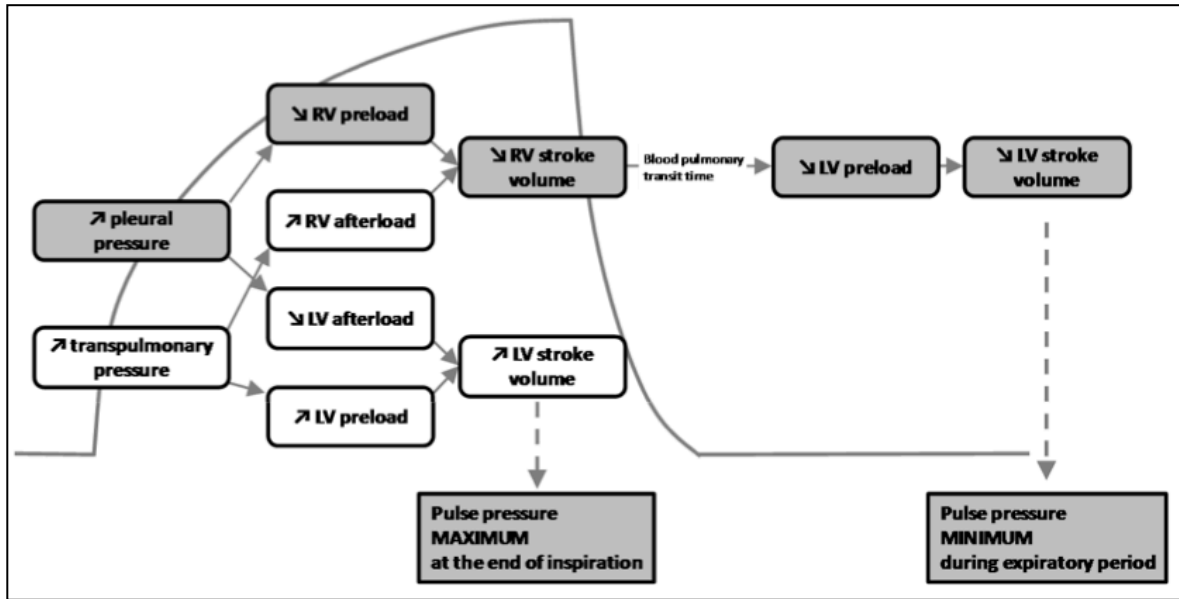


Fig 1.7

Relazione cuore-polmone ed effetti emodinamici della ventilazione meccanica (Tratto da Marik et al 2012)

Durante l'inspirazione meccanica l'eiezione ventricolare destra diminuisce, mentre l'eiezione ventricolare sinistra aumenta; durante l'espiazione avviene il contrario. Il calo inspiratorio nell'eiezione ventricolare destra è dipendente essenzialmente da una diminuzione del precarico destro dovuto all'effetto dell'aumento di pressione pleurica sul ritorno venoso sistemico e sull'espansione dell'atrio destro, e dall'aumento di pressione transpolmonare sulla circolazione polmonare. Allo stesso tempo l'eiezione ventricolare sinistra è aumentata grazie a un maggiore ritorno venoso dovuto alla "spremitura" dei capillari polmonari da parte della pressione pleurica positiva, determinata dalla ventilazione meccanica. Durante l'espiazione meccanica, invece, l'eiezione ventricolare destra aumenta per un effetto favorevole sul ritorno venoso, mentre l'eiezione ventricolare sinistra diminuisce. Questo calo non è dovuto a un effetto diretto sul riempimento ventricolare sinistro, ma all'effetto, ritardato di qualche battito, della riduzione inspiratoria dell'eiezione ventricolare destra: poiché durante l'inspirazione viene immesso meno sangue nel circolo polmonare, il precarico sinistro risulterà ridotto all'espiazione. La notevole utilità di queste variazioni emodinamiche nei pazienti ventilati meccanicamente sta nel fatto che i cambiamenti ciclici del precarico ventricolare destro e sinistro risultano maggiori quando i ventricoli lavorano nella parte ascendente della curva di Frank-Starling piuttosto che in quella piatta. Dunque l'ampiezza di queste variazioni può essere

considerata un indicatore di precarico-dipendenza del ventricolo, e quindi dello stato volemico del paziente (Morgan et al 1966, Michard et al. 2000, Monnet et al 2013).

Poiché l'eiezione del ventricolo sinistro è il principale fattore determinante la pressione arteriosa sistolica, si è cercato di analizzare le variazioni respiratorie sulla pressione sistolica per stimare gli effetti sull'eiezione del ventricolo sinistro, durante la ventilazione meccanica. La Systolic Pressure Variation (SPV) è la variazione di pressione sistolica tra la fase inspiratoria e quella espiratoria in un ciclo di ventilazione meccanica a pressione positiva. Essa viene calcolata sottraendo al valore massimo di pressione sistolica in inspirazione il valore minimo all'espirazione. Questo valore viene successivamente diviso in due componenti: ΔUp è la differenza tra il valore massimo della pressione sistolica durante un singolo ciclo respiratorio e la pressione sistolica di riferimento, ossia il valore di pressione sistolica ricavato in 10 secondi di apnea prima dell'inizio della ventilazione meccanica (Paw), e riflette l'aumento inspiratorio della pressione sistolica. $\Delta Down$ è, invece, la differenza tra il valore di riferimento della pressione sistolica e il valore minimo durante un singolo ciclo respiratorio; riflette la diminuzione espiratoria nell'eiezione ventricolare sinistra. Il fenomeno alla base dell'SPV era già stato identificato durante la ventilazione spontanea in condizioni di ipovolemia da Massumi et al. nel 1973 che lo definivano "reversed pulse paradoxus".

Nel 1987 Perel eseguì il primo importante studio in letteratura sull'SPV. Il suo studio era volto a quantificare questo parametro, che egli per primo chiamò Systolic Pressure Variation (SPV), misurandolo durante emorragie graduali e controllate e comparandolo con altri parametri emodinamici già conosciuti. Dieci cani anestetizzati venivano meccanicamente ventilati con un volume tidalico prestabilito; una "cintura" mantenuta insufflata veniva applicata intorno al torace per mantenere il rapporto tra compliance toracica e polmonare simile a quella umana, poiché nel cane è maggiore (Bennett et al 1982). La pressione veniva monitorata in modo invasivo tramite inserimento di un catetere nell'arteria femorale. L'SPV veniva misurata come la differenza media tra il valore massimo e minimo di SBP durante cinque consecutivi atti respiratori. Le componenti $\Delta down$ e Δup dell'SPV venivano misurate in riferimento alla SBP durante 5 secondi di apnea. A questo punto veniva indotta l'ipovolemia mediante successivi cumulativi prelievi del 5, 10, 20 e 30% del volume sanguigno totale stimato di ciascun cane. Tra ogni prelievo intercorrevano 15 minuti, trascorsi i quali venivano compiute nuove misurazioni.

Successivamente il sangue veniva ritrasfuso, sempre in “step” di 15 minuti. I coefficienti di correlazione dell’SPV, SPV% (SPV/SBP max), e Δ down con il grado di emorragia venivano comparati a quelli della gittata cardiaca (CO), pressione capillare polmonare (PCWP), pressione venosa centrale (CVP) e pressione sistemica media (MBP). SPV, SPV% e Δ down mostrarono una correlazione estremamente significativa con il grado di emorragie ($P < 0,1$), migliore di quella di MBP, CVP, HR. Dunque Perel concluse che la SPV che segue un atto respiratorio a pressione positiva, e in particolare la sua componente Δ Down, è un indicatore sensibile di ipovolemia in cani ventilati; che l’emorragia aumenta i valori di SPV e Δ Down; che l’espansione volemica diminuisce i valori di SPV e Δ Down; per ultimo, che l’insufficienza ventricolare sinistra e l’ipervolemia aumentano il Δ Up, che diventa la componente preponderante dell’SPV, e diminuiscono Δ Down e SPV. Nel 1998 Tavernier et al. investigarono la correlazione tra la Ppao, l’indice dell’area di fine diastole del ventricolo sinistro (LVEDA), la SPV e il suo componente Δ down e la risposta della gittata cardiaca all’espansione volemica. I parametri di precarico venivano misurati ai valori basali e dopo somministrazione di 500 mL di fluidi, per due volte, in pazienti con ipotensione indotta da sepsi che richiedevano la ventilazione meccanica. Ad ogni somministrazione il paziente veniva classificato come responder (aumento della gittata $\geq 15\%$) o non responder. Il Δ down si dimostrò essere l’indicatore più accurato della risposta cardiaca all’infusione di fluidi, rispetto agli altri due indici. Tavernier et al. stabilirono che il valore soglia per distinguere un paziente responder da un non responder era di 5 mmHg (Tavernier et al 1998).

Jardin et al. (1983) indagarono un altro indice basato sulle variazioni emodinamiche indotte dalla ventilazione meccanica: la Pulse Pressure Variation (PPV). Essi scoprirono che la pressione pulsatile (definita come la differenza tra pressione sistolica e pressione diastolica) è connessa all’iezione cardiaca del ventricolo sinistro in pazienti meccanicamente ventilati. La pressione pulsatile è direttamente proporzionale all’iezione ventricolare sinistra e inversamente proporzionale alla compliance arteriosa. Δ PP non è direttamente influenzata dai cambiamenti ciclici nella pressione pleurica, poiché l’aumento di pressione pleurica indotta dall’insufflazione meccanica influenza sia la pressione diastolica che quella sistolica. A questo proposito, le variazioni respiratorie nell’iezione del ventricolo sinistro si sono dimostrate essere evidenziate dai cambiamenti nel polso periferico durante un ciclo respiratorio. In 40 pazienti con insufficienza circolatoria acuta

causata da sepsi, Michard et al. (2000) dimostrarono che ΔPP predice accuratamente gli effetti emodinamici dell'espansione volemica. Un valore soglia del 13% permette di discriminare tra responder e non responder (ossia pazienti che aumentano la loro gittata del $\geq 15\%$ in risposta all'espansione volemica) con una sensibilità e specificità del 94 e 96%. Inoltre il valore basico di ΔPP è strettamente correlato con la percentuale di aumento della gittata cardiaca in risposta all'espansione volemica; maggiore il ΔPP prima dell'infusione, maggiore l'aumento di gittata. Nel 2007 Lopes et al. dimostrarono, in uno studio sperimentale, che monitorando e minimizzando il ΔPP tramite somministrazione di fluidi durante chirurgia ad alto rischio diminuisce l'incidenza di complicazioni postoperatorie, la durata della ventilazione meccanica, la durata di permanenza in terapia intensiva e in ospedale. Infine, Feissel et al. (2001), utilizzando la misurazione doppler del flusso aortico, scoprirono che le variazioni respiratorie nel flusso aortico alla massima velocità predicono la fluid responsiveness in pazienti settici meccanicamente ventilati. Questo indice è chiamato Stroke Volume Variation (SVV). Misurando lo SVV durante la ventilazione a pressione positiva, Reuter et al (2003) hanno recentemente dimostrato che SVV è in grado di predire accuratamente la fluid responsiveness dopo un'infusione di fluidi in pazienti ventilati durante la chirurgia cardiovascolare. L'interazione cuore-polmoni risente dello stato volemico del paziente ed è per questo motivo che gli indici basati su questo principio (SPV, PPV, Δ down e SVV) quando elevati, sono predittivi di un paziente che risponderà alla terapia con fluidi, ovvero in stati di ipovolemia la somministrazione di fluidi comporterà incrementi dell'eiezione sistolica (Natalini et al 2006). Se le variazioni del precarico indotte dalla ventilazione meccanica causano ampie variazioni dell'eiezione ventricolare (SVV) o della pressione arteriosa (SPV, PPV), lo stato volemico del paziente sarà tale per cui il miocardio stia funzionando nella porzione ripida della curva e quindi in uno stato d'ipovolemia che risponderà al trattamento fluidoterapico (Michard and Teboul 2000, Marks et al 2004, Cannesson et al 2006, Dorje and Temper 2005).

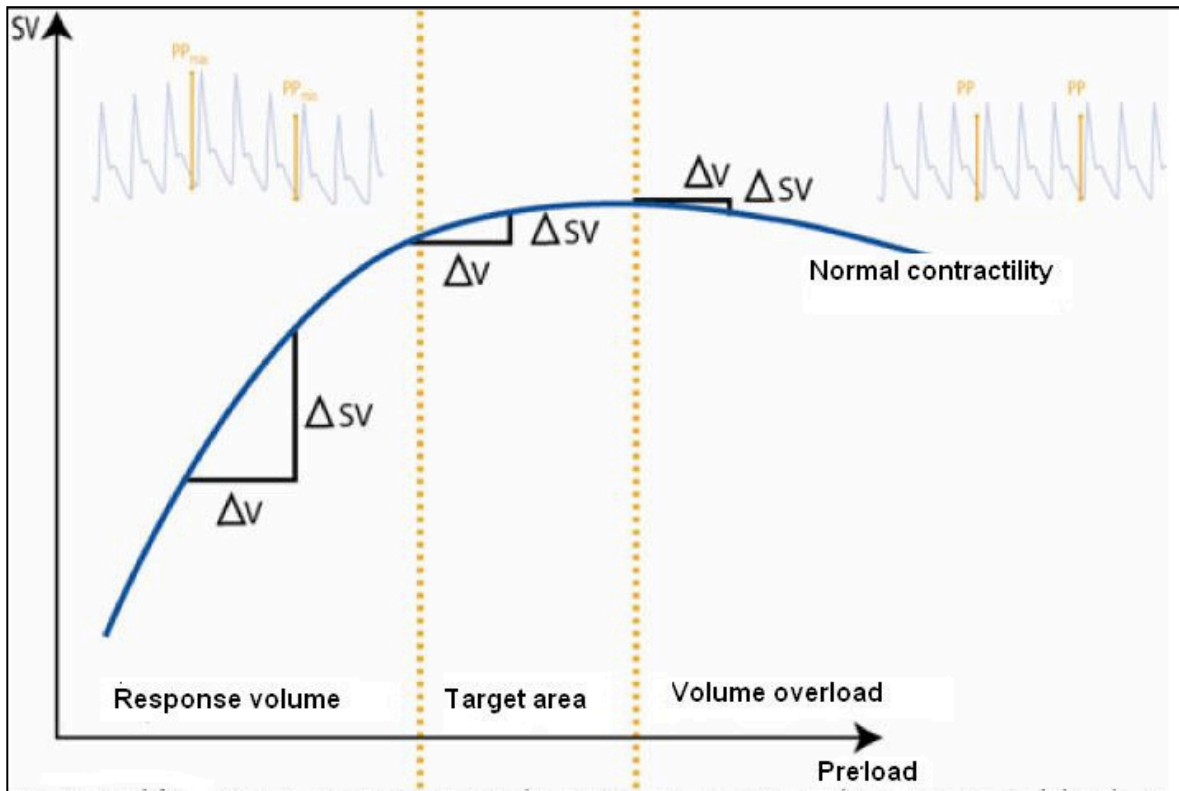


Fig 1.8
Relazione tra indici dinamici invasivi di fluid responsiveness e curva di Frank-Starling

Questi indici presentano però alcuni limiti: non possono essere utilizzati in pazienti aritmici, pazienti in ventilazione spontanea, pazienti con insufficienza cardiaca. Inoltre sono influenzati dal setting ventilatorio, come ad esempio l'impostazione di una pressione positiva di fine espirazione (PEEP) che influenza sia il ritorno venoso che la funzionalità ventricolare (Levitov and Marik 2012).

Method	Technology	AUC*
Pulse pressure variation (PPV)	Arterial waveform	0.94 (0.93-0.95)
Systolic pressure variation (SPV)	Arterial waveform	0.86 (0.82-0.90)
Stroke volume variation (SVV)	Pulse contour analysis	0.84 (0.78-0.88)
Left ventricular end-diastolic area (LVEDA)	Echocardiography	0.64 (0.53-0.74)
Global end-diastolic volume (GEDV)	Transpulmonary thermodilution	0.56 (0.37-0.67)
Central venous pressure (CVP)	Central venous catheter	0.55 (0.48-0.62)

*AUC = area under the curve with 95% confidence intervals.

Tab 1.1

Analisi dei valori predittivi utilizzati per determinare la fluid responsiveness nell'uomo (Marik et al 2011)

Tra gli indici derivati da parametri non correlati alla gittata cardiaca ma sempre legati alla ventilazione meccanica troviamo, ad esempio, la variazione di diametro della IVC. La IVC, come precedentemente spiegato, è un vaso che cambia la propria

conformazione in dipendenza dal volume di sangue presente in essa e che risente delle variazioni di pressione indotte dalle fasi del ciclo respiratorio. In stati di grave ipovolemia è difficilmente visibile ecograficamente essendo quasi completamente collassata; all'aumentare del flusso il diametro del vaso aumenta con elevata tendenza a collassare in espirazione e dilatarsi in inspirazione, in situazioni di normo/ipervolemia assume una conformazione che si mantiene più o meno costante durante le fasi del respiro.

Tra i principali indici riconosciamo SVC-CI ovvero l'indice di collasso della vena cava superiore rilevato tramite ecografia trans esofagea, e il cIVC e dIVC che indica il grado di collasso e distensione della vena cava inferiore misurato tramite ecografia transtoracica o addominale. Quindi questi indici misurano la variazione del diametro della vena cava superiore e inferiore indotte dalla ventilazione meccanica: la SVC-CI e la dIVC sono state validate come parametro di fluid responsiveness nell'uomo (Barbier et al 2004, Feisseil et al 2004, Vieillard-Baron et al 2004, Vieillard-Baron et al 2001). Ripristinando un buon volume circolatorio si evita quindi il collasso delle vene cave e si assicura un costante ritorno venoso; in tal modo le variazioni dell'eiezione ventricolare destra e sinistra saranno ridotte.

L'ultima categoria comprende gli indici che valutano le variazioni del precarico tramite manovre, prescindendo dalla ventilazione meccanica. In questa tipologia di pazienti, infatti, la predizione della risposta al carico volêmico è di difficile valutazione, dal momento che gli indici dinamici invasivi, sfruttando l'interazione cuore-polmone, si sono dimostrati poco affidabili in questa categoria di soggetti (Lamia et al 2007). Di questo gruppo fanno parte gli indici che misurano le variazioni del flusso aortico indotte dal sollevamento degli arti inferiori (Marik et al 2011, Monnet et al 2006).

1.3.3 Indici statici e dinamici in veterinaria

Nella pratica clinica veterinaria le caratteristiche che un indice ideale di fluid responsiveness dovrebbe avere sono: capacità di discriminare, con un buon grado di sensibilità e specificità, pazienti che risponderanno o no al carico fluidico, alta sensibilità ai cambiamenti di precarico, riproducibilità, semplicità di utilizzo, bassa curva di apprendimento, non invasività e utilizzo di materiali economici.

Nel cane, rispetto a quanto precedentemente illustrato per l'uomo riguardo alla GDT e agli indici di risposta ai fluidi, vi è un ritardo culturale importante e le indicazioni riguardo l'impostazione di una fluidoterapia sono basate su protocolli standard.

Nella pratica veterinaria, diversi autori, raccomandano nelle linee guida, l'utilizzo di volumi simili a quelli proposti nell'uomo per l'esecuzione di un fluid challenge, per il trattamento ad esempio dell'ipotensione indotta in l'anestesia (Aarnes et al 2009, Valverde et al 2012), anche se il reale beneficio di tale tecnica è ancora oggi materia di discussione. Numerose pubblicazioni dimostrano che la somministrazione di colloidali e cristalloidi infusi in cani anestetizzati con isofluorano risultano efficaci nel trattamento dell'ipotensione indotta dall'anestetico gassoso (Mazzaferro et al 2001, Gordon et al 2006). Recenti interventi suggeriscono, invece, che la somministrazione di cristalloidi non determina un aumento della pressione arteriosa, benchè determini un aumento del CO, e che la chiave per il miglioramento delle condizioni emodinamiche sta nell'abbassamento della concentrazione dell'anestetico gassoso (Valverde et al 2012, Aarnes et al 2009). I due autori, inoltre, associano alla somministrazione di cristalloidi a dosaggi e velocità d'infusione elevate, inoltre, un effetto diluizionale su ematocrito, proteine totali, pressione colloidale-osmotica e fattori della coagulazione, che potrebbe determinare anche un peggioramento delle condizioni cliniche e segni clinici di sovraccarico di volume (edema facciale, vomito, scolo nasale) senza un reale vantaggio nell'ottimizzazione emodinamica.

In veterinaria in cani anestetizzati e ventilati meccanicamente la systolic pressure variation (SPV) è stata validata come indice di volemia nel 1987 da Perel e colleghi e poi è stata ripresa ed stato delineato un cut off di applicazione clinica nel 2014 da Rabozzi e Franci nel cane ventilato meccanicamente con una pressione di picco di 8 cmH₂O.

Tale indice, molto utile in pazienti nel periodo intraoperatorio, trova, invece, meno utilità nel paziente cosciente in terapia intensiva o in pronto soccorso e/o nel paziente in respiro spontaneo. Dal 2011 anche in medicina veterinaria è stata introdotta l'ultrasonografia in medicina d'urgenza e terapia intensiva. Lisciandro e colleghi in "Focused Ultrasound Techniques for the small animal practitioner", analogamente all'approccio umano, propongono il diametro della vena cava caudale come indice di stima di precarico nel cane. Non vi sono però, dati sperimentali che confermino, nel cane, la correlazione tra il diametro della CVC e il precarico. Ad oggi in veterinaria, nel soggetto che respira spontaneamente non sono stati studiati indici di precarico o di fluid responsiveness.

1.3.4 L'ecografia in medicina in terapia intensiva e medicina d'urgenza

La critical ultrasound è una branca della medicina d'urgenza di recente sviluppo, ma supportata da abbondante letteratura in medicina umana, che propone l'uso dell'ecografia in terapia intensiva, emergenza ed anestesia. I vantaggi che questa tecnica offre sono molteplici: in primis l'esame ultrasonografico è di rapida esecuzione e polidistrettuale, si svolge direttamente al letto del paziente o nel luogo, dove sono fornite le prime cure ed, inoltre, può essere svolto in contemporanea ad altre indagini diagnostiche e ad altre manovre terapeutiche/rianimatorie. L'utilizzo dell'ecografia in questo campo nasce come strumento di valutazione del critico al letto del paziente, ben lontano dagli scopi dell'ecografia d'organo specialistica. A differenza della metodica classica utilizzata nella diagnostica per immagini, quest'esame non è un'indagine panoramica eseguita nel tentativo di ricercare o escludere alterazioni patologiche, ma le risposte che si vogliono ottenere sono mirate all'identificazione di gravi e specifiche alterazioni che mettano a rischio la vita del paziente. A differenza del classico esame d'organo, con questa tecnica, tramite l'uso di semplici finestre ultrasonografiche, il clinico riesce a rispondere in maniera rapida, semplice ed efficace e senza dover spostare il soggetto, a quesiti cruciali dai quali dipenderà, poi, l'intervento terapeutico più adatto nel paziente instabile o nel periodo perioperatorio (Cianci, 2012). In questa particolare situazione clinica, quindi, la rapidità nell'interpretazione delle immagini ha un ruolo fondamentale. Un'ulteriore applicazione dell'esame ecografico è quella volta a consentire l'esecuzione di manovre terapeutiche guidate: per esempio, è un utile ausilio per l'inserzione di cateteri venosi centrali, di pericardiocentesi, di cistocentesi ed altre procedure simili.

Il primo utilizzo dell'emergency ultrasound avviene negli anni '90 attraverso lo sviluppo dell'indagine FAST (Focused Assessment with Sonography for Trauma): l'obiettivo di quest'indagine è ridurre la mortalità dovuta a emorragie interne, grazie ad una pronta diagnosi con conseguente tempestiva terapia. Lo sviluppo di questa metodologia è legato alle insufficienti e inaffidabili risposte che si ottengono dall'esame fisico del paziente ed è inoltre legato alla rapidità diagnostica offerta da questa tecnica in comparazione alla TAC (Tomografia Assiale Computerizzata) e al lavaggio peritoneale diagnostico. Ulteriori benefici, come l'accuratezza ed il basso costo assicurano miglioramenti in termini di outcome del paziente e di performance della struttura ospedaliera.

Inizialmente l'indagine FAST era mirata alla ricerca di fluidi a livello addominale e non prevedeva nessuna ulteriore valutazione. Negli ultimi anni lo sviluppo della metodologia ha esteso l'indagine diagnostica con l'obiettivo di una rapida identificazione/esclusione di pneumotorace in pazienti politraumatizzati; è stato quindi modificato l'acronimo FAST in E-FAST (Extended Focused Assessment with Sonography for Trauma). Quest'evoluzione nasce dal tentativo di ridurre la mortalità e la morbilità conseguente a pneumotorace in pazienti politraumatizzati o gravemente instabili sottoposti a ventilazione a pressione positiva (Angelini e Cianci, 2012).

L'emergency ultrasound è una disciplina molto recente e in costante evoluzione, le tecniche sono continuamente aggiornate per introdurre nuovi protocolli diagnostici: ulteriori approcci sono mirati all'esame ecocardiografico, alla visualizzazione dei principali vasi per l'individuazione di aneurismi e trombi, allo studio degli organi addominali in corso di addome acuto e all'individuazione di facili riscontri polmonari in corso di distress respiratorio. Infine l'esame ecografico sta assumendo un importante ruolo nella rapida diagnosi di shock e nella sua valutazione non invasiva, nella determinazione della volemia, nella pronta scelta del protocollo terapeutico e nel successivo periodo di follow up.

Category of shock	Cardiac Function	IVC	Treatment
Septic	Hyperdynamic left ventricle Hypodynamic in late sepsis	Narrow IVC, Collapses with inspiration	IV fluid, Pressors
Cardiogenic	Hypodynamic left ventricle	Dilated IVC, little or no collapse with inspiration	Inotropic medications
Hypovolemic	Hyperdynamic left ventricle	Narrow IVC Collapses	Evaluation of cause, IV fluids and blood replacement
Obstructive (cardiac tamponade)	Pericardial effusion Diastolic collapse right ventricle	Dilated IVC, no collapse with inspiration	Pericardiocentesis
Obstructive (pulmonary embolus)	Dilated right ventricle Dilated right atrium	Dilated IVC Minimal collapse	Thrombolytics

Tab 1.2

Algoritmo di diagnosi/trattamento del paziente in shock tramite critical ultrasound

CAPITOLO 2

PARTE SPERIMENTALE

2.1. INTRODUZIONE

Le decisioni riguardanti la somministrazione di fluidi, sia nel periodo perioperatorio, sia nell'unità di terapia intensiva che in medicina d'urgenza, sono tra i compiti più impegnativi e importanti che i medici debbano affrontare quotidianamente.

I concetti di ottimizzazione emodinamica, "Goal directed therapy" (GDT) e fluid responsiveness sono descritti dettagliatamente rispettivamente nei paragrafi 1.2.4 e 1.3.1.

L'ottimizzazione emodinamica consiste nel rapido ripristino e mantenimento della gittata cardiaca al fine di mantenere un'adeguata perfusione tissutale periferica (Cavallaro et al 2008). Numerosi studi hanno constatato l'inadeguatezza della fluidoterapia basata sull'uso di protocolli standard, quindi uguali per tutti i pazienti (Brienza et al 2009, Bundgaard-Nielsen et al 2007, Doherty and Buggy 2012, Gattinoni et al 1995). Negli ultimi decenni la ricerca medica, in questo ambito, si è rivolta all'individuazione di indici, facilmente misurabili nella pratica clinica, che esprimessero in maniera affidabile, la necessità di espansione fluidica dei pazienti. Le evidenze scientifiche emerse da queste ricerche, hanno prima individuato alcuni parametri volemmici, riuscendo poi a dimostrare che l'outcome clinico dipenda anche da una fluidoterapia adeguata alle esigenze dei pazienti in trattamento (Gan et al 2002, Hamilton et al 2011, Lopes et al 2007, Monnet and Teboul 2007, Rivers et al 2001). La cosiddetta GDT è un termine usato per descrivere l'uso di vari parametri utilizzati come target terapeutici, che hanno lo scopo finale di aumentare il CO, migliorando, quindi, la perfusione e ossigenazione tissutale periferica (Marik and Desai 2012).

Il CO è strettamente correlato al precarico, come palesato nel principio di Frank-Starling, secondo il quale, all'aumentare del precarico corrisponde un aumento dello SV del ventricolo fino a che non viene raggiunto il precarico "ottimale" che corrisponde al punto in cui si raggiunge una fase di plateau, nel quale ulteriori incrementi del precarico non esitano in incrementi dello SV (Glomer et al 1985). Nel trattamento del paziente emodinamicamente instabile, due strade sono perseguibili: eseguire un fluid challenge o utilizzare un indice di fluid responsiveness (Marik et al 2011).

I concetti relativi al fluid challenge e alla fluid responsiveness sono descritti nel paragrafo 1.2.5. e 1.2.6.

Il fluid challenge non è altro che la somministrazione di un bolo di fluidi per verificare se l'emodinamica del paziente migliora sensibilmente o no. In questa situazione la risposta è data a posteriori (Vincent et al 2011). In una recente revisione critica di studi designati per esaminare la risposta all'infusione di fluidi in pazienti critici, è stato dimostrato che, la percentuale media dei soggetti che aveva migliorato i propri parametri emodinamici dopo il carico di liquidi, è stata intorno al 50%. Il che vuol dire che solo la metà dei pazienti emodinamicamente instabili necessitano di un carico di fluidi (Marik and Cavallazzi 2013, Feissel et al 2004). Tutti gli altri possono subire l'effetto negativo del sovraccarico fluidico. Se alla somministrazione di fluidi non consegue un aumento dello SV, il carico fluidico può causare effetti deleteri, tra cui la possibile riduzione della tensione d'ossigeno nei tessuti periferici, che è l'esatto contrario dell'effetto atteso. La riduzione dell'ossigenazione tissutale si può avere, anche perché l'eccessivo aumento del precarico, dopo la fase di plateau, porta a una riduzione dello SV per meccanismi che includono la sovradistensione delle miofibrille miocardiche (Marik et al 2011).

Gli indici di risposta ai fluidi o "fluid responsiveness" (FR), sono parametri grazie ai quali il clinico è in grado di predire, con diverso grado di accuratezza, se la somministrazione di un bolo di fluidi, su un determinato paziente, avrà un'elevata probabilità di aumentare l'eiezione cardiaca (Marik and Lemson 2014). La risposta in questo caso è data a priori. Quindi, il rischio di sovraccarico fluidico è diminuito (Michard and Teboul 2002). Di conseguenza, essere in grado di valutare e ottimizzare il precarico, rappresenta un compito cruciale del clinico, perché l'eccesso fluidico, così come l'ipovolemia, ha un effetto negativo per il paziente (Marik et al 2011). Purtroppo, l'esame clinico, la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca e gli esami di laboratorio hanno dimostrato di non essere efficaci né per la diagnosi dell'ipovolemia né per la quantificazione del deficit volemico (Gutierrez et al 2004, Wilson et al 2003, Falk et al 1992). Nel cane è stato recentemente pubblicato un lavoro che testa l'effetto di un bolo fluidi sui valori di pressione arteriosa in cani anestetizzati con isoflorano sia normotesi che ipotesi sperimentalmente (Muir et al 2014). Muir e colleghi dimostrano come la somministrazione di fluidi in tre modalità (3 e 10 ml/kg in 10 minuti, 3 ml/kg in 1 minuto) non produce un aumento della pressione arteriosa prevedibile a fronte di un aumento di CO. Gli autori concludono quindi che, nelle circostanze riprodotte nello studio, i valori di pressione arteriosa non possono essere utilizzati come indicatori clinici di fluid responsiveness. Questo risultato è in linea con

quanto ampiamente pubblicato nell'uomo (Gutierrez et al 2004, Wilson et al 2003, Falk et al 1992) e fornisce ai ricercatori lo stimolo nel trovare indici che possano guidare il clinico nel trattamento del paziente emodinamicamente instabile, che non siano parametri clinici (frequenza cardiaca, pressione arteriosa).

Tradizionalmente la CVP è stata indicata, nell'uomo e nel cane, come indice volemico (Hughes and Magovern 1959, Wilson and Grow 1962). Tuttavia, sono emerse numerose evidenze che hanno provato la scarsa relazione tra la CVP e la volemia, dimostrando la sostanziale inabilità di questo indice nel predire il bisogno di fluidi nell'uomo (Marik et al 2008, Smith et al 2005, Kumar et al., 2004).

Nel paragrafo 1.3 è stato descritto come negli anni passati, in medicina umana, siano state proposte diverse metodiche per classificare il paziente in base alla risposta ai fluidi. In medicina veterinaria, le evidenze nel campo del miglioramento emodinamico nei soggetti con deficit volemico sono molto limitate. I testi che parlano di fluidoterapia nel soggetto potenzialmente ipovolemico si limitano a enunciare i principi generali, indicare range infusionali o suggerire l'utilizzo della CVP (Pascoe 2000). Solo recentemente è stato pubblicato un articolo che suggerisce l'utilizzo della systolic pressure variation (SPV) come indice per predire quali cani in anestesia con isoflurano potrebbero avere un miglioramento emodinamico rilevante (frequenza cardiaca <10%; pressione sistemica >10%), dopo un bolo di fluidi (Rabozzi and Franci 2014). E' interessante notare come uno dei primi lavori che ha dimostrato l'elevata correlazione tra gli indici dinamici di volemia e il precarico, è stato eseguito su cani sottoposti a flebotomia progressiva (Perel et al 1987). Benché lo studio presentasse alcune limitazioni, prima tra tutte la mancanza di un monitoraggio dello SV, questo lavoro è stato un tentativo di aprire alla veterinaria l'utilizzo degli indici di volemia e l'utilizzo del concetto di fluid-responsiveness, come principio da utilizzare in ricerca, per creare cut-off clinici da usare come guida alla fluidoterapia. Tuttavia, la possibilità di usare la SPV solo in soggetti in anestesia, ventilati meccanicamente, nei quali sia presente un monitoraggio della pressione arteriosa invasiva, ne determina una importante restrizione dell'ambito di utilizzo clinico. E' chiaro come, nella pratica clinica, sia assolutamente più frequente avere un soggetto cosciente del quale sia necessaria la valutazione della volemia, perché destinato a essere anestetizzato, perché condotto alla visita clinica in urgenza con segni d'insufficienza cardiaca, oppure ospedalizzato con sindromi cliniche che richiedano anche la somministrazione di fluidi.

L'individuazione, quindi, di un indice correlato alla volemia, diverso dalla SPV, facilmente misurabile in un soggetto cosciente, capace di dare un'indicazione sensibile, specifica, immediata e con un costo contenuto è di assoluta importanza nella pratica quotidiana veterinaria.

In medicina si è andata affermando la critical ultrasound, cioè l'utilizzo dell'ecografia al letto del paziente (point-of-care) da parte di non-ecografisti. In questa modalità il clinico è chiamato a riconoscere la presenza di semplici pattern ecografici (pattern recognition), i quali inseriti in un preciso algoritmo diagnostico, permettono di minimizzare i tempi d'intervento terapeutico (vedi paragrafo 1.3.3). La critical ultrasound è tipicamente una tecnica utilizzata da medici di pronto soccorso, intensivisti e anestesisti che, tramite l'utilizzo di semplici scansioni, sono in grado, con elevata specificità e sensibilità, di rispondere in maniera binaria (si/no) a importanti quesiti clinici (Cianci, 2012). Uno dei quesiti è la valutazione dello stato volemico del soggetto. Gli approcci principali sono due: uno si basa sull'acquisizione di un'immagine cardiaca, l'altro sulla dimensione e collapsabilità della vena cava inferiore nel suo tratto toracico. Il cuore in qualsiasi proiezione si scelga di indagarlo, qualora sia presente una grave ipovolemia, avrà volumi diastolici molto ridotti e miocardio ipercinetico (Copetti, 2011). La valutazione della vena cava si rivolge invece alla dimensione e alla variazione del diametro del vaso in relazione alla fase respiratoria (Feissel et al., 2004). Gli indici ecografici nell'uomo presentano numerosi vantaggi: sono indici non invasivi, rapidamente ottenibili, richiedono una bassa curva di apprendimento, sono ripetibili nel tempo e richiedono unicamente la presenza di un ecografo (Kitakule and Mayo 2010).

Dal 2011 anche in medicina veterinaria è stata introdotta l'ultrasonografia in medicina d'urgenza e terapia intensiva. Lisciandro e colleghi in "Focused Ultrasound Techniques for the small animal practitioner", analogamente all'approccio umano, propongono il diametro della CVC come indice di stima di precarico nel cane.

Nell'uomo la dimensione della vena cava è valutata in relazione a un range di normalità nell'adulto. Tuttavia in pediatria, dove la variabilità della taglia dei pazienti è più simile a quella verificabile in veterinaria, è stato proposto l'utilizzo di un indice adimensionale risultante dal rapporto tra diametro della IVC e diametro dell'aorta (IVC/Ao) (Kosiak et al 2007). Questo indice risolve il problema della difficoltà di costruirsi un range di normalità in una popolazione con una notevole variabilità nella taglia.

Nei soggetti umani in accrescimento avere dei range di riferimento per ogni intervallo di peso sarebbe estremamente indaginoso. Per questo alcuni autori, per estendere l'utilizzo dell'ecografia cavale in ambito pediatrico, hanno proposto di indagare il rapporto tra diametro della vena cava e diametro dell'arteria aorta, misurati allo stesso livello, per superare i suddetti problemi (Kosiak et al 2013). Per ovviare alla variabilità di taglia presente nei nostri pazienti, che renderebbe difficile la standardizzazione di un range di normalità, come fatto in pediatria, abbiamo testato un indice adimensionale che prescinde dal peso e dalla morfologia del soggetto (CVC/Ao ratio).

2.2 SCOPO DELLO STUDIO

Scopo di questo studio è studiare il rapporto tra il diametro della vena cava e il diametro aortico (CVC/Ao ratio) come indice di fluid responsiveness nel cane. Quindi, fornire dei valori cut-off che guidino il clinico durante l'ottimizzazione emodinamica in questa specie. Al fine di raggiungere l'obiettivo, questo studio si compone di due parti: uno studio preliminare che verifichi se e quanto il CVC/Ao ratio sia correlato alla volemia e lo studio principale, che individui dei valori numerici di quest'indice che, con il migliore compromesso tra sensibilità e specificità, permetta di individuare i soggetti che necessitano di fluidi. Il primo studio, definibile come preparatorio, ha lo scopo di confermare la bontà dell'indice CVC/Ao ratio come indice di volemia. In tal senso mancano evidenze chiare, gli studi eseguiti in pediatria si concentrano sul suo uso clinico, ma mancano studi che in modo convincente né dimostrino una buona correlazione con la volemia, tantomeno nel cane. In tal senso il CVC/Ao ratio sarà correlato all'SPV, indice già validato in cani anestetizzati e ventilati meccanicamente da Perel et al (1987).

Nello studio principale sarà valutata la capacità predittiva della risposta ai fluidi del CVC/Ao ratio e della collapsabilità della CVC (CI-CVC) in una popolazione di cani affetti da varie patologie, coscienti e in respiro spontaneo.

2.3. STUDIO PRELIMINARE

2.3.1 Materiali e Metodi

Questo studio è stato approvato dal comitato etico dell'Università degli Studi di Padova (Prot. N. 24713), ed è stato ottenuto il consenso informato da parte del proprietario per tutti i cani coinvolti.

2.3.1.1. Soggetti sperimentali

I cani inclusi in questo studio sono stati ricoverati presso la “Clinica Veterinaria Roma Sud” – Roma (RM), con ferite esterne (da taglio e/o lacero-contuse) che hanno richiesto una revisione chirurgica in anestesia. Tutti i soggetti inclusi sono stati sottoposti a visita clinica ed eventuali esami collaterali per la valutazione dello stato generale prima di procedere con il protocollo di studio. Il pannello minimo di screening effettuato per tutti gli animali comprendeva: ematocrito, proteine totali, urea e creatinina e determinazione degli elettroliti. Tutti i soggetti inclusi erano sottoposti a determinazione della pressione arteriosa tramite metodo oscillometrico (AS/3, Datex-Ohmeda, Division Instrumentarium, Bromma, Sweden). In caso in cui la pressione arteriosa media fosse inferiore a 75 mmHg è stato infuso Ringer Lattato alla dose di 5 ml kg⁻¹ con una velocità d'infusione di 999 ml kg h⁻¹ al fine di ripristinare uno stato di normotensione. I soggetti in cui la pressione arteriosa era inferiore a 75 mmHg dopo un bolo di fluidi totale di 10 ml kg⁻¹ sono stati esclusi dallo studio. Ulteriori criteri di esclusione sono stati: rifiuto da parte del proprietario di acconsentire alla ricerca, segni clinici relativi a grave ipovolemia e/o a malattia cardiovascolare, presenza di disturbi del ritmo cardiaco, cani inferiori ad 1 anno di età oppure nel caso in cui i soggetti non fossero a digiuno o avessero un temperamento tale che precludeva l'utilizzo di un protocollo anestesilogico standard.

2.3.1.2. Protocollo di studio

Successivamente, si è proceduto alla preparazione del paziente: si è inserito un catetere venoso periferico a livello di vena cefalica (v. cephalica) e, senza la somministrazione di

sedativi o tranquillanti, si è indotta l'anestesia generale con propofol (Rapinovel®, Schering-Plough Animal Health, Welwyn Garden City, UK) ad effetto. Con il cane in decubito laterale sinistro, si è proceduto, poi, all'intubazione del paziente con tubo endotracheale cuffiato e ventilandolo meccanicamente Drager Cato® immediatamente dopo alla connessione del tracheotubo a un circuito rotatorio. Il mantenimento del piano anestesilogico è avvenuto tramite l'utilizzo di isoflorano (settato ad una concentrazione di fine espirazione, ISO ET, 1.0-1.4%) vaporizzato in miscela di ossigeno ed aria, concentrazione di ossigeno inspirato pari al 40%, fornito tramite circuito rotatorio. Il piano anestesilogico è stato ritenuto adeguato se vi era assenza di riflesso palpebrale e il cane era perfettamente adattato al ventilatore. In seguito si è inserito un catetere arterioso periferico a livello dell'arteria digitale dorsale IV (a. digitalis dorsalis IV) che è stato connesso al trasduttore (Edwards lifesciences®) posto alla stessa altezza dell'atrio destro, così da ottenere una rilevazione invasiva della pressione arteriosa.

Il monitoraggio anestesilogico applicato a ciascun cane comprendeva: FC (frequenza cardiaca), SAP (pressione arteriosa sistolica), DAP (pressione arteriosa diastolica), MAP (pressione arteriosa media), SpO₂ (percentuale di saturazione dell'emoglobina), T° (temperatura corporea), RR (frequenza respiratoria), EtCO₂ (end-tidal CO₂), Paw (pressione delle vie aeree) e volume tidalico (VT) inspirato ed espirato. Questi dati sono stati acquisiti da un computer portatile (ASUS®-UX32A-R3028H), collegato tramite un cavo USB al monitor d'anestesia. Il computer tramite un software specifico (Monitor®) ha registrato su un foglio Excel ogni cinque secondi i parametri sopra menzionati. Eventuali note e rilevazioni effettuate dall'anestesista sono state inserite nel foglio Excel immediatamente.

Una volta stabilizzata l'anestesia e quando il soggetto fosse adattato alla ventilazione meccanica, volume tidalico, tempo d'inspirazione e frequenza respiratoria sono stati regolati in modo da ottenere: una Ppeak (pressione di picco inspiratorio) di 8 cmH₂O, il rapporto I:E (inspirazione:espirazione) pari a 1:2 e l'ETCO₂ compresa tra 4.6 e 6 kPa (35-45 mmHg).

A questo punto, con il cane sempre in decubito sinistro, la SPV è stata misurata dal monitor Datex AS/3, secondo il metodo descritto da Gouvêa e Gouvêa (2005): il valore di SPV è stato ottenuto dalla mediana di tre misurazioni consecutive (Fig. 2.1).



Figura 2.1

Immagine dell'onda dell'onda arteriosa sistemica invasiva e tecnica di misurazione della SPV

Il monitor Datex AS/3 ha una funzione 'wedge pressure' nel menù del canale della pressione invasiva. La tecnica è di utilizzare la funzione per la misurazione della pressione d'incuneamento capillare, per cui il monitor è predisposto, qualora sia presente un catetere transpolmonare, applicandola invece alla curva arteriosa sistemica. Per prima cosa, la curva della pressione arteriosa deve essere nominata "pressione arteriosa polmonare" e la scala dovrebbe cambiare di conseguenza. Successivamente, si deve selezionare il "menu wedge pressure". È necessario premere la manopola principale del monitor per confermare; lo schermo si bloccherà e apparirà una linea blu orizzontale. A questo punto l'operatore è libero di muovere la linea di misurazione, per valutare la pressione sistolica massima e minima.

Solamente i pazienti che avevano una SPV > o uguale a 4 mmHg sono stati inclusi nello studio.

Le misurazioni ecografiche sono state ottenute con l'ausilio dell'ecografo GE®, Logiq s7pro da un operatore esperto utilizzando una sonda micro-convex 8C® o una sonda lineare 9 L-D® utilizzate a frequenze di 8-10 MHz e 3,1-10 MHz rispettivamente.

Per l'acquisizione dell'immagine della porta hepatis, la sonda è stata posizionata trasversalmente a livello di 10-12 spazio intercostale, ad una distanza compresa tra 5-10 cm ventralmente alla colonna vertebrale (Fig 2.2). Se compariva nell'immagine ecografica polmone areato, il trasduttore è stato angolato caudalmente o spostato caudalmente di uno spazio intercostale. Al contrario se nell'immagine ecografica compariva il rene destro, il trasduttore è stato angolato o spostato cranialmente (Fig 2.3).

Una volta ottenuta l'immagine corretta della porta hepatis, questa è stata ottimizzata dopo aver sospeso la ventilazione meccanica e l'immagine in modalità B registrata con il cane in apnea. E' stato misurato il tempo necessario per ottenere una buona immagine. Durante la scansione ecografica è stata fatta attenzione a non applicare troppa pressione al trasduttore

al fine di evitare artefatti nella misurazione della vena cava caudale. La misurazione del SPV è stata sospesa in caso di presenza di atti respiratori spontanei a testimonianza di non completo adattamento del paziente al ventilatore, presenza di aritmie cardiache, presenza di ipotensione, definita come MAP inferiore a 55 mmHg. Se le anomalie ventilatorie erano dovute a inadeguato piano anestesilogico, è stato somministrato propofol IV alla dose di 1 mg kg⁻¹ e la ripresa della misurazione della SPV è stata effettuata dopo 5 minuti da esso. Situazioni d'ipotensione sono state trattate diminuendo la concentrazione dell'anestetico gassoso. In caso di mancato ripristino di normotensione, necessità di utilizzo di farmaci vasopressori o incapacità di mantenere la ventilazione nei parametri stabiliti, si è proceduto con l'esclusione dei soggetti dallo studio. Una volta ottenute le misurazioni di SPV e registrate le immagini ecografiche, è stato somministrato un mini bolo di fluidi (mini-fluid bolus, MFB) di 3-4 mg kg⁻¹ di Ringer Lattato in 60", utilizzando siringhe da 50 ml precedentemente caricate. Alla fine di ogni bolo è stata misurata la SPV sempre con il cane in apnea. Una volta ottenuto un valore di SPV inferiore a 4 mmHg, la somministrazione dei MFB è stata interrotta ed è stata registrata nuovamente l'immagine della porta hepatis. I parametri cardiovascolari sono stati registrati per tutta la durata dello studio fino a cinque minuti dopo la somministrazione dell'ultimo MFB.

Lo stesso operatore, cieco riguardo alle misurazioni di SPV effettuate da un altro operatore, ha poi visionato i video clip registrati ed eseguito le misurazioni della vena cava caudale e dell'aorta.

La sospensione della ventilazione meccanica non è mai stata superiore a 120 secondi.

Durante l'esame ecografico si misurava inoltre il tempo che intercorreva tra l'appoggio della sonda a livello intercostale e l'acquisizione delle immagini. Gli esami ultrasonografici svolti nel nostro studio sono stati eseguiti da un unico operatore con competenze in ambito ecografico.

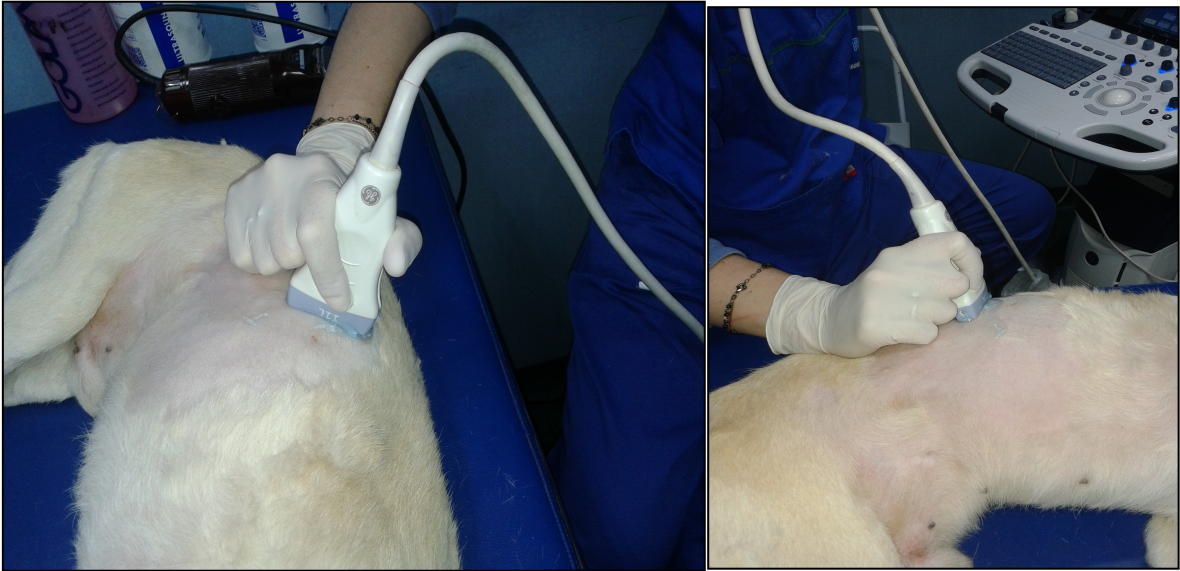


Fig 2.2
Corretto posizionamento per la misurazione dei parametri ultrasonografici

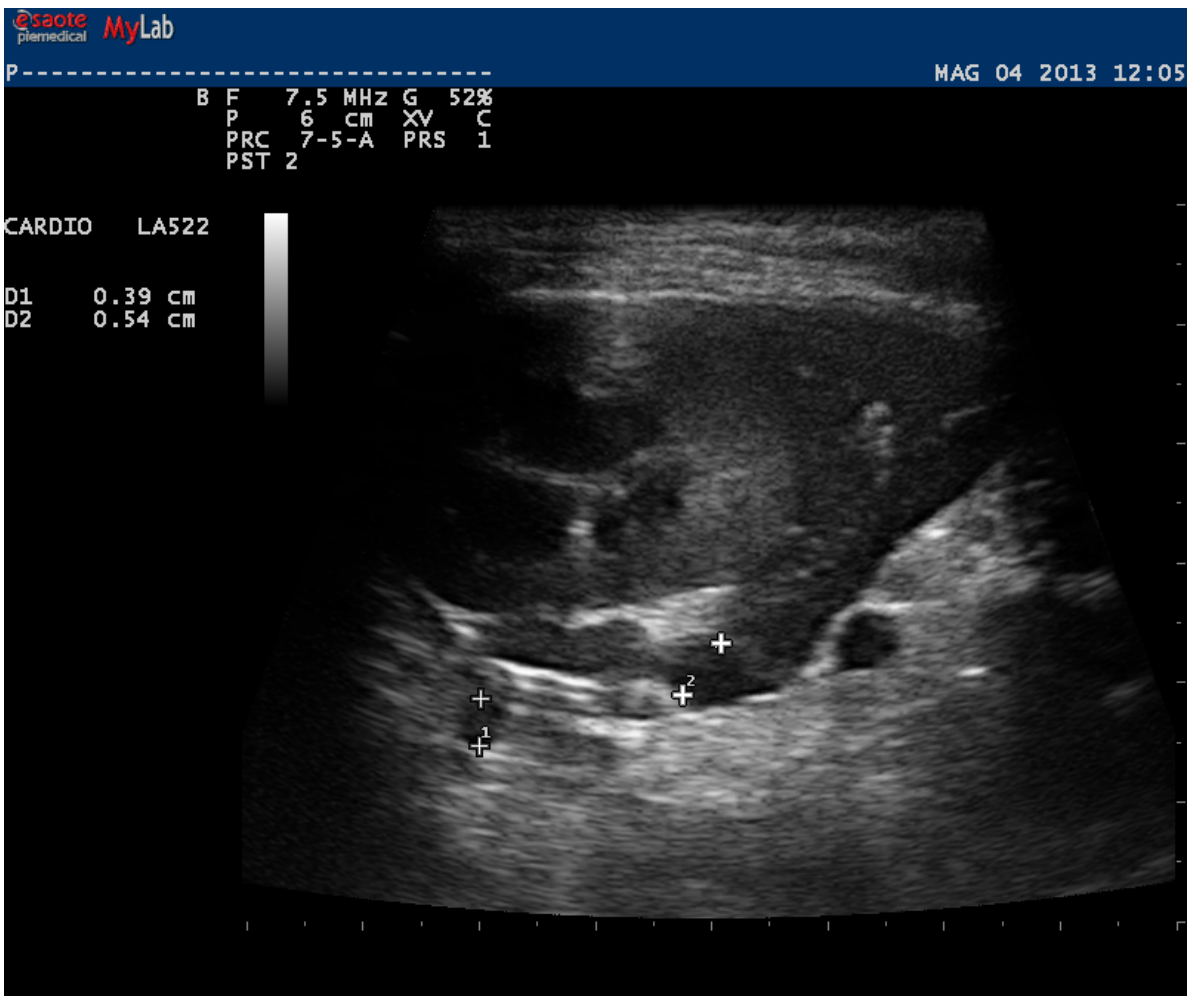


Fig 2.3
Proiezione ecografica erronea, con sonda posizionata troppo caudalmente (è visibile il parenchima epatico)

2.3.1.3. Parametri ultrasonografici

La finestra ecografica della porta hepatis è quella tipicamente utilizzata, in veterinaria, per l'esame ecografico del fegato, organo che, a differenza dell'uomo, nel cane è localizzato più cranialmente.

L'immagine (Fig. 2.4), è quella tipicamente acquisita in questo studio: permette di visualizzare l'aorta a sinistra dell'immagine ecografica, la vena cava caudale in posizione mediana, mentre a destra è visibile la vena porta. I tre vasi sono inoltre distinguibili ecograficamente per la loro differente pulsatilità: l'aorta presenta una pulsatilità marcata che rispecchia il ciclo cardiaco, la vena cava caudale invece è maggiormente influenzata dall'attività respiratoria piuttosto che da quella cardiaca, mentre il flusso della vena porta è costante e non pulsatile.

In accordo con le rilevazioni effettuate da Nelson e colleghi, la forma della vena cava caudale cambia in relazione alle variazioni di volemia (Nelson et al 2010). In situazioni di normovolemia e di moderata ipovolemia la CVC in proiezione trasversale ha un aspetto ellittico. In questa situazione si può identificare un asse lungo e uno corto come illustrato in fig 2.5, che si intersecano perpendicolarmente tra loro. In un nostro studio preliminare abbiamo rilevato che la variazione dell'asse minore rispetto alla volemia è più marcata rispetto alla variazione dell'asse lungo, che si è mostrato più o meno costante (Rabozzi et al 2011), in linea con quanto descritto nell'uomo (Kosiak et al 2008) soprattutto in situazioni di marcata ipovolemia dove la vena cava caudale assume un aspetto a semiluna e quasi collassa durante le fasi del ciclo respiratorio (Fig 2.4). Le misurazioni del diametro aortico sono state effettuate sempre in proiezione trasversale durante la fase diastolica, come illustrato in fig 2.6

L'indice CVC/Ao ratio è stato calcolato come rapporto tra il diametro in asse corto della vena cava caudale e il diametro aortico.

L'incremento del rapporto CVC/Ao dopo ottimizzazione emodinamica è stato calcolato come differenza tra CVC/AO ratio pre bolo e CVC/Ao ratio dopo ottimizzazione emodinamica.

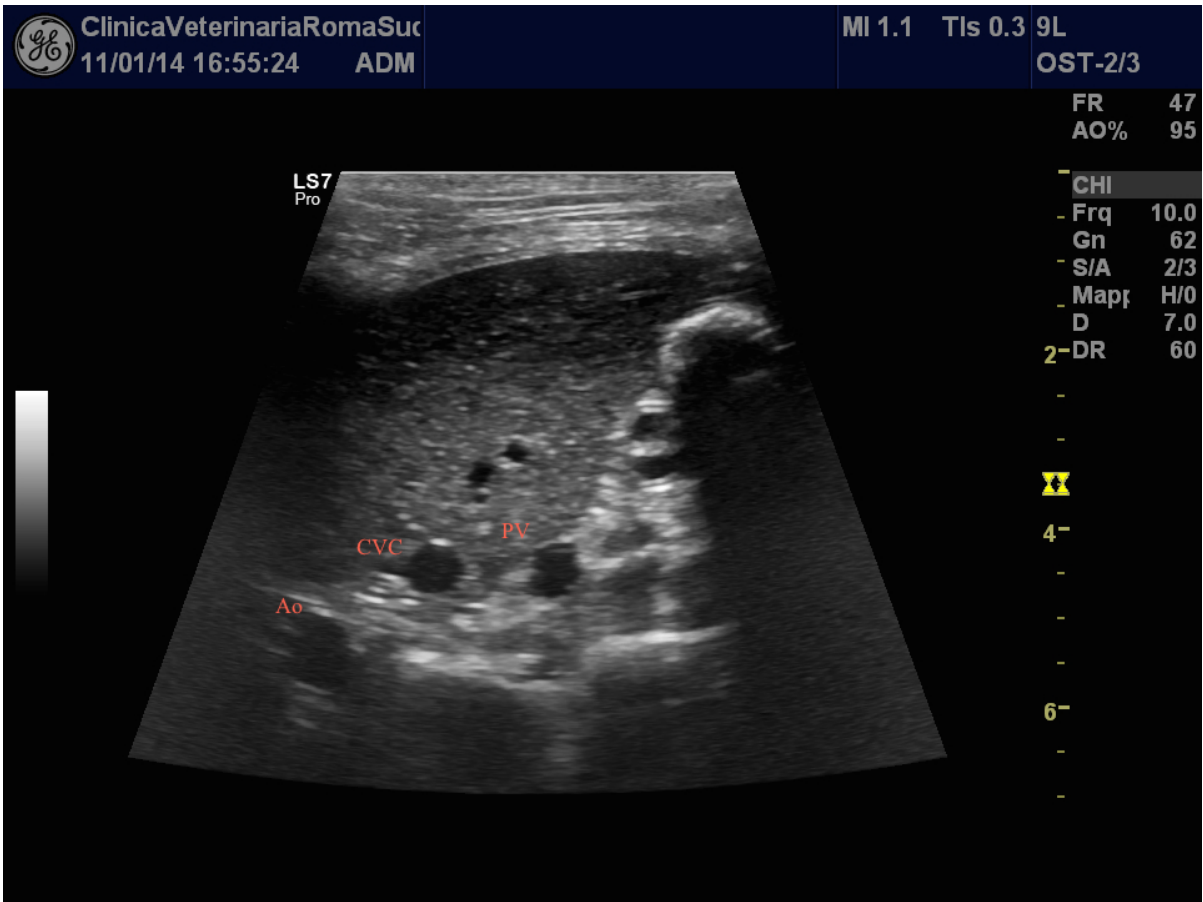


Fig 2.4

Scansione ecografica, in proiezione trasversale a livello del 10-12° spazio intercostale.

Sono visibili l'aorta (Ao) che è la struttura vascolare che si trova posizionata più dorsalmente; la vena cava caudale (CVC) che si trova ventralmente e a destra rispetto all'aorta, e la vena porta (PV), che a sua volta si trova ventralmente e a destra rispetto alla CVC.

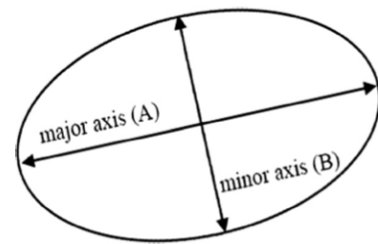
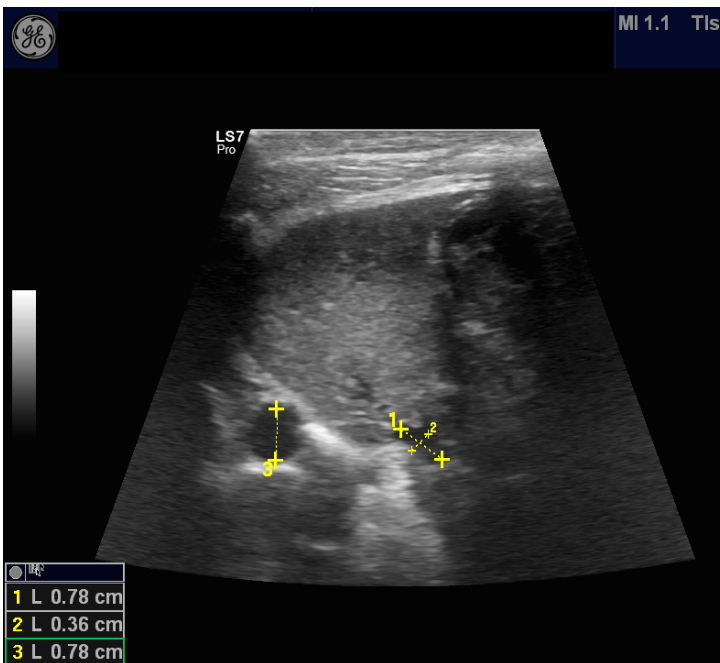


Fig 2.5 (immagine a sinistra)

Metodica di calcolo dell'indice CVC/Ao ratio tramite misurazione dell'asse lungo e dell'asse corto della CVC e del diametro aortico

Fig 2.6 (immagine sopra)

Rappresentazione schematica della misurazione dell'asse corto e lungo della CVC

2.3.1.4. Analisi statistica

Le variabili categoriche sono state espresse come frequenza e percentuale. La normalità della distribuzione delle variabili continue è stata testata tramite ispezione dell'istogramma delle frequenze e test D'Agostino-Pearson.

I dati con distribuzione normale sono stati espressi come media e deviazione standard (SD), mentre quelli con distribuzione non normale tramite mediana e range (RANGE). Le differenze tra il diametro aortico pre bolo e dopo ottimizzazione emodinamica sono state eseguite tramite t test per campioni appaiati.

La forza di correlazione tra SPV e CVC/Ao ratio è stata valutata tramite analisi parametrica di Pearson.

Inoltre è stata effettuata una regressione lineare utilizzando CVC/Ao ratio come variabile predittiva e la dose totale dei MBF come variabile dipendente. Il coefficiente di regressione R² indaga la variabilità dei boli totali necessari per ottenere l'ottimizzazione emodinamica intesa come ottenimento di SPV < 4 mmHg.

Il livello di significatività statistica è stato posto al 5%.

Il software statistico utilizzato è MedCalc Software version 12.7.7.

2.3.2. Risultati

Un totale di 19 cani sono stati arruolati in questo studio. In 5 soggetti le misurazioni non sono state effettuate a causa di problematiche ventilatorie (n=2), instabilità del piano anestesiológico durante la somministrazione di fluidi (n=2) e difficoltà nell'ottenimento di una buona finestra ecografica (n=1). Alla fine un totale di 14 pazienti sono stati inclusi nello studio (9 femmine e 5 maschi). L'età media dei soggetti è 73 (40) mesi ed il peso medio è 22 (7) kg. Tutti i 14 casi hanno completato il protocollo di studio e i relativi dati sono quindi stati considerati.

Nessun animale si presentava ipoteso alla visita clinica pre-anestesiológica, per cui non è stato necessario infondere fluidi prima dell'induzione dell'anestesia.

In totale sono state eseguite 28 rilevazioni della SPV e successivamente del rapporto CVC/Ao ratio: 14 rilevazioni sono state eseguite prima della somministrazione di MFB e

14 rilevazioni sono state eseguite in seguito al raggiungimento dell'ottimizzazione emodinamica.

Tutte le variabili esplorate hanno mostrato una distribuzione normale ad eccezione della SAP, per cui è stata verificata una distribuzione non normale.

Il tempo necessario ad ottenere le immagini è variato tra 25 e 120 secondi con un valore mediano di 60 sec.

Come riassunto nella tabella (Tab. 2.1), i valori basali delle costanti vitali registrati prima delle somministrazioni riportavano un valore medio di HR e un valore mediano di SAP di 104 (23) bpm e 97 (86-138) mmHg rispettivamente. Inoltre la prima rilevazione pre-bolo ha riportato un valore medio di SPV e di CVC/Ao ratio di 7 (2) mmHg e 0.52 (0.16) cm. Le rilevazioni dei valori ottenuti dopo ottimizzazione emodinamica riportano un valore medio di HR e mediano di SAP di 83 (22) bpm, 108 (89-140) mmHg, rispettivamente; mentre valori di SPV e CVC/Ao ratio di 2 (0.6) mmHg e 0.91 (0.13) cm rispettivamente. Il diametro aortico (Ao) pre bolo e dopo ottimizzazione emodinamica non è variato significativamente ($p=0,20$).

Tab 2.1

Comparazione tra le variabili emodinamiche misurate prima (pre bolo) e dopo ottimizzazione emodinamica (post MFB) di 19 cani anestetizzati e ventilati meccanicamente con una Ppice 8 cmH₂O e mantenuti in anestesia generale tramite isoflorano vaporizzato in una miscela di ossigeno ed aria.

Variabili emodinamiche	Pre bolo	Post MFB	P-value
FC (bpm)*	104 (23)	83 (22)	0,04
SAP (mmHg) [°]	97 (86-138)	108 (89-110)	0,026
SPV (mmHg)*	7 (2)	2 (0,6)	<0,0001
CVC (cm)*	0,5 (0,2)	0,89 (0,15)	<0,0001
Ao (cm)*	0,95 (0,16)	0,97 (0,16)	0,20
CVC/Ao*	0,52 (0,16)	0,91 (0,13)	<0,0001

FC, frequenza cardiaca; SAP, pressione arteriosa sistolica; SPV, systolic pressure variation; CVC, diametro della vena cava caudale; Ao, diametro dell'arteria aorta; CVC/Ao, rapporto tra CVC e Ao; bpm, battiti per minuto. * Valori espressi come media e deviazione standard (SD),[°] Valori espressi come mediana (RANGE). Significatività statistica $P<0.05$.

La media del volume di fluidi somministrati è stata 304 (179) ml e la media del numero di MFB totale è stata 14 (7) ml kg⁻¹.

Lo studio della correlazione tra i due parametri, SPV e CVC/Ao, ha ottenuto un valore del coefficiente di correlazione R di 0.862 (P< 0,0001) con un intervallo di confidenza del 95% per valori compresi tra 0.93 e 0.72. (Tabella 1.4)

In fig 2.7 è illustrato lo scatter plot della correlazione.

Si è proceduto poi all'analisi della regressione lineare tra dose di fluido somministrata e l'incremento del rapporto CVC/Ao prodotto. La variabile dipendente dello studio era l'incremento del rapporto CVC/Ao dopo ottimizzazione emodinamica, mentre la variabile indipendente era la dose totale di MFC infusi.

I risultati ottenuti mostrano un coefficiente di determinazione (R²) pari a 0.53 e l'equazione di regressione è la seguente: $y=1.609 + 29.081 x$, $p = 0.004$.

Il grafico della regressione è illustrato in fig 2.8

Nel modello di regressione, più del 50% della quantità di fluidi infusi richiesti per il ripristino di valori SPV > 4 mmHg è stato determinato dal CVC/Ao ratio.

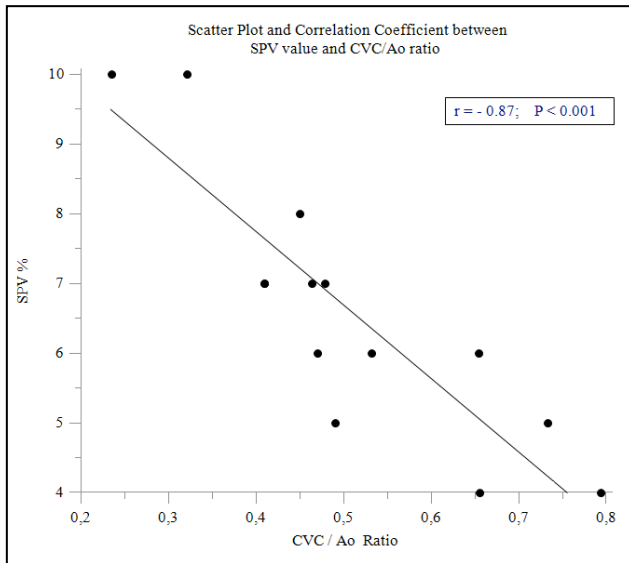


Fig 2.7

Scatter plot del coefficiente di correlazione di Pearson tra i valori di SPV, misurata a una Ppicc di 8 cmH2O e di CVC/Ao ratio pre bolo e dopo ottimizzazione emodinamica.

SPV = systolic pressure variation; CVC = vena cava caudale; Ao = aorta.

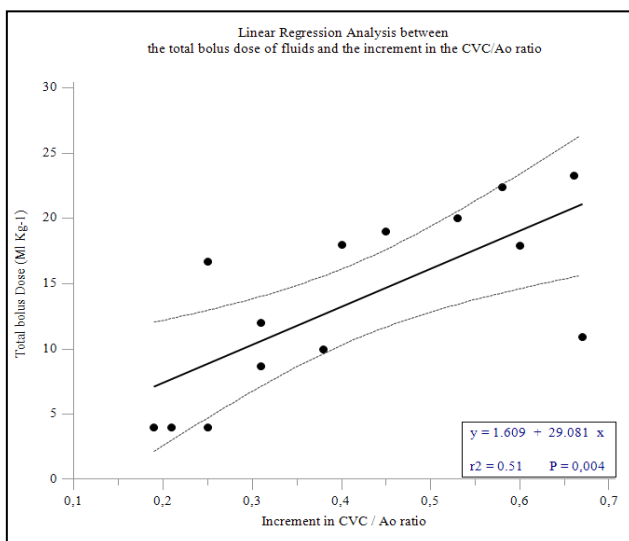


Fig 2.8

Analisi della regression lineare tra l'incremento del rapport tra il CVC/Ao ratio (variabile indipendente) e la dose totale di fluidi somministrata (variabile dipendente). L'asse x rappresenta l'incremento del CVC/Ao ratio conseguente all'ottimizzazione emodinamica; l'asse delle y rappresenta la dose totale dei fluidi somministrata ai soggetti. La linea continua rappresenta la regression lineare; la linea tratteggiata l'intervallo di confidenza del 95%. CVC, vena cava caudale; Ao, aorta.

Sample Size	28
Correlation coefficient r	0,86
Significance level	$p < 0,0001$
R (CI 95%)	0,93-0,92

Tab 1.4

Analisi della correlazione tra CVC/Ao e SPV

2.3.3. Discussione

Questo è il primo studio che valuti la correlazione tra un indice ecografico (CVC/Ao ratio), e un indice di precarico già validato, come la SPV nel cane (Perel et al 1987). Questo studio dimostra che il CVC/Ao ratio è ben correlato allo stato volemico in questa specie, e quindi può essere utilizzato come indice di volemia. Come già dimostrato nell'uomo la dimensione della vena cava, in soggetti privi di patologie cardio-toraciche, è coerente con le variazioni dello stato volemico. La valutazione del precarico tramite misurazione della vena cava inferiore, in medicina umana, è supportata da abbondante letteratura (Chen et al 2007, Cheriex et al 1989, Natori et al 1979, Brennan et al 2006, Lyon et al 2005, Sefidbakht et al 2007, Zengin et al 2013). Nell'uomo sono valutati collassabilità/distensibilità e diametro della IVC, in riferimento ad un range di normalità. Vi sono, infatti, numerose evidenze che mostrano come questi parametri riflettono lo stato volemico in modo più fedele rispetto ad altri indici, come ad esempio la pressione sanguigna, la frequenza cardiaca o a indicatori di ipoperfusione periferica (lattatemia, saturazione venosa centrale) che sono ad insorgenza più tardiva (Guerin et al 2013).

Altro risultato importante di questo studio è aver dimostrato che, mentre il CVC è molto sensibile alle variazioni volemiche, l'Ao varia pochissimo, rendendo così l'indice sensibile alle variazioni del diametro cavale. Questo è in linea con i dati presenti in letteratura umana (Sridhar et al 2012, Nagdev et al 2010) e conferma quanto riportato nel cane da Nelson e colleghi (2010), che hanno descritto la variazione nella dimensione dei vasi epatici, in conseguenza a fluidoterapia. Il diametro aortico, nell'uomo, correla bene con BSA, età e sesso del paziente (Pearce et al 1993). Kosiak e colleghi concludono, quindi, che l'indice IVC/Ao ratio è più specifico rispetto al solo diametro della IVC nella valutazione della volemia.

L'operatore è riuscito a eseguire la scansione corretta in un tempo mediano di un minuto. Questo è un dato rilevante, per quanto riguarda l'usabilità di un indice ecografico nella pratica clinica giornaliera. Tale dato conferma che, nonostante la maggiore complessità nel trovare l'immagine della cava nel cane che nell'uomo, la scansione suggerita da questo studio è eseguibile in un tempo compatibile con la normale attività clinica da un operatore esperto. In medicina umana la misurazione del diametro e della collassabilità della vena cava inferiore è effettuata tramite un approccio sottosternale destro con visualizzazione del

vaso in asse longitudinale (Zengin et al., 2013). Questa finestra ecografica è molto semplice da rilevare e permette la visualizzazione del vaso usando sonde convexe per ecografia addominale. Tuttavia, eseguire la scansione della CVC nel cane, utilizzando la stessa finestra ecografica descritta nell'uomo, non permette la chiara visualizzazione del vaso, a causa della diversa conformazione anatomica (il torace del cane è più stretto e profondo e gli organi presenti nella parte craniale dell'addome sono intratoracici). Per questo motivo, è stata utilizzata una finestra differente che prevede la scansione intercostale destra dell'addome craniale a livello degli ultimi spazi intercostali, con ottenimento di una scansione trasversale che tipicamente contiene: la CVC, la vena porta e l'arteria aorta in sezione trasversale nella stessa immagine ecografica. Questa scansione è comunemente usata dagli ecografisti veterinari per la diagnosi dello shunt porto-sistemico e può essere acquisita con il cane in decubito laterale sinistro (Brinkman-Ferguson and Biller 2009). Utilizzando la proiezione trasversale, inoltre, nell'uomo è riportata una minor incidenza di errori di misurazione dovuti allo spostamento del vaso durante le fasi respiratorie (Blehar et al 2012) (Fig 2.8).

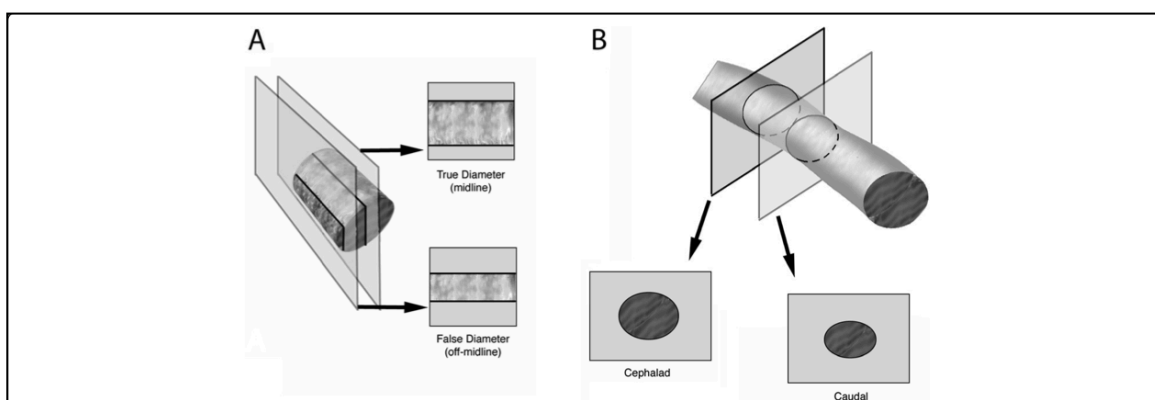


Fig 2.9

Misurazione della IVC tramite proiezione longitudinale e trasversale e accuratezza delle misurazioni in relazione allo spostamento della IVC durante le fasi respiratory (Tratto da Blehar et al 2012)

Dalla nostra esperienza preliminare la visualizzazione della CVC tramite questa proiezione è di facile esecuzione, è una tecnica che non prevede una curva di apprendimento troppo impegnativa: in nessun caso l'operatore ha impiegato più di tre minuti per misurarlo.

Questo studio è prodromico all'eventuale uso clinico del CVC/Ao ratio che avrebbe una serie di vantaggi rispetto alla SPV, che a tuttora è l'unico indice volêmico affidabile studiato nel cane (Perel et al. 1987; Rabozzi & Franci 2014). Rispetto a quest'ultimo, il

CVC/Ao ratio non necessita che il soggetto sia in anestesia, o perfettamente adattato al ventilatore meccanico, e che l'intervallo R-R sia regolare. Come suggerito da alcune pubblicazioni nell'uomo, tale indice potrebbe essere utile anche nel cane cardiopatico, dove il miocardio non rispetti più la relazione di Frank-Starling, condizione che renderebbe la SPV inutilizzabile (Cheung et al 1994, Anderson et al 2013).

La SPV implica una certa invasività, apparecchiature dedicate, una manualità precisa e potrebbe non essere adatta a misurazioni ripetute nel tempo che normalmente sono necessarie nei pazienti emodinamicamente instabili anche fuori dalla sala chirurgica. Queste caratteristiche limitano notevolmente l'ambito di utilizzo di questo indice. In tutte queste situazioni l'indice CVC/Ao ratio può essere un'ottima alternativa perché non è influenzato da queste alterazioni e fornisce al clinico un modo semplice, non invasivo, economico e ripetibile agli intervalli di tempo desiderati, per valutare la volemia in soggetti coscienti.

La vena cava caudale, visualizzata in proiezione trasversale, cambia la propria conformazione e diametro in dipendenza dal volume di sangue presente in essa. In stati di grave ipovolemia assume prima una forma semilunare, con elevata tendenza a collassare in inspirazione, successivamente, all'aumentare del flusso, il vaso assume una conformazione ellittica, fino ad avere una forma quasi rotonda e dimensioni, vicine o superiori a quelle dell'aorta in corso d'ipovolemia. In fig 2.9 sono mostrate due situazioni cliniche: la forma che assume la CVC in stati d'ipovolemia ($SPV > 10$ mmHg) ed in stati di emodinamica ottimizzata ($SPV < 4$ mmHg). Come si vede dalle immagini, si può individuare un asse lungo, la cui dimensione è poco sensibile alle variazioni di sangue contenuto, e un asse corto, che, invece, è molto sensibile. I due assi sono perpendicolari tra loro. Come mostrato in fig 2.9 in proiezione trasversale il CVC è stato misurato come valore dell'asse corto.

Le immagini della CVC sono facilmente interpretabili, con buona approssimazione, anche "a colpo d'occhio". La valutazione visiva rapida è importante quando si valuti un soggetto instabile tramite l'uso dell'imaging ultrasonografico.

In situazione di emergenza-urgenza il clinico deve rapidamente comprendere i principali processi patologici in atto e predisporre, altrettanto rapidamente, supporti terapeutici appropriati. La possibilità di valutare la presenza di grossolane alterazioni volemiche, tramite una rapida visualizzazione di un'immagine ecografica è da ritenere molto vantaggioso.

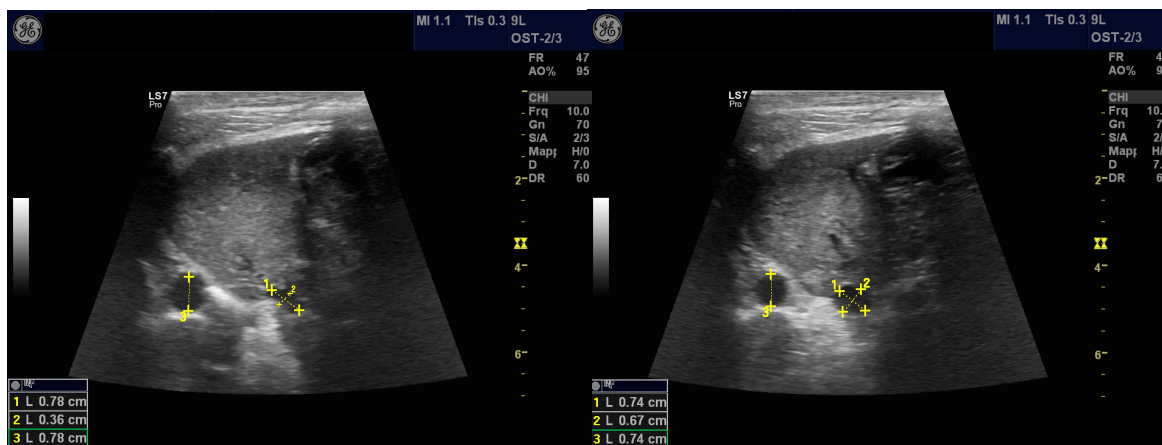


Fig 2.10

Immagine trasversa in modalità B del fegato al livello della porta hepatis dello stesso soggetto in due situazioni cliniche diverse.

In (A) la forma del vaso in condizione di deplezione di volume; in (B) dopo ottimizzazione emodinamica. In (A) la CVC assume una forma ellissoidale e si possono differenziare l'asse lungo e l'asse corto che si intersecano perpendicolarmente tra loro. In (B) la CVC assume una forma rotondeggiante e l'asse corto raggiunge quasi le dimensioni del diametro aortico.

1, asse lungo della CVC; 2, asse corto della CVC; 3, diametro dell'aorta.

In questo studio la visita preanestetica includeva la misurazione della pressione arteriosa con metodo oscillometrico e, qualora fosse stata riscontrata ipotensione, la somministrazione di un'opportuna terapia fluidica. Nessun cane è risultato ipoteso sia prima dell'induzione che durante l'esecuzione delle misurazioni e quindi ha necessitato dell'infusione di fluidi prima dell'induzione dell'anestesia. Al contrario, molti soggetti sono risultati essere ipovolemici durante le misurazioni in anestesia.

I risultati dello studio preliminare confermano la correlazione tra i due indici (CVC/Ao ratio e SPV) e, di conseguenza, possiamo affermare che, la valutazione ecografica della vena cava caudale nelle modalità da noi effettuate, può essere utilizzata come stima di precarico nel cane. Tale dato ci permette quindi di procedere con la seconda fase dello studio, cioè la valutazione clinica di quest'indice come parametro guida che permetta, anche in ambito veterinario, una vera e propria goal directed fluidtherapy, nella gestione della fluidoterapia e dei volumi nel paziente cosciente. Perché l'indice sia utile da un punto di vista clinico valuteremo l'individuazione di un valore di cut-off in grado di discriminare quali pazienti verosimilmente necessitano di espansione volemica da quelli nei quali la somministrazione di fluidi potrebbe essere dannosa. Valuteremo anche la componente dinamica di quest'indice, valutando se, le variazioni di diametro del vaso conseguenti alle variazioni di pressione intratoracica e addominale conseguenti alle fasi respiratorie possano essere usate, analogamente all'uomo, come indici di risposta ai fluidi.

2.4. STUDIO PRINCIPALE

2.4.1 Materiali e Metodi

Questo studio ha ricevuto il parere favorevole da parte del Comitato Etico di Ateneo per la Sperimentazione Animale (CEASA) della Facoltà di Veterinaria, Università di Padova (Prot. N. 89559) ed è stato richiesto al proprietario di ciascun animale facente parte della sperimentazione, un consenso informato firmato dallo stesso.

Disegno dello studio: studio clinico prospettico su una popolazione eterogenea di cani ricoverati ed affetti da diverse patologie.

2.4.1.1. Soggetti sperimentali

Sono stati inclusi 21 cani di varie razze, di età compresa tra 72 (12-360) e di peso compreso 7 (1,5-30) che sono stati ospedalizzati presso la Clinica Veterinaria Roma Sud per diverse patologie mediche. In tutti i soggetti è stata eseguita visita medica, cateterizzazione della vena cefalica tramite cateteri over-the-needle e prelievo del sangue per analisi collaterali che comprendevano almeno ematocrito, proteine plasmatiche totali, urea e creatinina sierica ed elettroliti. I criteri di esclusione utilizzati comprendono: rifiuto da parte del proprietario al consenso per la sperimentazione, presenza o storia clinica compatibile con patologia cardiovascolare, epatica o a localizzazione intratoracica, presenza di disturbi del ritmo cardiaco o di perdita ematica acuta, età inferiore a 1 anno o temperamento che precludeva l'esecuzione delle misurazioni senza l'utilizzo di farmaci sedativi.

2.4.1.2. Protocollo di studio

Le misurazioni ecografiche di seguito descritte sono state effettuate, per tutti i soggetti, nel periodo successivo al ricovero, al momento di dover impostare un protocollo fluidoterapico.

Tutti i soggetti erano coscienti e in respiro spontaneo, posizionati in decubito laterale sinistro. Sono stati registrati i valori di frequenza cardiaca (FC) e pressione arteriosa non

invasiva (NIBP) espressi come sistolica, diastolica e media e inseriti i valori mediani di tre misurazioni. Dopo tricotomia dell'area interessata, la sonda è stata posizionata a livello del terzo prossimale del 9°-12° spazio intercostale come descritto nel capitolo 2.1

Una volta ottimizzata l'immagine in proiezione trasversale dei vasi a livello della *porta hepatis* è stato registrato un breve filmato comprendente almeno un ciclo respiratorio e sono state salvate le immagini nelle quali la CVC aveva diametro maggiore e minore.

Successivamente, nello stesso decubito, è stato rilevato tramite proiezione subxifoidea ottimizzata per il tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOT) (fig), il flusso trans aortico impostando la modalità Doppler pulsato (PW), in accordo con il metodo descritto da Brown e colleghi (Brown et al 1991). Anche in quest'occasione è stato registrato un breve filmato comprendente più cicli cardiaci.

A questo punto, mantenendo la sonda posizionata sempre a livello del LVOT in modalità PW, è stato somministrato un mini bolo di fluidi (MFC).

Il mini bolo di fluidi consisteva in 4 ml kg⁻¹ di Ringer Lattato infuso in 60" tramite siringhe da 50 ml precaricate con il fluido. Al termine del bolo è stato registrato nuovamente un breve filmato del flusso aortico in proiezione sub xifoidea e poi della *porta hepatis*, salvando le immagini nelle quali la CVC aveva dimensione maggiore e minore scorrendo un filmato che comprendeva almeno un ciclo respiratorio.

Dopo il bolo di fluidi, le misurazioni sono state effettuate alla stessa maniera dell'indagine pre MFC, con la differenza che la rilevazione dei monitoraggi, iniziava con la valutazione del VTI per poi concludersi con la rilevazione dei diametri di CVC e aorta.

Infine è stato registrato nuovamente il valore di FC e NIBP come mediana di tre misurazione.

Le immagini ecografiche sono state ottenute da un operatore esperto.

Durante tutto il periodo di esame è stato monitorato il tracciato elettrocardiografico (ECG) tramite ECG a 1 derivazione (DII) (Esaote MyLab 70) e sono stati monitorati e registrati i valori di pressione arteriosa non invasiva (AS/3, Datex-Ohmeda, Division Instrumentarium, Bromma, Sweden) dall'arto anteriore pre e post MCF tramite metodo oscillometrico (AS/3, Datex-Ohmeda, Division Instrumentarium, Bromma, Sweden).

La frequenza cardiaca registrata pre e post bolo è stata calcolata a partire dagli intervalli R-R della registrazione del Doppler del flusso aortico.

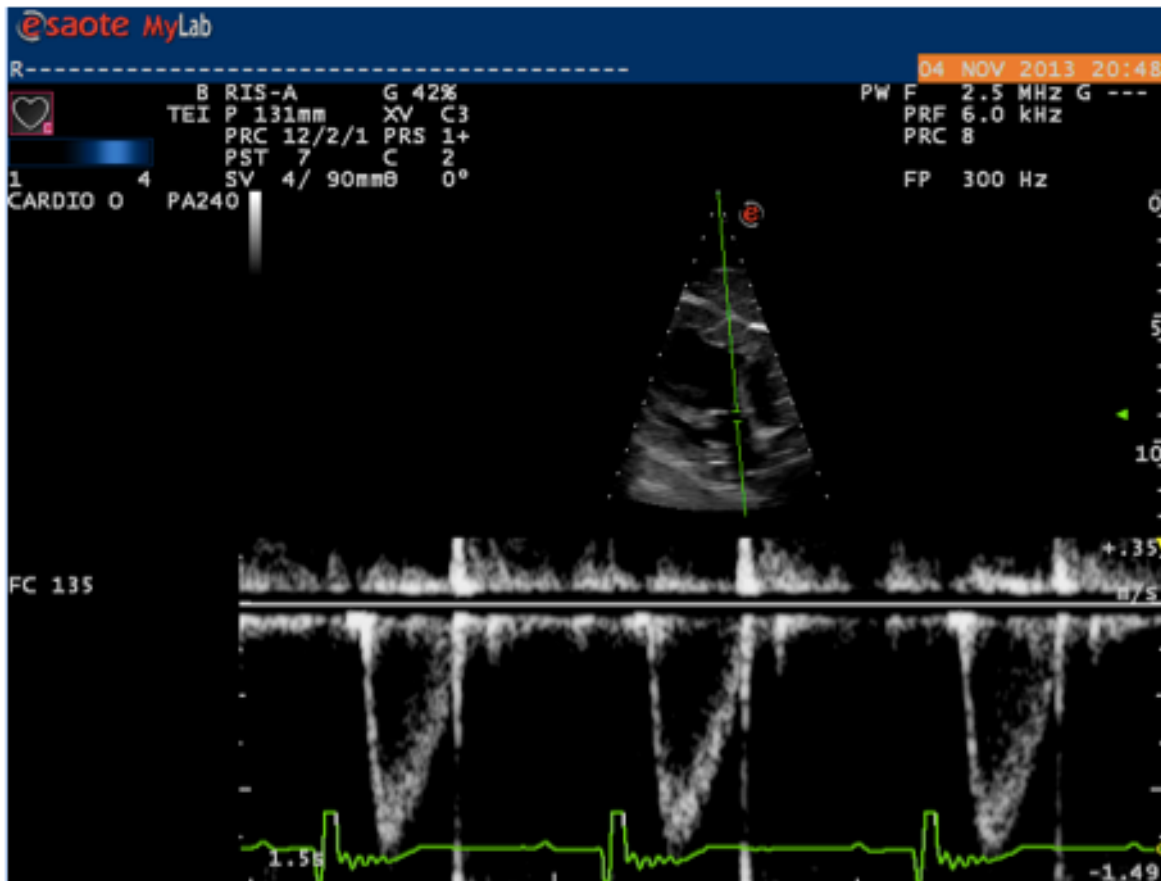


Fig 2.11

Rappresentazione della proiezione apicale del LVTO con misurazione tramite Doppler dell'integrale velocità tempo del flusso aortico (VTI).

I dati di segnalamento e tutte le misurazioni sono stati riportati su un data-sheet elettronico (Excell).

L'ecografo utilizzato è stato Esaote MyLab 70, le sonde utilizzate sono state: convex a frequenze 5-8 MHz per la porta hepatis e phased array PA240 per il LVOT.

2.4.1.3. Parametri ultrasonografici

Una volta terminato l'esame, le misurazioni ecocardiografiche ed ecocardiografiche sono state effettuate come di seguito descritto.

La finestra ecografica della porta hepatis permette di identificare in proiezione trasversa i vasi epatici come descritto nel capitolo 2. La forma ellittica della CVC consente di identificare un asse lungo e un asse corto perpendicolare tra loro come illustrato in fig 2.5. Tuttavia la sua conformazione risente dei movimenti respiratori. L'asse corto, rispetto all'asse lungo (più costante), varia di lunghezza in modo più evidente durante le fasi della

respirazione, consentendo di identificare il diametro maggiore in asse corto (Dmax asse corto) e il diametro minore in asse corto (Dmin asse corto). L'aorta, invece, mantiene la sua forma rotonda, variando le dimensioni in modo meno importante durante il ciclo cardiaco, evidenziando pulsatilità. Il diametro aortico (D_Ao) è stato misurato in fase diastolica.

La misurazione dei vasi è stata ottenuta usando il metodo già descritto “trailing edge to the leading edge technique” (REF) utilizzando il caliper dell'ecografo ed espressa in millimetri.

Lo SV e la sua variazione pre e post bolo è stato valutato ecograficamente, come descritto precedentemente nell'uomo (Muller et al 2012) misurando l'integrale velocità-tempo del flusso aortico (VTI).

Il VTI è stato ottenuto come valore mediano di almeno dieci sistoli ventricolari.

Le misurazioni effettuate su registrazione post acquisizione (post-hoc analysis) sono state eseguite da un investigatore che era all'oscuro riguardo alla fase del trattamento.

Il cut-off per definire un paziente R o NR è stato fissato per un incremento maggiore del 15% di SV (Lamia et al 2007, Muller et al 2011), quindi nei pazienti R al MCF conseguiva un incremento del VTI > 15%, mentre nei NR la variazione era < 15%.

Una volta ottenute tutte le misurazioni sono stati calcolati gli indici: rapporto tra diametro CVC e Ao con dimensione maggiore e minore dell'asse corto della CVC (CVCmax/Ao ratio, CVC min/Ao ratio), collassabilità della CVC (CVC CI), variabilità del VTI pre e post MCF (DVTI%). Di seguito sono illustrate le formule utilizzate per calcolare gli indici.

rapporto CVC/Ao max= diam max asse corto/diam aorta

rapporto CVC/Ao min= diam min asse corto/diam aorta

Collassabilità CVC= (diam max asse corto- diam min asse corto/ diam max asse corto)
*100

Variazione del VTI var%VTI=(VTIpost-VTIpre bolo/VTIpre bolo)*100

2.4.1.4. Analisi statistica

Le variabili categoriche sono state espresse come frequenza e percentuale. La normalità della distribuzione delle variabili continue è stata testata tramite ispezione dell'istogramma delle frequenze e test D'Agostino-Pearson.

I dati con distribuzione normale sono stati espressi come media e deviazione standard (SD), i confronti tra le variabili pre e post MFC sono stati eseguiti tramite t test per campioni appaiati.

Le variabili con distribuzione non normale sono state descritte con l'uso della mediana e range (RANGE) e i confronti tra le variabili pre e post MFC analizzate con test non parametrico di Wilcoxon per campioni appaiati.

E' stata testata la capacità di CVCmax/Ao ratio, CVC min/Ao ratio, CVC CI di discriminare i paziente R e NR e la predittività delle variabili indipendenti esplorate è stata calcolata con l'analisi delle curve ROC (Receiver Operating Characteristic).

L'area sotto la curva ROC (AUC_ROC) può essere compresa tra 0-1; valori inferiori a 0,5 indicano che la capacità di predire dell'indice in esame non è migliore del caso, mentre il valore 1 rappresenta una perfetta performance del modello (Ray et al 2010).

Il livello di significatività è stato posto a 5% (MedCalc Software ver 12.7.7 Acacialaaan 22, B-8400 Ostend Belgium,).

2.4.2 Risultati

Un totale di 21 cani sono stati inclusi in questo studio, l'età mediana dei soggetti era 72 (12-360) mesi ed il peso mediano era 7 (1,5-30) kg. Tutti i casi hanno completato il protocollo di studio e i relativi dati sono quindi stati considerati.

I valori basali dei parametri vitali registrati prima dei MFC riportano un valore mediano di frequenza cardiaca di 124 (59-190) bpm, mentre per la pressione arteriosa media era di 109 (74-160) mmHg. Otto cani sono risultati essere responders (DVTI%> 15) e 13 non responders (DVTI%< 15) (Tab. 2.1). Per il rapporto CVC /Ao max pre bolo, in asse corto, il valore AUCROC era di 0,84 (0,61 – 0,96) e $P = 0,0005$. Il miglior compromesso di sensibilità e specificità era di 0,82 (Se = 100%; Sp = 76,9).

Il rapporto pre – bolo di CVC / Ao min, in asse corto aveva un AUC – ROC = 0,74 (0,50 – 0,90) e $p = 0,04$. Miglior compromesso di sensibilità e specificità è stato pari a 0,56 (Se = 87,5%; Sp = 53,8%).

L'indice di collassabilità della vena cava caudale presentava un AUC – ROC di 0,51 (0,28 – 0,73), $p = 0,94$ (Fig 2.12 e Tab 2.2).

Tab 2.1

Comparazione tra le variabili emodinamiche misurate prima dell'infusione del bolo di 3-4 ml kg⁻¹ di Ringer Lattato (MFC) di 13 cani responder (NR) e 8 responder (R), tutti coscienti ed in ventilazione spontanea.

Variabili emodinamiche	NR	R	<i>P-value</i>
FC (bpm)	80 (59-160)	149 (191-72)	0.006
MAP (mmHg)	112 (74-160)	95 (70-123)	0.11
Indice CVC/Ao max	0.93 (0.46-2.91)	0.61 (0.39-0.83)	0.011
Indice CVC/Ao mix	0.69 (0.35-1.92)	0.45 (0.25-0.70)	0.07
VTI (...)	12.11 (8-18.50)	7.92 (3.39-12.69)	0.01

FC, frequenza cardiaca; MAP, pressione arteriosa media; CVC/Ao max, rapporto tra il diametro della vena cava caudale misurato con la dimensione massima dell'asse corto e l'aorta; CVC/Ao min, rapporto tra il diametro della vena cava caudale misurato con la dimensione massima dell'asse corto e l'aorta; VTI, integrale velocità-tempo del flusso aortico; NR, aumento del VTI<15% in risposta al MFC; R aumento $\geq 15\%$ in risposta al MFC; bpm, battiti per minuto. Significatività statistica $P<0.05$.

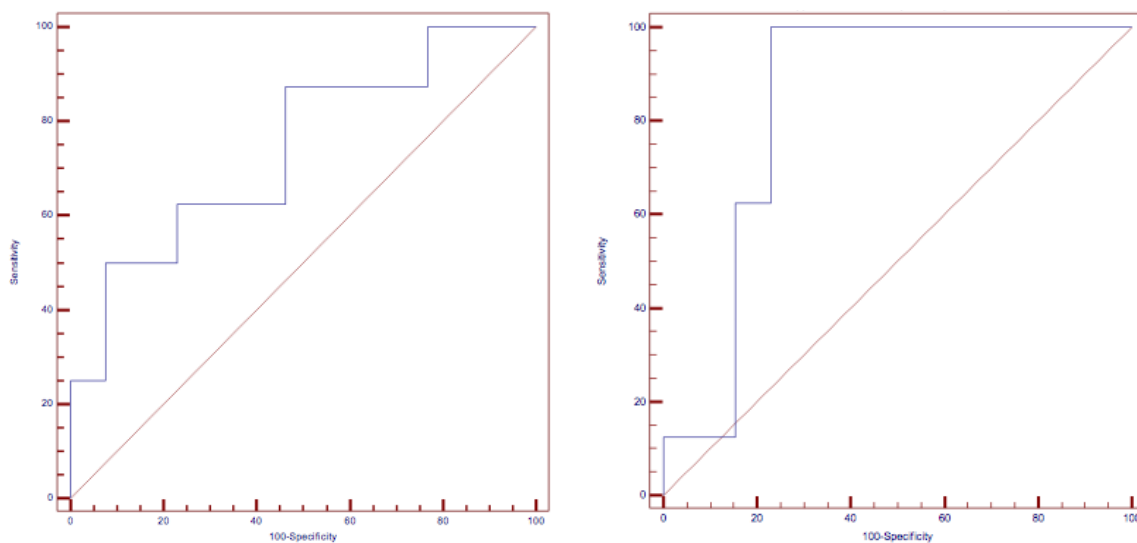


Fig 2.12

Analisi curve ROC

Curva Roc (Receiver operating characteristic) per l'indice CVC/Ao max, rapporto tra il diametro della vena cava caudale misurato con la dimensione massima dell'asse corto e l'aorta (a); per l'indice CVC/Ao min, rapporto tra il diametro della vena cava caudale misurato con la dimensione massima dell'asse corto e l'aorta (b).

Tab 2.2

Receiver operating characteristic (ROC) analysis dell'indice CVC/Ao max, CVC/Ao min, CVC-CI come indici predittivi di aumento dell'integrale velocità-tempo del flusso aortico (VTI) > 15% calcolato in 13 cani responder (NR) e 8 responder (R) dopo somministrazione di 3-4 ml kg⁻¹ di Ringer Lattato somministrato in 60''(MFC).

	CVC/Ao max pre bolo	CVC/Ao min pre bolo	CVC-CI (%)
AREA under the curve (AUC)	0.84	0.74	0.51
95% confidence interval	0.61-0.96	0.50-0.90	0.28-0.73
Significance level of <i>P</i> (Area=0,5)	0.0005	0.04	0.94
Classification criteria	0.82	0.56	-
Sensitivity (%)	100	87.5	-
Specificity (%)	76.9	53.8	-

CVC/Ao max, rapporto tra il diametro della vena cava caudale misurato con la dimensione massima dell'asse corto e l'aorta; CVC/Ao min, rapporto tra il diametro della vena cava caudale misurato con la dimensione massima dell'asse corto e l'aorta; CVC-CI, collassabilità della vena cava caudale. NR, aumento del VTI < 15% in risposta al MFC; R aumento ≥ 15% in risposta al MFC.

Se $p < 0.05$, l'area AUC è significativamente differente da 0,5 e vi è evidenza riguardo alla capacità delle variabili in esame di discriminare i soggetti R dai NR.

2.4.3. Discussione

Questo studio ha individuato per la prima volta un valore di cut-off di un indice volemico (0.82) che permette di discriminare, con una sensibilità del 100 % e una specificità del 76,9%, i cani che potrebbero beneficiare di un bolo di fluidi da quelli in cui la somministrazione di fluidi non determinerà un sostanziale miglioramento emodinamico. Nel cane, ad esclusione della già descritta SPV, vi è una quasi totale mancanza di dati sperimentali riguardo all'uso di indici di risposta ai fluidi. Questo lavoro, quindi, apre nuove prospettive nella gestione della fluidoterapia in questa specie, contribuendo a colmare il divario tra ciò che è normalmente descritto in letteratura veterinaria (fluidoterapia basata su protocolli standard) e la cosiddetta GDT, ritenuta il gold standard in medicina. L'approccio tradizionale può esporre il soggetto ai pericoli dell'ipovolemia, così come dell'ipervolemia (Cavallaro et al 2008). E' presumibile che una fluidoterapia più orientata ai reali bisogni del soggetto, migliori l'outcome in una popolazione ospedaliera veterinaria in cui anziani, critici e soggetti sottoposti a chirurgie complesse ne rappresentano una porzione sempre maggiore. Tuttavia mancano studi specifici che correlino la mortalità/morbilità con differenti regimi fluidoterapici in questa specie.

Il CVC/Ao ratio comporta un notevole passo avanti rispetto alla SPV, perché è utilizzabile tanto nel cane cosciente quanto nel soggetto anestetizzato, non è invasivo, utilizzando gli ultrasuoni non è dannoso per i tessuti biologici e gode dei vantaggi propri dell'ultrasonografia "point of care". Come in umana la stima ecografica della volemia è stata inserita in un algoritmo di valutazione iniziale del paziente emergente/urgente in pronto soccorso e in terapia intensiva (Cianci 2011, Copetti 2012, Charron et al, 2006), è auspicabile un'evoluzione in tal senso anche in veterinaria.

Un aspetto da enfatizzare è che la valutazione di tale indice non necessita di apparecchiature particolarmente sofisticate, ma al contrario può essere eseguito con la maggior parte degli apparecchi ecografici normalmente presenti in un ambulatorio veterinario. Inoltre, la semplicità d'esecuzione permette all'operatore di ripetere facilmente la misurazione di questo indice, permettendo al clinico la possibilità di monitorare nel breve, medio e lungo periodo l'evoluzione delle patologie in atto e gli effetti delle terapie impostate e dandogli la possibilità di correggerla nel tempo.

La buona correlazione tra CVC/Ao ratio ed SPV dimostrata nello studio preliminare costituisce una base scientifica importante per l'utilizzo clinico di questo indice ecografico. In questo studio la collassabilità della CVC, misurata nel paziente che respira spontaneamente, non si è dimostrata essere un indice affidabile di risposta ai fluidi in accordo con quanto pubblicato nell'uomo (Muller et al 2012).

Una prima spiegazione a questo risultato deriva dal fatto che la collassabilità della IVC è un indice dinamico. Come altri indici di questo genere sfrutta l'interazione cuore-polmone ed in particolare, gli effetti delle variazioni di pressione indotte dalla ventilazione sul ritorno venoso (Soubrier et al 2007, Teboul and Monnet 2008). A differenza della ventilazione meccanica, quando il soggetto ventila spontaneamente, il volume tidale, le pressioni intratoraciche e la frequenza respiratoria, possono cambiare in maniera continua e non controllabile, determinando conseguenze circolatorie variabili nel tempo. Questo genera variazioni di diametro della CVC che sono imprevedibilmente diverse ad ogni atto respiratorio (Muller et al 2012). Kimura e colleghi hanno recentemente dimostrato che la tipologia di respirazione (diaframmatica versus toracica) in volontari umani, influenza in modo significativo la collassabilità della vena cava. Questo aspetto nella pratica veterinaria è molto importante, dovendo confrontarci ogni giorno con pazienti non collaborativi. In particolare elevate frequenze respiratorie rappresentano un ostacolo alla misurazione affidabile della collassabilità della CVC. Di conseguenza, il nostro studio conferma, nel cane, quello che è già stato dimostrato nell'uomo, e cioè che la ventilazione spontanea rappresenta un limite naturale all'utilizzo degli indici dinamici di fluid responsiveness (Muller et al 2012). In respiro spontaneo nell'uomo, la collassabilità della vena cava inferiore, ha mostrato una buona correlazione con la volemia in pazienti in emodialisi in rimozione o in soggetti donatori durante il prelievo (Brennan et al 2006, Lion et al 2005). Inoltre è stata dimostrata, sempre nell'uomo, una buona correlazione tra alti valori di collassabilità della vena cava e bassi valori di CVP (Nagdev et al 2010, Brennan et al 2007). Tuttavia è doveroso ricordare che la variazione degli indici correlati al precarico durante deplezioni volemiche e la "fluid responsiveness", sono due concetti diversi e non intercambiabili.

Un aspetto interessante riguarda il tratto di IVC esaminato durante la misurazione della collassabilità. Nell'uomo Wallace e colleghi (Wallace et al 2010) in volontari che respirano spontaneamente, hanno confrontato tre diversi punti di misurazione della

collassabilità rispetto al decorso della vena cava, dall'atrio destro all'inserzione dell'arteria renale sinistra, constatando che la collassabilità variava significativamente in dipendenza del punto in esame. Questa ipotesi non è mai stata confermata nel cane e non è stata oggetto di valutazione in questo studio.

Altro aspetto importante di discussione riguarda le misurazioni scelte per il calcolo della collassabilità. Nel nostro studio abbiamo utilizzato come formula il rapporto tra la differenza del diametro massimo e minimo della CVC, e il diametro massimo. Analogamente a questo studio, anche nell'uomo, la collassabilità calcolata in questo modo, non è risultata essere affidabile come indice di fluid responsiveness (Muller et al 2012,) ma comunque correlato a variazioni di precarico (Guidotto et al 2010).

Un altro aspetto originale dello studio è che la valutazione della variazione della SV dopo il bolo di fluidi, è stata eseguita tramite la misurazione ripetuta dell'integrale velocità-tempo del flusso aortico (VTI), misurata con esame ecocardiografico in modalità Doppler. Tale metodo è utilizzato nell'uomo come surrogato di SV (Pereira de Souza Neto E et al 2011, Slama et al 2002, Slama et al 2006), mentre non è mai stato utilizzato, prima d'ora, in veterinaria. Nell'uomo, le variazioni del VTI (DVTI) misurato tramite ecocardiografia transtoracica (TTE) sullo stesso soggetto, sono state dimostrate correlate direttamente alle variazioni della SV (Nguyen et al 2006, Lewis et al 1984). Per definizione, nell'uomo una risposta positiva ai fluidi, viene definita da un aumento di SV > 10-15%. Quindi nel nostro studio, si è utilizzato un cut-off del 15% di aumento del VTI per discriminare i pazienti R dai NR analogamente a quanto fatto in medicina umana (Maizel et al 2007, Slama et al 2002, Lamia et al 2007).

E' importante sottolineare l'importanza dell'uso del VTI in studi emodinamici che includano una popolazione di soggetti riferiti ad una struttura ospedaliera veterinaria e che quindi non siano animali da sperimentazione. Fino alla pubblicazione degli studi che hanno confermato l'affidabilità di questo parametro nell'uomo, la valutazione dello SV era legata all'utilizzo di metodiche invasive e quindi con implicazioni etiche importanti (Tousignant et al 2000, Swenson et al 1996, Biais et al 2009). L'utilizzo del VTI permette di ottenere parametri emodinamici importanti in modo assolutamente non invasivo.

La scelta dell'utilizzo del VTI, come surrogato di SV, è stata assolutamente vantaggiosa per il nostro studio: le misurazioni si effettuano nello stesso decubito rispetto alle misurazioni della CVC ed in un breve arco di tempo. Fornisce un monitoraggio battito per

battito, inoltre grazie alle sue caratteristiche di non invasività, non richiede che il soggetto in esame sia profondamente sedato o anestetizzato. Non richiede attrezzatura dedicata, ma la presenza di un ecografo cardiologico è sufficiente per il suo rilevamento.

Questo metodo non invasivo permette di utilizzare un approccio di assoluto rigore scientifico (Muller et al 2011) nel massimo rispetto dell'integrità del paziente canino.

Nell'uomo, la tecnica classica del fluid challenge (FC) consiste nell'infusione di un volume fisso di fluidi (500-1000ml) somministrati in un breve intervallo di tempo, generalmente compreso tra 20-30 minuti, con successiva valutazione degli effetti emodinamici (Vincent et al 2006; Cecconi et al 2011). L'infusione di un tale volume di fluidi pur essendo intervento diagnostico, potrebbe avere anche un effetto terapeutico. Inoltre bisogna ricordare che la risposta ai fluidi generalmente è più marcata all'inizio della somministrazione piuttosto che durante boli successivi, in accordo con la forma della curva di Frank-Starling, più ripida a bassi livelli di precarico piuttosto che ad alti livelli (De Backer et al 2007). Di conseguenza durante il fluid challenge se compaiono segni d'intolleranza ai fluidi nel paziente o se gli obiettivi terapeutici vengono raggiunti prima della fine, la somministrazione deve essere interrotta (Vincent et al 2006).

Per ovviare alle possibili complicazioni riferibili al fluid challenge, riconosciute sia in ambito veterinario (Valverde et al 2012, Aarnes et al 2009) che umano (Muller et al 2011), in questo studio abbiamo scelto di utilizzare un approccio più cauto. Muller e colleghi nel 2011 pubblicano la tecnica del mini bolo di fluidi (mini fluid challenge, MCF), che consiste nella somministrazione di un bolo di 100 ml nell'arco di 1 minuto. L'uso di un minore volume di fluidi in un tempo così breve ha diversi vantaggi. Permette, da una parte di iniziare precocemente a trattare il deficit volemico, riducendo il rischio di ritardi nella rianimazione (che potrebbe verificarsi in caso di somministrazioni in tempi più lunghi), senza però il rischio di eccedere e di incorrere nel sovraccarico di volume. La rapidità d'infusione permette anche di sfruttare al meglio le caratteristiche farmacocinetiche dei cristalloidi, che in pochi minuti possono lasciare il compartimento centrale per l'interstizio, rendendo di difficile valutazione gli effetti del bolo a livello di precarico (Silverstain et al 2005). Inoltre permette di ridurre le interferenze date da stimolazioni simpatiche o fattori esterni che potrebbero rendere meno chiara l'interpretazione delle risposte emodinamiche (Vincent 2011) qualora l'infusione fosse prolungata. Con tale tecnica si simula una rapida

espansione volemica frutto più della velocità di somministrazione che della quantità del fluido infuso.

Muller e colleghi concludono che, l'infusione rapida di 100 ml di colloidi in un minuto induca un significativo aumento del VTI che predice accuratamente $DVTI > 15\%$ dopo l'infusione di 500 ml. Il volume limitato di fluidi può determinare una diminuzione degli effetti deleteri di un'infusione di fluidi in pazienti non responder (Muller et al 2011).

Un aspetto interessante, ancora non valutato, è la possibilità dell'indice CVC/Ao ratio di indicare l'ipervolemia. Come segnalato dal lavoro di Nelson et al. (2009), l'iperidratazione determina un progressivo aumento del diametro della cava, mentre quello dell'aorta aumenta, proporzionalmente, in modo minore, fino ad arrivare al superamento del diametro dell'aorta stessa.

La CVC, come precedentemente spiegato, è un vaso che cambia la propria conformazione in dipendenza dal volume di sangue presente in essa e che risente delle variazioni di pressione indotte dalle fasi del ciclo respiratorio.

In stati di grave ipovolemia è difficilmente visibile ecograficamente essendo quasi completamente collassata; all'aumentare del flusso il vaso assume prima una forma semilunare con elevata tendenza a collassare in inspirazione, successivamente assume una conformazione ellittica. Nella situazione in cui ha forma elissoideale, si può individuare un'asse lungo e un asse corto che si intersecano perpendicolarmente tra loro. Dai dati in nostro possesso, come è mostrato in tab... e facilmente visibile anche a colpo d'occhio (fig..) è l'asse corto che varia maggiormente in lunghezza consentendo di identificare un diametro maggiore in asse corto (D_{max} asse corto) e un diametro minore in asse corto (D_{min} asse corto). L'asse lungo, invece, si mantiene, per la maggior parte delle misurazioni, costante nelle dimensioni. Abbiamo scelto di effettuare il calcolo del CVC/Ao ratio utilizzando entrambe le misurazioni e abbiamo ottenuto AUCROC.. ... rispettivamente. L'indice che ha mostrato accuratezza maggiore, quindi, è stato quello calcolato utilizzando il diametro maggiore in asse corto.

L'utilizzo clinico dell'indice CVC/Ao presenta dei limiti che è necessario discutere.

Perché la misurazione delle dimensioni della vena cava abbia una certa accuratezza, richiede sicuramente un addestramento specifico e una curva di apprendimento che tuttavia è sicuramente inferiore all'esperienza necessaria per l'esecuzione di un'ecografia d'organo o una valutazione delle funzioni cardiache tramite ecocardiografia (Gracias et al 2001). La

valutazione della curva di apprendimento di tale tecnica sarà comunque necessaria anche in ambito veterinario.

Il singolo assessment della volemia tramite la misurazione di questo indice può portare in alcuni soggetti a interpretazioni errate e, quindi, a conclusioni fuorvianti. In precedenza è stato ricordato come la dilatazione venosa dipenda dal sangue in essa contenuto che può essere: in movimento (flusso ematico che scorre al suo interno) o da sangue che tende a ristagnare per varie ragioni. In entrambi i casi l'immagine del vaso sarà la medesima, mentre il significato clinico molto diverso. Per questo motivo, soprattutto in emergenza, la valutazione del rapporto CVC/Ao dovrebbe essere fatta alla luce di altre indagini, in particolare ecocardiografiche. In questo senso, sempre nell'uomo, è stata introdotta, nell'algoritmo di trattamento del paziente critico, la valutazione delle dimensioni del ventricolo sinistro in fase telediastolica e telesistolica. Questa proiezione può essere valutata facilmente tramite una finestra ecografica destra in asse corto. Nel paziente con grave ipovolemia si vedrà un ventricolo piccolo e iperdinamico, con la sparizione della cavità in fase telesistolica. Il diametro della CVC può essere influenzato da una massa che comprime l'atrio destro, dalla funzione ventricolare destra o da un tamponamento cardiaco (Angelini and Cianci 2012). In tutte queste situazioni, dove il CVC/Ao ratio è significativamente elevato senza che il paziente sia in sovraccarico di volume, ma per difficoltà nel ritorno venoso, una rapida scansione del cuore può guidare il clinico nel dare la giusta interpretazione al CVC/Ao ratio. E', infatti, l'approccio integrato tra i reperti clinici ed ecografici diversi (quindi indice CVC/Ao in relazione allo studio dei volumi cardiaci destro e sinistro) e non la misura di un singolo parametro, a fornire le migliori indicazioni per gestire in maniera ottimale l'emodinamica di un paziente critico (Della Rocca and Pietropaoli 2007).

Questo indice per essere misurato necessita di un operatore capace di conoscere i fondamenti dell'imaging ecografico, ottimizzare l'immagine ecografica, individuare i più comuni artefatti e riconoscere l'immagine ecografica degli organi toracici e addominali.

Inoltre bisogna ricordare che la scansione della CVC nei nostri pazienti in respiro spontaneo potrebbe risentire dei diversi pattern respiratori propri dell'animale stesso (che possono risentire di stress e agitazione). A differenza dell'uomo, infatti, risulta difficile avere un controllo del respiro e questo potrebbe rappresentare un fattore di confondimento

importante nell'esame ecografico cavale. Sempre la conformazione del torace del cane potrebbe rappresentare un limite nell'ottenere, nella stessa finestra ecografica, la presenza sia della CVC che dell'aorta.

La quasi totale mancanza di dati in letteratura riguardo l'ecografia cavale fornisce molti spunti per la generazione di studi futuri riguardo questo indice.

2.5. Conclusioni e prospettive future

Nel lavoro preliminare il CVC/Ao ratio si è dimostrato essere ben correlato al precarico del paziente. Passo successivo è stato quello di valutare l'utilità clinica di tale indice come parametro di screening per verificare l'appropriatezza di un'espansione volemica nella pratica veterinaria.

I risultati da noi ottenuti confermano che l'indice CVC/Ao ratio si è dimostrato essere un buon indice predittivo della risposta ai fluidi nel cane cosciente. Essendo una tecnica facilmente eseguibile in soggetti svegli, veloce, priva di rischi, e ripetibile nel tempo con costi minimi, la valutazione ecografica della CVC si è rivelata essere quindi, un importante ausilio diagnostico per la gestione del protocollo fluidoterapico individualizzato nel cane.

I risultati ottenuti dai nostri studi, potrebbero essere di stimolo nell'estendere l'utilizzo dell'ecografia e dell'ecocardiografia come prima linea nell'approccio emodinamico di pazienti nel periodo perioperatorio, emodinamicamente instabili o nel paziente emergente-urgente, come già avviene già in medicina umana (Dokainish et al 2010, Vignon et al 2005, Vieillard-Baron et al 2006), dove l'ecografia è stata recentemente inserita, anche, come ausilio alla rianimazione cardiopolmonare (Della Rocca and Pietropaoli 2007).

Ulteriore campo di ricerca potrebbe essere l'utilizzo dell'indice CVC/Ao nel monitoraggio del paziente cardiopatico. In questa tipologia di pazienti con alterata funzionalità ventricolare, infatti, è più facile slittare sulla fase di plateau della curva di Frank-Starling modulando di poco il precarico del paziente. Guardando la fig (curva F_S nel cardiop) è facilmente intuibile come il cardiopatico sopporti un minor carico fluidico ma, allo stesso tempo, può essere scompensato più facilmente anche da piccole diminuzioni di precarico. La determinante maggiore che influenza l'accettazione dei fluidi da parte di questi pazienti è la funzionalità diastolica. In questo senso sarebbe interessante valutare nel cane, come già fatto nell'uomo (Anderson et al 2013), l'importanza del CVC/Ao ratio nella gestione della fluidoterapia in questi pazienti.

Aarnes TK, Bednarski RM, Lerche P, et al. (2009) Effect of intravenous administration of lactated Ringer's solution or hetastarch for the treatment of isoflurane-induced hypotension in dogs. *American Journal of Veterinary Research*; 70:1345–1353.

Anderson KL, Jenq KY, Fielda JM, Panebianco NL, Dean AJ (2013) Diagnosing heart failure among acutely dyspneic patients with cardiac, inferior vena cava, and lung ultrasonography *American Journal of Emergency Medicine* 31 1208–1214

Akilli B, Bayir A, Kara F, Ak A, Cander B (2010) Inferior vena cava diameter as a marker of early hemorrhagic shock: a comparative study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*; 16:113-8.

Angelini F., & Cianci V. (2012). EFAST, in *Ecografia in emergenza urgenza*. Torino, C.G. Edizioni medico scientifiche.

Baek S-E, Makabali GG, Bryan-Brown CW, et al. (1975) Plasma expansion in surgical patients with high central venous pressure (CVP): the relationship of blood volume to hematocrit, CVP, pulmonary wedge pressure, and cardiorespiratory changes. *Surgery*; 78:304–315

Barbier C, Loubieres Y, Schmit C, Hayon J, Ricome JL, Jardin F, Vieillard-Baron A: Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Med* 2004, 30:1740-1746.

Bennett F.M., Tenney S.M., 1982. Comparative Mechanics of mammalian respiratory system. *Respiratory Physiology*, 49:131-140

Berne R.M., & Levy M.N. (2001). Special circulation, in *Cardiovascular physiology*. St. Louis, The Mosby physiology monograph series, pagg. 241-70.

Biais M, Vidil L, Sarrabay P, Cottenceau V, Revel P, Sztark F (2009) Changes in stroke volume induced by passive leg raising in spontaneously breathing patients: comparison between echocardiography and Vigileo/FloTrac device. *Critical Care* 13:R195.

Blehar D.J., Resop D., Chin B., Dayno M., & Gaspari R. (2012). Inferior vena cava displacement during respirophasic ultrasound imaging. *Critical ultrasound journal*; 4: 18.

Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA (2011) Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Critical Care Medicine*, 39:259–265.

Braunwald E, Sonnenblick EH, Ross J: Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In *Heart Disease*. Edited by: Braunwald E. Philadelphia: WB Saunders; 1988:383-425.

Brennan JM, Ronan A, Goonewardena S, Blair JE, Hammes M, Shah D, Vasaiwala S, Kirkpatrick JN, Spencer KT: Handcarried ultrasound measurement of the inferior vena cava for assessment of intravascular volume status in the outpatient hemodialysis clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006, 1:749-753.

Brennan JM, Blair JE, Goonewardena S, Ronan A, Shah D, Vasaiwala S, Kirkpatrick JN, Spencer KT (2007) Reappraisal of the use of inferior vena cava for estimating right atrial pressure. *J American Society Echocardiography*, 20:857-861.

Brienza N., Giglio M.T., Marucci M., & Fiore T. (2009) Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Critical care medicine*; 37: 2079–90.

Brinkman-Ferguson E.L., & Biller D.S. (2009) Ultrasound of right lateral intercostal space. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*; 39: 761- 81.

Bundgaard-Nielsen M., Holte K., Secher N.H., & Kehlet H. (2007). Monitoring of perioperative fluid administration by individualized goal-directed therapy. *Acta anaesthesiologica scandinavica*; 51: 331–40.

Cannesson M, Delannoy B, Morand A, Rosamel P, Attof Y, Bastien O, Lehot JJ. (2008) Does the Pleth variability index indicate the respiratory-induced variation in the plethysmogram and arterial pressure waveforms? *Anesthesia Analgesia* 106:1189-1194.

Cavallaro F., Sandroni C., & Antonelli M. (2008) Functional hemodynamic monitoring and dynamic indices of fluid responsiveness. *Minerva anesthesiologica*; 74: 123–35.

Cavallaro F, Sandroni C, Marano C, La TG, Mannocci A, De WC, Bello G, Maviglia R, Antonelli M (2010) Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive Care Medicine*, 36:1475-1483

Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A. (2011) What is a fluid challenge? *Current Opinion in Critical Care.*, 17:290–295.

Charron C, Caille V, Jardin F, and Vieillard-Baron A, (2006) “Echocardiographic measurement of fluid responsiveness,” *Current Opinion in Critical Care*, vol. 12, no. 3, pp. 249–254,

Chen L., Kim Y., & Santucci K.A. (2007) Use of ultrasound measurement of the inferior vena cava diameter as an objective tool in the assessment of children with clinical dehydration. *Academic emergency medicine*; 14: 841-5.

Cherix E.C., Leunissen K.M.L., Janssen J.H.A., Mooy J.M.V. & Van Hooff J.P. (1989). Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of “dry-weight” in haemodialysis patients. *Nephrology dialysis and transplantation*; 4: 563-8.

Cheung AT, Savino JS, Weiss SJ, et al. (1994) Echocardiographic and hemodynamic indexes of left ventricular preload in patients with normal and abnormal ventricular function. *Anesthesiology* 81:376–387

Cholley BP, Vieillard-Baron A, Mebazaa (2006) Echocardiography in the ICU: time for widespread use! *Intensive Care Medicine*, Volume 32, Issue 1, 9-10

Cianci V. (2012). L'ecografia come strumento operativo nella gestione integrata del paziente in emergenza-urgenza, in *Ecografia in emergenza urgenza*. Torino, C.G. Edizioni medico scientifiche, pagg. 7-16.

Connors Jr. A.F., Dawson N. V., Shaw P. K., Montenegro H. D., Nara A. R., and Martin L., “Hemodynamic status in critically ill patients with and without acute heart disease,” *Chest*, vol. 98, no. 5, pp. 1200–1206, 1990.

Copetti R. (2012). L'ecografia point of care nella valutazione non invasiva dello shock, in *Ecografia in emergenza urgenza*. Torino, C.G. Edizioni medico scientifiche, pagg. 255-65

Coudray A., Romand J. A., Treggiari M., and Bendjelid K., “Fluid responsiveness in spontaneously breathing patients: a review of indexes used in intensive care,” *Critical Care Medicine*, vol. 33, no. 12, pp. 2757–2762, 2005.

Dalfino L., Giglio M.T., Puntillo F., Marucci M., & Brienza N. (2011). Haemodynamic goal-directed therapy and postoperative infections: earlier is better. A systematic review and meta-analysis. *Critical care*; 15: R154.

De Backer D., Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent JL (2005) Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Medicine*, 31:517-523.

De Backer D, Pinsky MR (2007) Can one predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients? *Intensive Care Medicine*, 33:1111–1113.

Della Rocca G, P. Pietropaoli In “Emodinamica ed emodinamica-volumetrica in anestesia e rianimazione”

Diebel L, Wilson RF, Heins J, et al. (1994) End-diastolic volume vs pulmonary artery wedge pressure in valuating cardiac preload in trauma patients. *Journal of Trauma*; 37:950–955

Dipti A, Soucy Z, Surana A, Chandra S. (2012) Role of inferior vena cava diameter in assessment of volume status: a meta-analysis. *American Journal Emergency Medicine* 30(8):1414-1419

Doherty M., & Buggy D.J. (2012). Intraoperative fluids: how much is too much?. *British Journal of Anaesthesia*; 109: 69–79.

Dokainish H, Nguyen J, Sengupta R, Pillai M, Alam M, Bobek J, Lakkis N (2010) New, simple echocardiographic indexes for the estimation of filling pressure in patients with cardiac disease and preserved left ventricular ejection fraction. *Echocardiography*, 27:946-953.

Dorje P, & Tremper KK (2005). Systolic pressure variation: a dynamic measure of the adequacy of intravascular volume. *Seminars in anesthesia, perioperative medicine and pain*; 24: 147-53.

Facello C., & Guglielmino R. (1998). Il sangue, in *Fisiologia degli animali domestici con elementi di etologia*. Torino, UTET editore, pagg. 313-56.

Falk J.L., O'Brien J.F., & Kerr R. (1992) Fluid resuscitation in traumatic hemorrhagic shock. *Critical care clinics*; 8: 323-40.

Feissel M, Teboul JL, Merlani P, Badie J, Faller JP, Bendjelid K (2007) Plethysmographic dynamic indices predict fluid responsiveness in septic ventilated patients. *Intensive Care Medicine* 2007, 33:993-999.

Feissel M, Michard F, Faller JP, Teboul JL: The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med* 2004, 30:1834–1837.

Feissel F, Michard I, Mangin O, Ruyet JP, Faller, and Teboul JL (2001) “Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock,” *Chest*, vol. 119, no. 3, pp. 867–873.

Fernando José da Silva Ramos, Luciano Cesar Pontes de Azevedo: ”Assessment of fluid responsiveness in patients under spontaneous breathing activity”, *Rev Bras Ter Intensiva*. 2009; 21(2):212-218

Flato UAP, Guimarães HP, Lopes RD, Valiatti JL, Flato EMS, Lorenzo RG (2010) Usefulness of Extended-FAST (EFAST-Extended Focused Assessment with Sonography for Trauma) in critical care setting *Rev Bras Ter Intensiva*; 22(3):291-299

Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, El-Moalem H, Robertson KM, Moretti E, Dwane P, Glass PSA (2002). Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology*; 97: 820–6.

Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A (1995) A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *New England Journal of Medicine* 1995, 333:1025-1032.

Glomer DD, Spratt JA, Snow ND et al. (1985) “Linearity of the Frank-Starling relationship in the intact heart: the concept of preload recruitable stroke work,” *Circulation*, vol. 71, no. 5, pp. 994–1009.

Gouvêa G., & Gouvêa F.G. (2005) Measurement of systolic pressure variation on a Datex AS/3 monitor. *Anesthesia and analgesia*; 100: 1864.

Gracias VH, Frankel HL, Gupta R, Malcynski J, Gandhi R, Collazzo L, et al. Defining the learning curve for the Focused Abdominal Sonogram for Trauma (FAST) examination: implications for credentialing. *Am Surg.* 2001;67(4):364-8.

Griffel M.I., & Kaufman B.S. (1992) Pharmacology of colloids and crystalloids. *Critical care clinics*; 8: 235-53.

Guerin L, Monnet X, Teboul JL (2013) Monitoring volume and fluid responsiveness: from static to dynamic indicators. *Best Practice & Research. Clinical Anaesthesiology*;27(2):177-85.

Guiotto G, Masarone M, Paladino F, Ruggiero E, Scott S, Verde S, Schiraldi F (2010) Inferior vena cava collapsibility to guide fluid removal in slow continuous ultrafiltration: a pilot study. *Intensive Care Medicine*, 36:692-696.

Gutierrez G, Reines HD, Wulf-Gutierrez ME (2004) Clinical review: Hemorrhagic shock. *Critical care*; 8: 373 - 81.

Hayes MA, Timmins AC, Yau E, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D (1994) Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *New England Journal of Medicine*, 330:1717-1722.

Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A (2011) A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesthesia and analgesia*; 112: 1392–402.

Hughes RE, Magovern GJ (1959) The relationship between right atrial pressure and blood volume. *AMA Archives of Surgery*;79:238-243.

Jardin F., Farcot J.C., Gueret P., Prost J.F., Ozier Y., & Bourdarias J.P. (1983) Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support. *Circulation*; 68: 266-74.

Keller G, Cassar E, Desebbe O, Lehot JJ, Cannesson M: Ability of pleth variability index to detect hemodynamic changes induced by passive leg raising in spontaneously breathing volunteers. *Crit Care* 2008, 12:R37.

Kimura BJ, Dalugdugan R, Gilcrease GW, Phan JN, Showalter BK, Wolfson T (2011) The effect of breathing manner on inferior vena caval diameter. *European Journal of Echocardiography*, 12:120-123.

Kitakule MM, Mayo P (2010) Use of ultrasound to assess fluid responsiveness in the intensive care unit. *The Indian Anaesthetists' Forum*.

Kosiak W, Swieton D, Piskunowicz M (2008) Sonographic inferior vena cava/aorta diameter index, a new approach to the body fluid status assessment in children and young adults in emergency ultrasound - preliminary study. *American journal of emergency medicine*; 26: 320-5.

Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, Neumann A, Ali A, Cheang M, Kavinsky C, Parrillo JE (2004). Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Critical Care Medicine*; 32: 691 - 9.

Lamia B, Ochagavia A, Monnet X, Chemla D, Richard C, Teboul JL (2007) "Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity," *Intensive Care Medicine*;33,7,1125–1132.

Levitov A and. Marik PE (2010) Echocardiographic Assessment of Preload Responsiveness in Critically Ill Patients; *Cardiology Research Practice*;2012:819696.

Lewis JF, Kuo LC, Nelson JG, Limacher MC, Quinones MA: Pulsed Doppler echocardiographic determination of stroke volume and cardiac output: clinical validation of two new methods using the apical window. *Circulation* 1984, 70:425-431.

Lisciandro G, (2014) Focused Ultrasound Techniques for the Small Animal Practitioner, edited by John Wiley & Sons, Inc

Lyon M, Blaivas M, Brannam L (2005) Sonographic measurement of the inferior vena cava as a marker of blood loss. American journal of emergency medicine; 23: 45-50.

Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VO, Lemos IP, Auler JO Jr, Michard F, Michard F (2007) Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. Critical Care, 11:R100.

Magder S. The cardiovascular management of the critically ill patients (1997) In: Pinsky MR, ed. Applied cardiovascular physiology. Berlin, Germany: Springer; 28–35

Maizel JN, Airapetian E, Lorne C, Tribouilloy, Massy Z, and Slama M (2007) “Diagnosis of central hypovolemia by using passive leg raising,” Intensive Care Medicine, vol. 33, no. 7, pp. 1133– 1138.

Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A (2009) Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. A systematic review of the literature. Critical Care Medicine, 37:2642-2647.

Marik PE and Cavallazzi R Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature (2009) Critical Care Medicine;37:2642–2647

Marik PE and Lemson J (2014) Fluid Responsiveness: An Evolution of Our Understanding. British Journal of Anaesthesia;112(4):617-620.

Marik PE, Pram M, Vahid B (2008) Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. Chest 2008, 134:172-178.

Marik PE, Monnet X, Teboul JL (2011). Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Annals of intensive care*; 1: 1.

Marx G, Cope T, McCrossan L et al (2004) “Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis,” *European Journal of Anaesthesiology*;21, (2), 132–138, 2004.

Mazzaferro E, Wagner AE. (2001)Hypotension during anesthesia in dogs and cats: recognition, causes, and treatment. *Compendium Contin Educ Pract Vet*;23:728–737.

Michard F, Boussat S, Chemla D, et al. (2000) Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am Journal Respiratory Critical Care Med* 2000; 162:134–138

Michard F. and Teboul JL (2002) Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence, *Chest*; 121 (6)2000–2008.

Michard F, Teboul JL. (2000) Respiratory changes in arterial pressure in mechanically ventilated patients. In: Vincent JL, ed. *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Berlin,Germany: Springer; 696–704

Monnet X, Anguel N, Osman D, Hamzaoui O, Richard C, Teboul JL (2007) Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS.*Intensive Care Medicine*, 33:448-453.

Monnet X and Teboul JL (2007) Volume responsiveness. *Current Opinion Critical Care*; 13:549 –53

Monnet X, Osman D, Ridet C, Lamia B, Richard C, Teboul JL (2009) Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Critical Care Medicine*, 37:951-956.

Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL (2006) Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Critical Care Medicine* 2006, 34:1402-1407.

Monnet X, Teboul JL: Assessment of volume responsiveness during mechanical ventilation: recent advances (2013) *Critical Care*, 17:217.

Morgan BC, Martin WE, Hornbein TF, et al. (1966) Hemodynamic effects of intermittent positive pressure ventilation. *Anesthesiology*; 27:584–590

Muir WW, Ueyama Y, Pedraza-Toscano A, Vargas-Pinot P, Delrio CL, George RS, Youngblood BL, Hamlin RI (2014) Arterial blood pressure as a predictor of the response to fluid administration in euvoletic nonhypotensive or hypotensive isoflurane-anesthetized dogs *Journal of American Veterinary Medicine Association*, Vol 245, No. 9, November 1, 2014

Muller L, Toumi M, Bousquet PJ, Riu-Poulenc B, Louart G, Candela D, Zoric L, Suehs C, de La Coussave JE, Molinari N, Lefrant JY, AzuRéa Group (2011) An increase in aortic blood flow after an infusion of 100 ml colloid over 1 minute can predict fluid responsiveness: the mini-fluid challenge study. *Anesthesiology*, 115:541–547.

Muller et al.: Respiratory variations of inferior vena cava diameter to predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with acute circulatory failure: need for a cautious use. *Critical Care* 2012 16:R188

Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, Reichley RM, Gajic O, Afessa B, Micek ST, Kollef MH (2009) The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest* 2009, 136:102-109.

Nagdev AD, Merchant RC, Tirado-Gonzalez A, Sisson CA, Murphy MC (2010) Emergency department bedside ultrasonographic measurement of the caval index for

noninvasive determination of low central venous pressure. *Annals of Emergency Medicine*, 55:290-295.

Natalini G, Rosano A, Taranto M, Faggian B, Vittorielli E, Bernardini A (2006) Arterial versus plethysmographic dynamic indices to test responsiveness for testing fluid administration in hypotensive patients: a clinical trial. *Anesthesia Analgesia*, 103:1478-1484.

Natori H., Tamaki S., & Kira S. (1979). Ultrasonographic evaluation of ventilatory effect on inferior vena caval configuration. *American review of respiratory disease*; 120: 421- 7.

Nelson N.C., Drost W.T., Lerche P., & Bonagura J.D. (2009). Noninvasive estimation of central venous pressure in anesthetized dogs by measurement of hepatic venous blood flow velocity and abdominal venous diameter. *Veterinary radiology and ultrasound*; 51: 313-23.

Nguyen HB, Losey T, Rasmussen J et al, (2006) "Interrater reliability of cardiac output measurements by transcutaneous Doppler ultrasound: implications for noninvasive hemodynamic monitoring in the ED," *American Journal of Emergency Medicine*, vol. 24, no. 7, pp. 828–835..

Nixon JV, Murray RG, Leonard PD, Mitchell JH, Blomqvist CG (1982) Effect of large variations in preload on left ventricular characteristics in normal subjects. *Circulation*, 65:698-703.

Osman D, Ridel C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C, Teboul JL, (2007). Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Critical Care Medicine*; 35:64 – 8.

Pascoe PJ (2000). Perioperative management of fluid therapy, in *Fluid therapy in small animal practice*. Philadelphia, W.B. Saunders company, pagg. 307-29.

Pearce WH, Slaughter MS, LeMaire S, Salyapongse AS, Feinglass J, McCarthy WJ, Yao JS (1993) Aortic diameter as a function of age, gender, and body surface area. *Surgery*; 114: 691-7.

De Souza Neto PE, Grousseau S, Duffo S et al, (2011) Predicting fluid responsiveness in mechanically ventilated children under general anaesthesia using dynamic parameters and transthoracic echocardiography, *British Journal of Anaesthesia*;106(6)856–864, 2011.

Perel A, Pizov R, Coté S (1987). Systolic pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *Anesthesiology*; 67: 498-502.

Pinsky M. R., “Hemodynamic evaluation and monitoring in the ICU,” *Chest*, vol. 132, no. 6, pp. 2020–2029, 2007.

Power I and Kam P (2001). Cardiovascular physiology, in *Principles of physiology for the anaesthetist*. Londra, Arnold editore, pagg. 99-165.

Rabozzi R and Franci P (2014) Use of systolic pressure variation to predict cardiovascular response to mini-fluid challenge in anaesthetised dogs. *Veterinary Journal*. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.08.022

Ray P, LeManach Y, Riou B, Houle T: Statistical evaluation of a biomarker. *Anesthesiology* 2010, 112:1023-1040.

Reuter DA, Bayerlein J, Goepfert MS, Weis FC, Kilger E, Lamm P, Goetz AE (2003) Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Medicine*, 29:476-480.

Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M (2001). Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England journal of Medicine*; 345: 1368- 77.

Rosenberg AL, Dechert RE, Park PK, Bartlett RH (2009) Review of a large clinical series: association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: a retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort. *Journal Intensive Care Medicine*, 24:35-46.

Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A: Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest* 2002,122:2080-2086.

Santilli R.A., Bussadori C., Borgarelli M., In “ *Manuale di cardiologia del cane e del gatto*”

Scheeren T.W.L., Wiesenack C., Gerlach H., & Marx G. (2013). Goal-directed intraoperative fluid therapy guided by stroke volume and its variation in high-risk surgical patients: a prospective randomized multicentre study. *Journal of clinical monitoring and computing*; 27: 225-33.

Sefidbakht S., Assadsangabi R., Abbasi H.R., & Nabavizadeh A. (2007). Sonographic measurement of the inferior vena cava as a predictor of shock in trauma patients. *Emergency radiology*; 14 :181–5.

Silverstain DC, Aldrich J, Haskins SC, Drobatz KJ, Cowgill LD (2005) Assessment of changes in blood volume in response to resuscitative fluid administration in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 15(3), 185-192

Sinclair S., James S., & Singer M. (1997). Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. *British medical journal (Clinical research edition)*; 315: 909–12.

Slama M, Maizel J. (2006) Echocardiographic measurement of ventricular function. *Current Opinion Critical Care*;12(3):241-8.

Slama M (2002) Respiratory variations of aortic VTI: a new index of hypovolemia and fluid responsiveness; *American Journal Physiology Heart Circulation Physiology* 283: H1729–H1733, 2002.

Smith T., Grounds R.M., & Rhodes A. (2005). Central venous pressure: uses and limitations, in *Functional haemodynamic monitoring*. Heidelberg, Jean-Louis Vincent series editor, pag. 99-110.

Soubrier S, Saulnier F, Hubert H, Delour P, Lenci H, Onimus T, Nseir S, Durocher A. (2007) Can dynamic indicators help the prediction of fluid responsiveness in spontaneously breathing critically ill patients? *Intensive Care Medicine*;33(7):1117-24.

Swenson JD, Harkin C, Pace NL, et al. (1996) Transesophageal echocardiography: an objective tool in defining maximum ventricular response to IV fluid therapy. *Anesthesia Analgesia*; 83:1149–1153

Stephenson R.B. (2005). Visione d'insieme dell'attività cardiovascolare, in *Manuale di fisiologia veterinaria*. Roma, Antonio Delfino editore, pagg. 110-22.

Stephenson R.B. (2005). Cuore come pompa, in *Manuale di fisiologia veterinaria*. Roma, Antonio Delfino editore, pagg. 155, 156, 160 .

Szold A, Pizov R, Segal E, Perel A (1989). The effect of tidal volume and intravascular volume state on systolic pressure variation in ventilated dogs. *Intensive care medicine*; 15: 368-71.

Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J; Scherpereel P, (1998) Systolic Pressure Variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology*, 89:6, 1313–1321 *Clinical Investigations*.

Teboul JL and Monnet X (2008) Prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneous breathing activity. *Current Opinion Critical Care*,14:334-339.

Tousignant CP, Walsh F, Mazer CD. (2000) The use of transesophageal echocardiography for preload assessment in critically ill patients. *Anesth Analg* 2000; 90:351–355

Valverde A, Gianotti G, Riojo-Garcia E, et al. (2012) Effects of high- volume, rapid-fluid therapy on cardiovascular function and hematological values during isoflurane-induced hypotension in healthy dogs. *Can J Vet Res*;76:99–108.

Vieillard-Baron A, Augarde R, Prin S, Page B, Beauchet A, Jardin F. (2001). Influence of superior vena caval zone condition on cyclic changes in right ventricular outflow during respiratory support. *Anesthesiology*; 95: 1083-8.

Vieillard-Baron A, Chergui K, Rabiller A, Peyrouset O, Page B, Beauchet A, Jardin F (2004) Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med*, 30:1734-1739.

Vincent JL, Weil MH: Fluid challenge revisited (2006) *Critical Care Medicine*, 34:1333–1337.

Vincent J.L. (2011). "Let's Give Some Fluid and See What Happens" versus the "Mini-fluid Challenge". *Anesthesiology*; 115: 455-6.

Wagner JG, Leatherman JW (1998) Right ventricular end-diastolic volume as a predictor of the hemodynamic response to a fluid challenge. *Chest*; 113: 1048-54.

Wallace DJ, Allison M, Stone MB: Inferior vena cava percentage collapse during respiration is affected by the sampling location: an ultrasound study in healthy volunteers. *Acad Emerg Med* 2010, 17:96-99.

Wilson and Grow. (1952) Central venous pressure in optimal blood volume maintenance. *Arch Surg*;85:563-78

Wilson M, Davis DP, Coimbra R (2003) Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: a review. *J Emerg Med*;24:413-422.

Wo CC, Shoemaker WC, Appel PL, Bishop MH, Kram HB, Hardin E, Unreliability of blood pressure and heart rate to evaluate cardiac output in emergency resuscitation and critical illness, *Critical Care Medicine*,21(2)218–223.

Yanagawa Y, Nishi K, Sakamoto T, Okada Y (2005) Early diagnosis of hypovolemic shock by sonographic measurement of inferior vena cava in trauma patients. *The journal of trauma, injury, infection, and critical care*; 58: 825-9.

Zengin S, Al B, Genc S, Yildirim C, Ercan S, Dogan M, Altunbas G (2013) Role of inferior vena cava and right ventricular diameter in assessment of volume status: a comparative study. *Ultrasound and hypovolemia. American journal of emergency medicine*; 31: 763–7.