



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA
Dipartimento di Medicina Animale, Produzioni e Salute.

SCUOLA DI DOTTORATO IN SCIENZE VETERINARIE
INDIRIZZO COMUNE
CICLO XXIX

LA VARIAZIONE DELLA VELOCITA' DI PICCO DEL FLUSSO
AORTICO E DEL DIAMETRO DELLA VENA CAVA CAUDALE:
STUDIO DI DUE NUOVI INDICI DI VOLEMIA E IL LORO
UTILIZZO COME PREDITTORI DI RISPOSTA AI FLUIDI IN CANI
ANESTETIZZATI E VENTILATI MECCANICAMENTE

Direttore della scuola: Prof. Gianfranco Gabai
Prof. Alessandro Zotti

Supervisore: Prof. Paolo Franci

Dottorando: Dott. Massimo Bucci

ELENCO DELLE FIGURE E DELLE TABELLE	5
ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI	7
SUMMARY	10
SINOSSI	12
Capitolo 1 INTRODUZIONE	15
1.1 Elementi di emodinamica.....	16
1.1.1. Il sistema cardiovascolare e il ciclo cardiaco.....	16
1.1.2. Pressione di perfusione e resistenze vascolari.....	21
1.1.3. Il precarico.....	26
1.1.4. Il postcarico.....	30
1.1.5. La funzione di ritorno venoso.....	32
1.2 Distribuzione dei fluidi nell'organismo.....	36
1.3 Ottimizzazione perioperatoria della volemia.....	39
1.4 Indici statici della volemia.....	42
1.5 Effetti emodinamici dell'interazione cuore-polmone durante la ventilazione meccanica.....	44
1.6 Indici dinamici della volemia.....	47
1.6.1 Systolic Pressure Variation e Pulse Pressure Variation.....	47
1.6.2 Variazione della velocità di picco del flusso aortico.....	50
1.6.3 Distensibilità della vena cava caudale.....	51
1.7 Goal-directed fluid therapy.....	55

Capitolo 2 PARTE SPERIMENTALE	56
2.1 Introduzione allo studio.....	56
2.2 Finalità dello studio.....	59
2.3 Materiali e metodi.....	60
2.4 Analisi statistica.....	68
2.5 Risultati.....	70
2.6 Discussione.....	76
2.7 Conclusioni.....	79
BIBLIOGRAFIA	81
RINGRAZIAMENTI	91

ELENCO DELLE FIGURE E DELLE TABELLE

- Fig. 1.1 Circolazione sistemica e polmonare
- Fig. 1.2 Il ciclo cardiaco
- Fig. 1.3 Regolazione simpatica dell'attività cardiaca
- Fig. 1.4 Struttura delle diverse componenti del sistema vascolare
- Fig. 1.5 Effetto della stimolazione simpatica sulle resistenze vascolari
- Fig. 1.6 Relazione tra la lunghezza del sarcomero cardiaco e la tensione della parete ventricolare
- Fig. 1.7 Curva di Frank-Starling
- Fig. 1.8 Modificazioni della curva di Frank-Starling in diverse condizioni di contrattilità e postcarico
- Fig. 1.9 Relazione tra pressione arteriosa e gittata cardiaca
- Fig. 1.10 Curva del ritorno venoso
- Fig. 1.11 Interazione tra le curve di ritorno venoso e di funzione sistolica
- Fig. 1.12 Ruolo del glicocalice nella permeabilità endoteliale.
- Fig. 1.13 Relazione tra lo stato volemico perioperatorio e la morbilità postoperatoria
- Fig. 1.14 Curva della pressione arteriosa: SPV, PPV, Δ Up e Δ Down
- Fig. 2.1 Misurazione della minima e massima pressione sistolica
- Fig. 2.2 Scansione ecografica subxifoidea diaframmatico-epatica
- Fig. 2.3 Misurazione ecografica della velocità di picco del flusso aortico

- Fig. 2.4 Misurazione ecografica dell'integrale velocità-tempo
- Fig. 2.5 Corretto posizionamento per la scansione ecografica della vena cava caudale
- Fig. 2.6 Misurazione ecografica del diametro minimo e massimo della vena cava caudale
- Fig. 2.7 Box-plot dell' indice SPV
- Fig. 2.8 Box-plot dell' indice ΔV_{peak}
- Fig. 2.9 Box-plot dell' indice CVCDI
- Fig. 2.10 Curve ROC per SPV, ΔV_{peak} e CVCDI
- Tab. 1 Caratteristiche iniziali dei cani inclusi nello studio
- Tab. 2 Effetti emodinamici dell'espansione volemica

ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI

CO Cardiac Output

Cv Compliance venosa

CVC Caudal Vena Cava

CVCDI Caudal Vena Cava Distensibility Index

CVP Central Venous Pressure

D Coefficiente di diffusione

DAP Diastolic Arterial Pressure

ECF Extracellular Fluid Compartment

EDV End Diastolic Volume

EF Frazione di Eiezione

ESV End Systolic Volume

F Flusso

GDFT Goal Directed Fluid Therapy

HR Heart Rate

Jv Quota di filtrazione

LVEDA Left Ventricular End Diastolic Area

LVEDV Left Ventricular End Diastolic Volume

LVOT Left Ventricular Outflow Tract

MAP Mean Arterial Pressure

MCFP Pressione circolatoria media di riempimento

N_R Numero di Reynolds

P Pressione

PA Pressione Arteriosa

PEEP Pressione Positiva di Fine Espirazione

PONV Post-Operative Nausea and Vomiting

PAOP Pressione di occlusione dell'arteria polmonare

Pra Pressione dell'atrio destro

PP Pulse Pressure

PPV Pulse Pressure Variation

R Resistenze

R_v Resistenze al ritorno venoso

ROC Receiver Operating Characteristic

SAP Pressione Sistolica Arteriosa

SIRS Systemic Inflammatory Response Syndrome

SPV Systolic Pressure Variation

SV Stroke Volume

SVR Systemic Vascular Resistance

TPLO Tibial Plateau Levelling Osteotomy

TTE Transthoracic Echocardiography

TV Volume tidalico

IVC Vena Cava Inferiore

VE Volume Expansion

VR Venous Return

Vs Volume di stiramento

Vpeak Velocità di picco del flusso aortico

VTI Velocity Time Integral

Zi Impedenza vascolare arteriosa

SUMMARY

Administration of IV fluid to optimize volume status and prevent inadequate tissue perfusion is a perioperative major task for the anaesthetist. Early fluid resuscitation improves cardiac output in preload-dependent subjects, but excessive fluid load can worsen postoperative outcome. Many variables have been proposed to predict fluid responsiveness. Dynamic variables reflect the variation in preload induced by mechanical ventilation and are reliable predictors of volume expansion. Dynamic preload indices, such as systolic pressure variation (SPV), aortic flow peak velocity variation (ΔV_{peak}) and distensibility index of the caudal vena cava (CVCDI), are reliable indices for predicting fluid responsiveness in humans. This study aimed to investigate the ability of these indices to predict fluid response in healthy dogs undergoing general anaesthesia and mechanical ventilation. The study included 24 dogs. ΔV_{peak} , CVCDI, and SPV were calculated before a volume expansion (5 mL/kg bolus of lactated Ringer's solution). The aortic velocity time integral (VTI) was measured before and after the volume expansion as surrogate of stroke volume. Dogs were considered responders (group R, n = 9) when the VTI increase was $\geq 15\%$ and non-responders (group NR, n = 15) when the increase was $< 15\%$. ΔV_{peak} , CVCDI and SPV before volume expansion were higher in group R than in group NR ($P = 0.0009$, $P = 0.0003$, and $P = 0.0271$, respectively). Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted for

the three indices. The areas under the ROC curves for SPV, ΔV_{peak} , and CVCDI were 0.91 (CI 0.73–0.99; $P = 0.0001$), 0.95 (CI 0.77–1; $P = 0.0001$), and 0.78 (CI 0.56–0.92; $P = 0.015$), respectively. The best cut-offs were 6.7% for SPV (sensitivity, 77.78%; specificity, 93.33%), 9.4% for ΔV_{peak} (sensitivity, 88.89%; specificity, 100%), and 24% for CVCDI (sensitivity, 77.78%; specificity, 73.33). In conclusion, ΔV_{peak} , CVCDI, and SPV are reliable predictors of fluid responsiveness in dogs undergoing general anaesthesia and mechanical ventilation.

SINOSSI

La somministrazione intravenosa di fluidi per ottimizzare lo stato volemico e prevenire l'inadeguata perfusione tissutale è uno dei principali obiettivi dell'anestesista nel periodo perioperatorio. Un'adeguata fluidoterapia nei soggetti precarico-dipendenti può aumentare la portata cardiaca del paziente, ma un'eccessiva somministrazione di fluidi può influenzare negativamente l'outcome postoperatorio. Numerose variabili emodinamiche sono state proposte per predire la responsività ai fluidi. Le variabili dinamiche riflettono la variazione del precarico indotto dalla ventilazione meccanica e hanno un eccellente valore predittivo. Gli indici dinamici di precarico, quali la variazione di pressione sistolica (SPV), la variazione della velocità di picco del flusso aortico (ΔV_{peak}) e l'indice di distensibilità della vena cava caudale (CVCDI), sono indici attendibili per prevedere la reattività ai fluidi negli esseri umani. Questo studio ha lo scopo di indagare la capacità di questi indici di prevedere la risposta ai fluidi nei cani sani sottoposti ad anestesia generale e ventilati meccanicamente. Lo studio ha incluso 24 cani. ΔV_{peak} , CVCDI e SPV sono stati calcolati prima di effettuare un'espansione volemica con 5 mL / kg di soluzione Ringer di lattato. L'integrale velocità-tempo aortico (VTI) è stato misurato prima e dopo l'espansione volemica come surrogato della gittata sistolica. I cani sono stati considerati responder (gruppo R, n = 9) quando l'aumento di VTI era $\geq 15\%$ e non-responder (gruppo NR, n = 15) quando

l'aumento era <15%. ΔV_{peak} , CVCDI e SPV prima dell'espansione volêmica erano più alte nel gruppo R rispetto al gruppo NR (P = 0.0009, P = 0.0003 e P = 0.0271 rispettivamente). Le curve (ROC) Receiver Operating Characteristic sono state tracciate per i tre indici. Le aree sotto le curve ROC per SPV, ΔV_{peak} e CVCDI erano rispettivamente 0,91 (CI 0,73-0,99, P = 0,0001), 0,95 (CI 0,77-1; P = 0,0001) e 0,78 (CI 0,56-0,92; P = 0,015). I miglior valori di cut-off sono stati 6,7% per la SPV (sensibilità, 77,78%, specificità 93,33%), 9,4% per ΔV_{peak} (sensibilità, 88,89%, specificità, 100%) e 24% per CVCDI (sensibilità, 77,78%, 73,33%).

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

1.1 Elementi di emodinamica

1.1.1 Il sistema cardiovascolare e il ciclo cardiaco

Il sistema cardiocircolatorio, attraverso il sangue, porta ad organi e tessuti ossigeno, sostanze nutritive, ormoni e rimuove dagli stessi la CO₂ e i cataboliti. È costituito dal cuore e da due sistemi circolatori, il sistema circolatorio sistemico e quello polmonare, con vasi di diverso calibro (arterie, vene e capillari) (Fig.1.1).

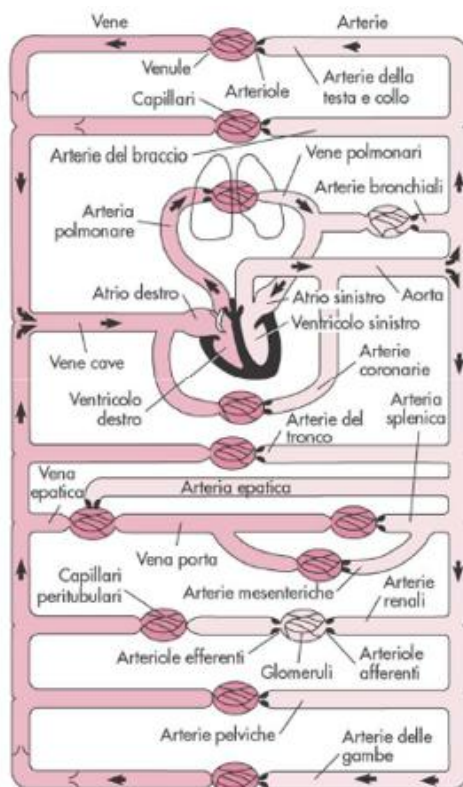


Fig. 1.1. – Circolazione sistemica e polmonare. L'immagine illustra in modo schematico il sistema circolatorio sistemico e quello polmonare e il sistema di vasi arteriosi e venosi che si uniscono nella rete capillare. Tratto da: Fisiologia – Berne, Levy, Koeppen, Stanton – Ambrosiana editrice - V edizione – 2005.

La circolazione sistemica porta il sangue ossigenato dal cuore ai tessuti periferici e il sangue ricco di CO₂ dalla periferia al cuore. Il sistema circolatorio polmonare permette il trasporto del sangue dal cuore ai polmoni (dove viene arricchito di ossigeno) e viceversa. Il cuore è un organo muscolare a quattro camere (due atri e due ventricoli) che si contrae ritmicamente. Può essere considerato come un sistema a due unità pompanti, la destra e la sinistra, che funzionano in sincrono pompando il sangue venoso nel sistema circolatorio polmonare e quello arterioso nella circolazione sistemica, rispettivamente. Il ciclo cardiaco si sviluppa in due periodi, la sistole e la diastole. Ciascun periodo è caratterizzato da diversi eventi (fig.1.2).

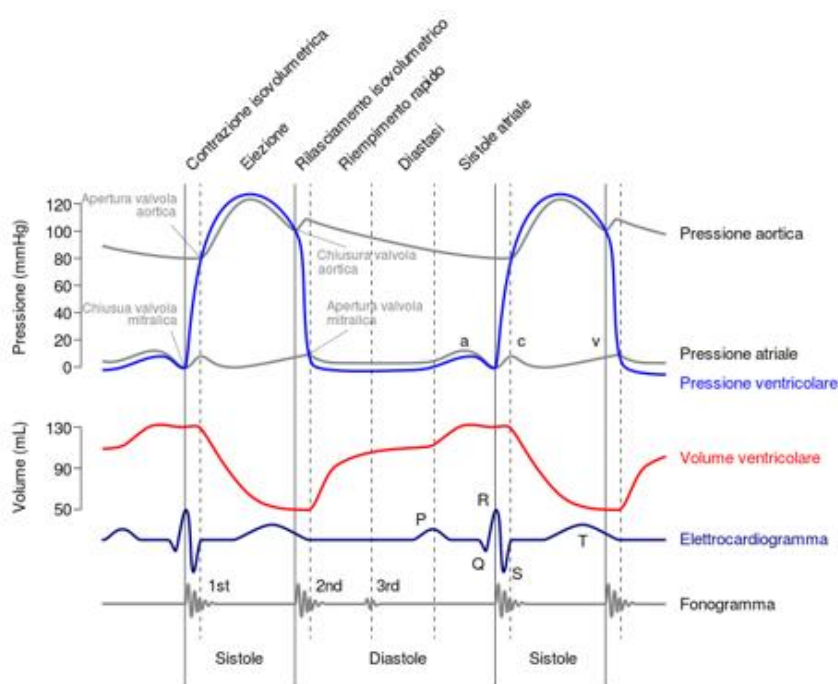


Fig. 1.2. – Rappresentazione schematica degli eventi che determinano il ciclo cardiaco. Tratto e modificato da: Oxford Textbook of Anesthesia 2017 – Oxford University Press.

Durante la diastole gli atri si riempiono passivamente. Le valvole atrio-ventricolari (mitrale e tricuspide) si aprono parzialmente e il sangue inizia a riempire i ventricoli. Quando gli atri sono riempiti questi si contraggono causando la completa apertura delle valvole atrio-ventricolari e il riempimento dei ventricoli. L'aumento del volume di sangue nei ventricoli fa chiudere le valvole atrioventricolari. A questo punto ha inizio la sistole. Ad una prima breve fase di contrazione isovolumetrica, a valvole chiuse, fa seguito la fase di contrazione isotonica o di eiezione con l'apertura delle valvole semilunari. Il volume di sangue eiettato dai ventricoli ad ogni sistole, in condizioni normali, è uguale sia per il ventricolo destro che per il sinistro e prende il nome di gittata cardiaca o gittata sistolica o stroke volume (SV).

La portata cardiaca o cardiac output (CO) rappresenta il volume di sangue pompato dal cuore in un minuto e viene calcolata come il prodotto dello SV e della frequenza cardiaca (Heart Rate o HR).

$$CO = SV \times HR$$

In un cane il CO è mediamente di 2.5 L/min.

Quando la frequenza aumenta anche il CO aumenta. La frequenza è regolata principalmente dal rapporto simpatico/parasimpatico. In un soggetto sano a riposo il ritmo cardiaco è determinato dalla stimolazione vagale del sistema nervoso parasimpatico. Quando la richiesta di ossigeno aumenta il cuore è in grado, attraverso la stimolazione simpatica dei recettori cardiaci β -adrenergici

di aumentare la propria frequenza (effetto cronotropo). All'aumentare della frequenza cardiaca il cuore aumenta anche la sua contrattilità (effetto inotropo) aumentando il flusso di ioni Ca all'interno delle cellule cardiache. In tale modo mantiene un adeguato SV controbilanciando la riduzione del tempo di riempimento diastolico (fig. 1.3)

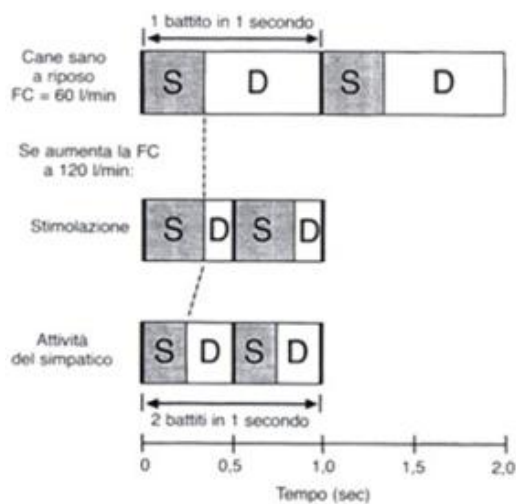


Fig. 1.3 – In un cane sano a riposo, con frequenza cardiaca di 60 b/min il tempo di riempimento sistolico è doppio rispetto al tempo di eiezione sistolica. A 120 b/min il tempo diastolico si riduce notevolmente. L'attivazione del simpatico aumenta la contrattilità riducendo il tempo di sistole a favore di un maggiore riempimento diastolico per mantenere un'adeguata gittata cardiaca. Tratto da: Il cuore come pompa. Stephenson, 2005.

Lo SV si misura in millilitri per battito cardiaco e corrisponde alla seguente equazione:

$$SV = EDV - ESV$$

Il volume ventricolare telediastolico (EDV) è il volume di riempimento, ovvero il volume massimo raggiunto al termine della diastole. Il volume ventricolare telesistolico (ESV) è invece il volume di sangue che rimane nel cuore al termine della sistole e in un cane sano deve essere inferiore a 30 mL/m² di superficie corporea. In condizioni di riposo il 40% del volume telediastolico rimane nel

ventricolo dopo la sistole. La percentuale di EDV che viene eiettata ad ogni sistole viene detta frazione di eiezione (EF) e descritta dalla seguente equazione:

$$EF \% = (SV / EDV) \times 100$$

In un soggetto sano la frazione di eiezione è pari al 50-65% del volume telediastolico.

1.1.2 Pressione di perfusione e resistenze vascolari

Il sistema vascolare è costituito da arterie, vene e capillari (fig. 1.4) Le arterie, nella circolazione sistemica, trasportano il sangue ossigenato dal cuore ai tessuti. L'aorta rappresenta l'arteria di maggior calibro e origina dal tratto di efflusso del ventricolo sinistro o left ventricular outflow tract (LVOT). Le arterie hanno parete molto elastica e in grado di sopportare ampie variazioni di pressioni. Le arteriole sono le diramazioni più periferiche del sistema arterioso e, con la loro parete ricca di muscolatura liscia, sono la componente che maggiormente condiziona le resistenze al flusso ematico.

	Mean diameter	Mean wall thickness	Endothelium Elastic tissue Smooth muscle Fibrous tissue	
Artery	4.0 mm	1.0 mm		
Arteriole	30.0 μm	6.0 μm		
Capillary	8.0 μm	0.5 μm		
Venule	20.0 μm	1.0 μm		
Vein	5.0 mm	0.5 mm		

Fig.1.4 - Rappresentazione schematica delle diverse componenti del sistema vascolare periferico e delle loro differenze strutturali. Tratto da: www.med.unipg.it (materiale didattico).

Le vene, che nella circolazione sistemica trasportano il sangue deossigenato, hanno parete meno elastica, più sottile e più deformabile. La vena cava craniale e caudale sono le vene più grandi e confluiscono nell'atrio destro. Le vene di maggior calibro si ramificano in vene di calibro medio e più piccolo, le venule. Arteriole e venule si uniscono nella rete capillare che rappresenta l'unità anatomo-funzionale in cui avvengono gli scambi con i tessuti e le cellule. I capillari possono essere divisi, in base al loro grado di permeabilità, in continui, fenestrati e sinusoidali. I primi sono altamente selettivi, i secondi permettono il passaggio di molecole con elevato peso molecolare (peptidi) mentre i terzi sono altamente permeabili

La differenza di struttura si traduce in valori diversi di compliance che è definita come la variazione di volume di un sistema per variazione unitaria di pressione. Le arterie hanno una compliance ridotta e rappresentano quindi una riserva di pressione. Nelle vene la pressione è molto più bassa e queste ultime hanno pareti più deformabili e in grado di variare notevolmente il loro calibro. Le vene hanno una compliance circa 20-30 volte superiore alle arterie e possono quindi contenere grandi volumi mantenendo bassi valori pressori. Inoltre le grandi vene possono variare molto il loro calibro che è prima ellittico fino a diventare circolare. Per questo motivo le vene sono anche chiamate vasi di capacitanza. La capacitanza, che non va confusa con la compliance, rappresenta il rapporto tra il volume di sangue contenuto in un determinato distretto vascolare e la sua pressione.

All'interno del sistema venoso vi sono notevoli differenze di compliance. Ad esempio, le vene cave e le grosse vene splanchniche hanno compliance maggiore rispetto a quelle degli arti.

La compliance totale del sistema è dato dalla somma delle compliance delle singole parti che lo compongono. Poiché il sistema arterioso e capillare hanno bassa compliance, quella totale del sistema sarà quasi interamente funzione della compliance venosa (Rothe, 1983).

Tale differenza è il motivo per cui, ad ogni eiezione sistolica, il sistema arterioso mantiene pressioni elevate mentre quello venoso basse pressioni.

Nell'aorta, la pressione sistolica (SAP) normale è di circa 120 mm Hg mentre quella diastolica (DAP) è di circa 80 mm Hg. La pressione media (MAP) aortica è normalmente di 98 mm Hg. Il valore di pressione alla fine del sistema, ovvero la pressione atriale destra (Pra), è di circa 2 mm Hg. La differenza delle due pressioni medie (MAP e Pra) è chiamata pressione di perfusione perché in grado di generare e mantenere il flusso ematico.

La circolazione polmonare segue lo stesso principio ma le pressioni in gioco sono molto più basse. La pressione sistolica e diastolica nell'arteria polmonare è di 20 mm Hg e 8 mm Hg rispettivamente, mentre la pressione media è di circa 13 mm Hg. Dato che a pressione nelle vene polmonari e nel ventricolo sinistro è di 5 mm Hg la pressione di perfusione nella circolazione polmonare sarà di soli 8 mm Hg (Stephenson, 2005).

In generale possiamo affermare che il flusso è direttamente proporzionale alla differenza di pressione e inversamente proporzionale alle resistenze (R) che il fluido incontra durante il suo percorso e che si oppongono al flusso stesso.

$$F = \Delta P/R$$

Il flusso sanguigno oltre ad essere influenzato dalla differenza di pressione dal tra il distretto arterioso a quello venoso è fortemente influenzato dalle cosiddette resistenze periferiche. Nel sistema circolatorio il flusso incontra maggiori resistenze nelle arteriole che hanno piccolo calibro e una tonaca muscolare che ne permette la variazione per effetto della stimolazione simpatica (fig. 1.5).

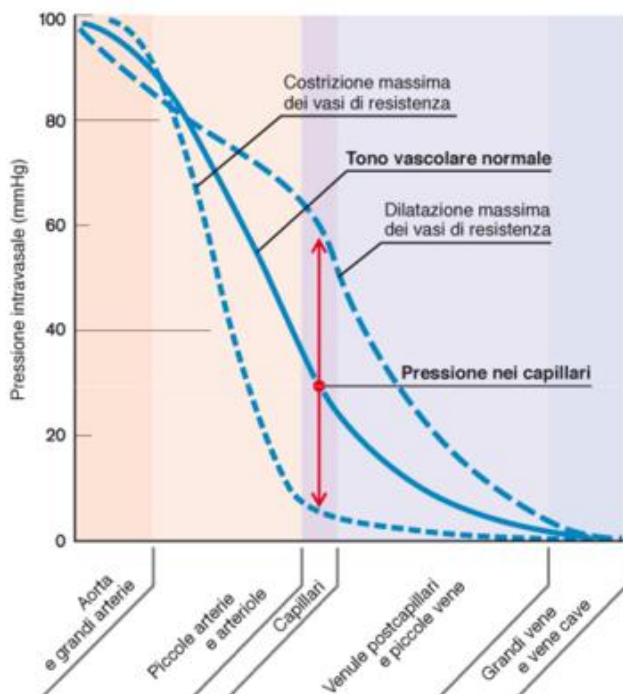


Fig. 1.5 – Le tre curve mostrano l'effetto della vasocostrizione-vasodilatazione sulle resistenze dei singoli componenti del sistema circolatorio. Le piccole arterie sono le maggiori responsabili della variazione delle resistenze periferiche. Tratto da: Fisiologia; Klinker, Pape, Kurtz, Silbernagl. EdiSES-Napoli.

In idrodinamica le resistenze incontrate da un fluido newtoniano che scorre con un flusso laminare attraverso un tubo rigido a sezione cilindrica sono descritte dalla legge di Hagen-Poiseuille:

$$R = 8 \eta l / \pi r^4$$

Il raggio del vaso (r), che nell'equazione compare alla quarta potenza è il fattore che maggiormente influenza il flusso e le resistenze. Le resistenze aumentano anche all'aumentare della viscosità del fluido (η) e della lunghezza del vaso (l).

La legge di Hagen-Poiseuille rappresenta un modello matematico e può essere applicato alla circolazione sanguigna. Bisogna però ricordarne alcune importanti limitazioni poiché il sangue non è un liquido newtoniano, non scorre in tubi rigidi e non sempre ha un flusso laminare.

Il tipo di flusso, laminare o turbolento, è descritto dal numero di Reynolds (N_R), una misura adimensionale che lega la viscosità (η) e la densità (ρ) di un fluido con la sua velocità di scorrimento (v) e il raggio della sezione in cui scorre.

$$N_R = r v \rho / \eta$$

Per N_R inferiori a 1000 il flusso è laminare mentre per N_R superiori a 2000 è turbolento.

A parità di condizioni un fluido che si muove con flusso turbolento genera maggiori resistenze. Esiste una velocità critica oltre la quale il moto laminare diventa turbolento.

1.1.3. Il precarico

La portata cardiaca o cardiac output (CO) rappresenta la quantità di sangue pompata dal cuore in un minuto ed è espressa in L/min. Sappiamo che:

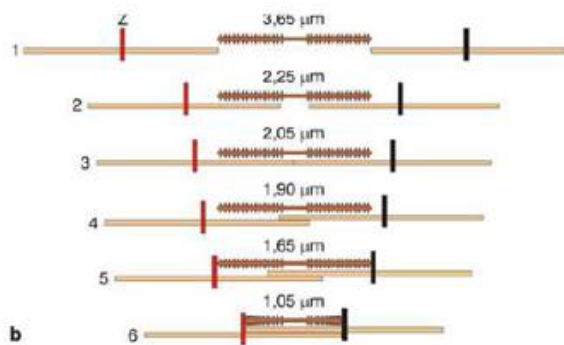
$$CO = SV \times HR$$

SV è la gittata cardiaca o stroke volume e HR è la frequenza cardiaca o heart rate. Le variabili che regolano lo SV sono il precarico, il postcarico e la contrattilità cardiaca.

Il precarico cardiaco è definito come la tensione della parete ventricolare a fine diastole ed è correlato con il volume telediastolico, che a sua volta dipende dal ritorno venoso. In altre parole il precarico rappresenta la tensione che raggiungono le fibre miocardiche, per effetto del riempimento ventricolare diastolico, poco prima della contrazione sistolica. La massima interazione tra actina e miosina e quindi la migliore forza contrattile, si verifica per una lunghezza del sarcomero compresa tra 2 e 2.3 μm (fig.1.6). La maggiore attivazione dell'apparato contrattile nel muscolo cardiaco dipende non solo dalla sovrapposizione dei miofilamenti, ma anche dall'aumento, con l'allungamento, della sensibilità della troponina al Ca^{2+} che fa aumentare il numero dei ponti actina-miosina a parità di concentrazione intracellulare di Ca^{2+} .



Fig. 1.6 - Rappresentazione grafica della rapporto tra lunghezza del sarcomero del muscolo cardiaco e la tensione della parete. Il muscolo cardiaco sviluppa il precarico massimo per lunghezze del sarcomero comprese tra 2 e 2,3 µm. Tratto da: Fisiologia medica. Ediz. ermes, 2005.



Il precarico e la portata sono legate dalla relazione di Frank-Starling. Nel 1918, basandosi su studi eseguiti 50 anni prima da Otto Frank su rane, Ernest Henry Starling dimostrò la relazione tra precarico cardiaco e gittata cardiaca studiando un modello di cuore di cane isolato (Starling, 1918).

La relazione di Frank-Starling stabilisce che all' aumentare della lunghezza delle fibre del muscolo cardiaco aumenta la forza di contrazione generata e diminuisce il tempo di accorciamento. Tale relazione può essere espressa graficamente da una curva (fig. 1.7) composta da una parte ascendente in cui lo SV e il precarico hanno rapporto quasi lineare, da una parte di plateau in cui un aumento del precarico non indurrà un aumento dello SV.

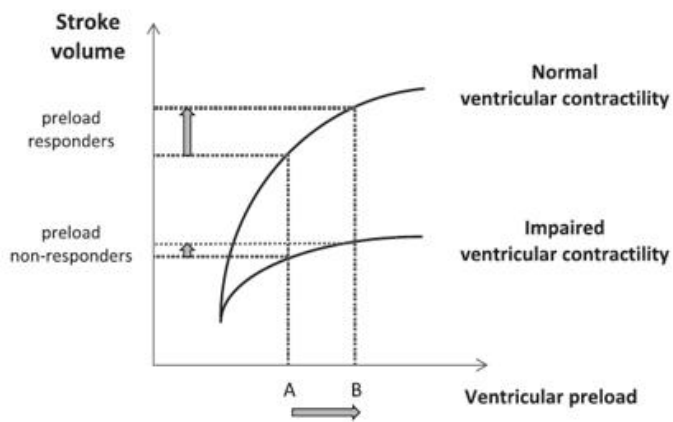


Fig. 1.7 – Relazione di Frank - Starling e ottimizzazione della volemia. In un soggetto con funzione sistolica normale i fluidi somministrati per passare dal precarico A a quello B inducono un aumento significativo della gittata cardiaca (SV) (soggetto responder). Un soggetto con disfunzione sistolica, presenta una curva molto meno ripida e per lo stesso incremento di precarico ha uno scarso aumento di SV (soggetto non-responder). Tratto da: Guerin et al., 2013.

Questo accade perché le camere ventricolari hanno una limitata capacità di adattamento all'aumento del precarico. Se viene superato tale limite il cuore non è in grado di gestire ulteriori aumenti volumetrici e si va incontro alla disfunzione cardiaca.

La curva rappresenta la relazione tra precarico e SV per un determinato livello di contrattilità, di postcarico e di frequenza cardiaca. Modificando questi parametri cambierà anche l'espressione grafica di tale relazione (fig. 1.8).

Il soggetto che si trova nella porzione ascendente è definito precarico dipendente. Nella clinica, è importante determinare in quale punto della curva si trovi il cuore del paziente per stabilire se un aumento della volemia possa aumentare lo SV.

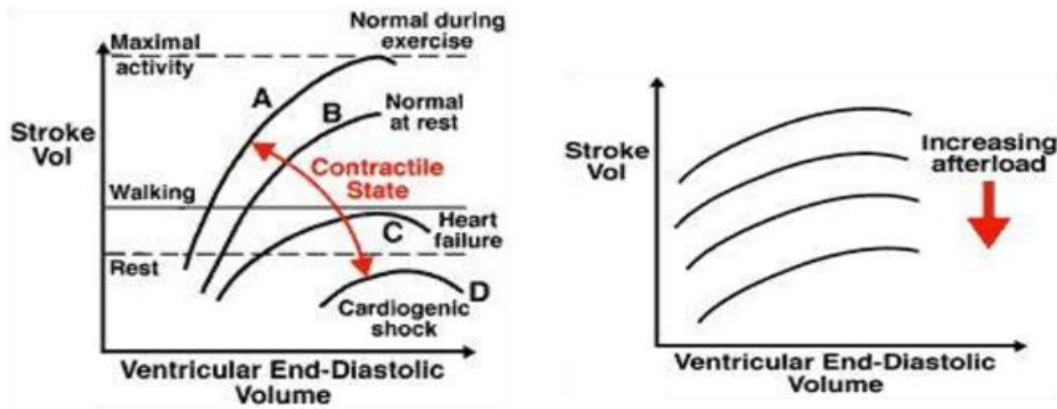


Fig. 1.8 – Modificazioni della curva di Frank-Starling in diverse condizioni di contrattilità e postcarico. A pari condizioni di precarico una disfunzione della contrattilità o un aumento del precarico provoca una notevole riduzione della gittata cardiaca. Tratto da [www. ventilab.org](http://www.ventilab.org).

1.1.5. Il postcarico

Il postcarico può essere definito come la forza che agisce sulle fibre miocardiche e che si oppone all'accorciamento delle stesse. Tale forza può essere rappresentata dalla resistenza che il miocardio deve superare per compiere l'eiezione sistolica ventricolare (Berne e Levy, 1990). La legge di Laplace,

$$P = \frac{T}{r} \times 2d$$

afferma che la pressione (P) generata dal ventricolo al suo interno aumenta proporzionalmente con l'aumento della tensione (T) della parete e del suo spesso (d) e con la riduzione del suo raggio (r). Questa legge spiega perché a parità di pressione un cuore dilatato (aumento di r) sia svantaggiato. Perché avvenga l'eiezione sistolica la pressione P generata dal ventricolo dovrà essere superiore al postcarico. Un metodo più accurato della sua stima è misurare l'impedenza d'ingresso arteriosa (Z_i) (Nichols e O'Rourke, 1990). Poiché tale metodo è tecnicamente complesso, spesso nella pratica clinica si preferisce usare, come approssimazione del postcarico, il calcolo della resistenza vascolare sistemica (SVR) data dall'equazione:

$$SVR = 80 \times \frac{MAP - CVP}{CO}$$

MAP è la pressione arteriosa media, CVP la pressione venosa centrale e CO la portata cardiaca. La CO è espressa in L/min e la CVP in mmHg. 80 è un valore di conversione per esprimere SVR $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$.

Quando la pressione arteriosa aumenta, il cuore aumenta la pressione dell'atrio destro e modula le resistenze vascolari mantenendo inalterata la gittata cardiaca. Come per tutti i sistemi di regolazione esistono dei limiti. Infatti per valori di pressione superiori a circa 160 mmHg i sistemi di compensazione perdono di efficienza e lo SV si riduce (fig. 1.9).

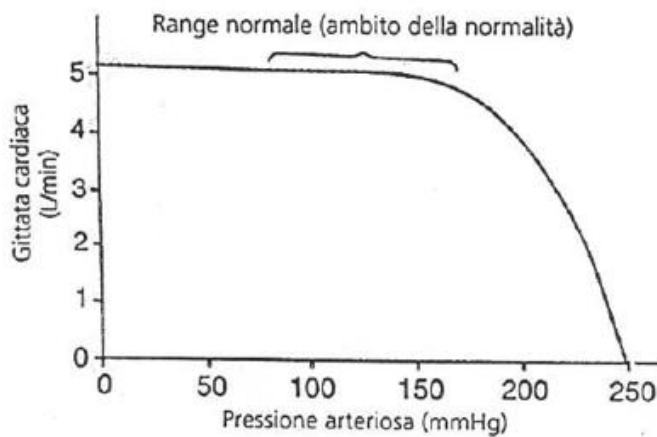


Fig. 1.9 - Rappresentazione grafica della relazione tra pressione arteriosa e gittata cardiaca. Fino a valori di pressione pari a 150 mmHg il sistema cardiovascolare riesce a mantenere costante lo SV per effetto della regolazione intrinseca della funzionalità cardiaca e della modulazione delle resistenze vascolari sistemiche. Tratto da www.med.unipg.it (materiale didattico).

1.1.5. La funzione di ritorno venoso

Con il precarico e il postcarico, la funzione di ritorno venoso è una importante determinante della portata cardiaca. Infatti, il cuore riesce a pompare soltanto ciò che riceve. Guyton prima (1955) e Pinsky molti anni dopo (1984), studiarono il ritorno venoso proprio in un modello canino. Guyton lo fece su cadaveri di cane, mentre Pinsky in cani anestetizzati e ventilati. In condizioni costanti, la portata cardiaca e il ritorno venoso sono uguali, e ogni variabile in grado di modificare quest'ultimo modificherà anche la portata (Guyton, 1955). Il ritorno venoso è principalmente regolato dalla variazione della pressione atriale destra (P_{ra}) (fig. 1.10). Le possibili variazioni della P_{ra} avvengono in un intervallo molto limitato (tra -2 mmHg e +2 mmHg) e in un soggetto a riposo è prossima allo zero o assume valori negativi.

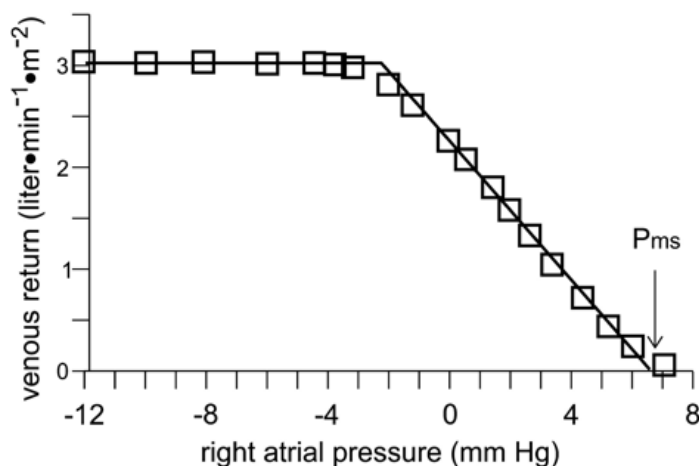


Fig. 1.10 – Curva del ritorno venoso nel cane. La regolazione della pressione atriale destra avviene fisiologicamente per valori compresi tra -2 e +2 mmHg. Per valori inferiori si assisterebbe al collasso delle vene e ad un teorico ritorno venoso infinito e costante. La curva intercetta l'asse x a circa 7 mmHg, che equivale alla MCFP, valore per il quale il cuore è fermo e non c'è circolazione. Tratto da: Guyton et al., 1957.

Per comprendere meglio l'argomento è utile introdurre alcuni elementi che influenzano il ritorno venoso.

Il sistema venoso ha elevata compliance ed è in grado di accogliere grandi quantità di sangue con variazioni minime della sua pressione. La pressione media nel sistema venoso è chiamata pressione circolatoria media di riempimento (MCFP) che è pari alla pressione che avremmo in tutto il sistema circolatorio se il cuore si fermasse. La MCFP dipende dal volume di sangue nel comparto venoso e dalla compliance venosa. In un cane a riposo la MCFP è di circa 7 mmHg. Il gradiente pressorio tra MCFP e Pra è determinante nel regolare il ritorno venoso (Guyton, 1957)

Il volume di sangue che si aggiunge al volume di riempimento e che è in grado di generare un aumento della MCFP è definito come volume di stiramento o stressed volume. Il ritorno venoso (VR) può essere espresso con la seguente formula:

$$VR = \frac{MCFP - Pra}{Rv}$$

MCFP è la pressione circolatoria media di riempimento, Pra la pressione atriale destra e Rv sono le resistenze al ritorno venoso.

Quando VR sarà massimo il valore della Pra sarà pari a zero e quindi la formula diventa:

$$VR = \frac{MCFP}{Rv}$$

Poiché l'MCFP è dato dal rapporto tra volume di stiramento (V_s) e compliance venosa (C_v) la precedente formula diventa:

$$VR = \frac{V_s}{C_v \times Rv}$$

Quindi il ritorno venoso aumenta quando all'aumentare del volume di stiramento, e al diminuire della compliance venosa, delle resistenze venose e della Pra.

Il volume di stiramento diventa particolarmente importante nel paziente in anestesia e ventilato meccanicamente. Infatti la ventilazione a pressione positiva può ridurre la portata cardiaca ma spesso i meccanismi della sua autoregolazione sono compromessi o aboliti per effetto dell'anestesia e l'unico modo per aumentare il ritorno venoso, e quindi la portata cardiaca, è quello di aumentare il volume di stiramento con l'infusione di fluidi o riducendo la compliance venosa con l'uso di farmaci vasopressori (fig. 1.11).

È interessante notare come durante la somministrazione di noradrenalina (farmaco vasocostrittore comunemente utilizzato in anestesia o terapia intensiva) si assista ad un aumento sia della portata cardiaca che della Pra. Questo accade quando la funzione di pompa e la funzione di circuito (vasocostrizione) vengono modificate contemporaneamente.

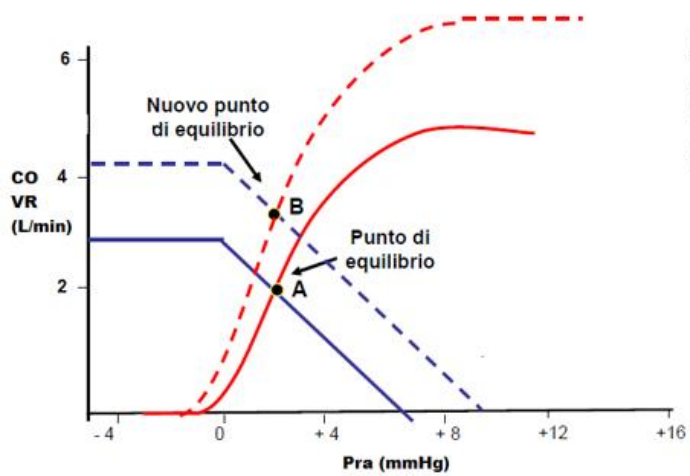


Fig. 1.11. Curve del ritorno venoso e della funzione sistolica. In un soggetto precarico-dipendente l'infusione di fluidi la somministrazione di vasopressori (es. noradrenalina) sposta il punto di equilibrio (intersezione tra le due curve) dal punto A al punto B, determinando un aumento del ritorno venoso e della portata cardiaca

1.2. Distribuzione dei liquidi nell'organismo

L'organismo animale è costituito per circa il 60% da acqua. I liquidi nell'organismo si distribuiscono per il 66% nel comparto intracellulare e per il 34% in quello extracellulare. Quest'ultimo è, a sua volta, diviso in plasma (25%) e liquido interstiziale (75%). L'interfaccia tra plasma e interstizio è l'endotelio capillare che si comporta come una membrana semipermeabile. Il passaggio di acqua e soluti dal plasma all'interstizio è determinato da fenomeni di diffusione e di filtrazione. La diffusione, che interessa principalmente i gas disciolti O₂ e CO₂, segue la legge di Fick:

$$V = \frac{D \times A \times \Delta C}{dX}$$

dove D è il coefficiente di diffusione, A la superficie di scambio, ΔC il gradiente di concentrazione dei soluti e dX la distanza.

I fenomeni di filtrazione dipendono dalla pressione colloidosmotica e da quella idrostatica. La prima è determinata principalmente dalla concentrazione plasmatica delle proteine, la seconda è dovuta all'attività cardiaca. La differenza netta tra queste pressioni determina la quota di filtrazione (J_v) e la direzione in cui si spostano i fluidi attraverso la membrana endoteliale, come descritto nell'equazione di Starling (Starling, 1896)

$$J_v = (P_c + \pi_i) - (P_i + \pi_c)$$

Le forze che favoriscono la filtrazione sono la pressione capillare (P_c) e pressione colloid-osmotica dell'interstizio (π_i , dovuta a concentrazione interstiziale delle proteine). Le forze che favoriscono il riassorbimento di liquidi dall' interstizio al plasma, sono la pressione idrostatica dell'interstizio (P_i) e la pressione colloid-osmotica capillare (π_c , dovuta a concentrazione plasmatica delle proteine).

Nel comparto capillare arterioso, per la maggiore pressione idrostatica, è favorita la filtrazione, in quello venoso il riassorbimento.

Dalla fine degli anni '90, grazie ad una maggiore conoscenza della microstruttura della lamina endoteliale (fig. 1.12) la teoria di Starling è stata rivista e modificata per calcolare con maggiore accuratezza la distribuzione dei fluidi (Hu e Weinbaum, 1999; Levick e Michel, 2010).

È stato dimostrato come in molte patologie infiammatorie, come la sepsi, il danno endoteliale porti ad un notevole aumento della permeabilità di membrana con conseguente edema interstiziale, riduzione del volume circolante (ipovolemia), riduzione della perfusione capillare e ipossia cellulare (Myburgh e Mythen, 2013).

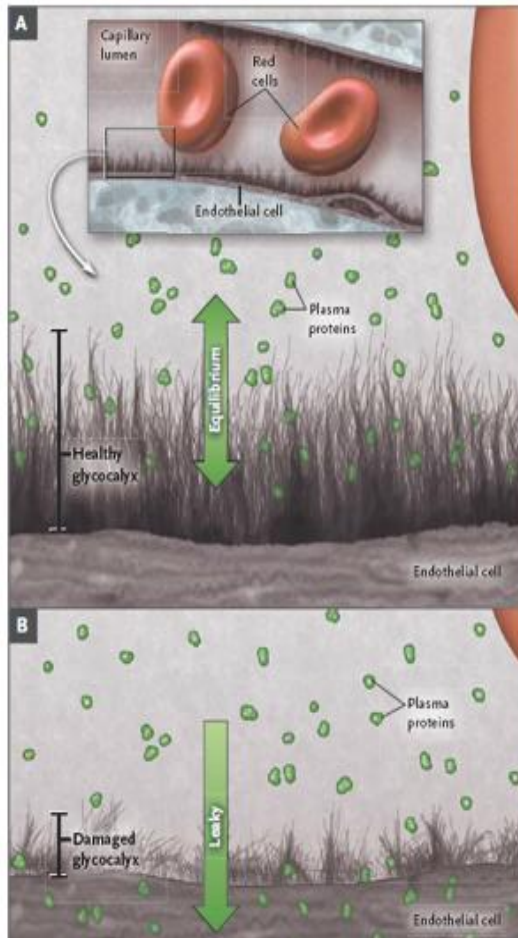


Fig. 1.12 – Ruolo del glicocalice nella permeabilità endoteliale.

Il glicocalice è una struttura che ricopre la superficie endoteliale ed è composta da catene di glicoproteine e proteoglicani. La sua integrità (figura A) è determinante nel garantire la normale permeabilità endoteliale. La figura B mostra come un danno a questa struttura (come si verifica ad esempio nella sepsi e in altre patologie infiammatorie) provochi un notevole aumento della permeabilità della membrana con conseguente aumento dell'edema interstiziale. Tratto da; Myburgh e Mythens, 2013.

1.3 Ottimizzazione perioperatoria della volemia

La volemia corrisponde al volume ematico circolante e rappresenta circa l'8% del peso corporeo. In condizioni normali, l'omeostasi dei fluidi fa in modo di preservare il volume circolante effettivo garantendo un'adeguata perfusione e ossigenazione dei tessuti e delle cellule. La condizione in cui vi sia una riduzione del volume ematico è definita ipovolemia, mentre la condizione opposta è l'ipervolemia. Somministrare la corretta quantità di fluidi nel periodo perioperatorio contribuisce a mantenere una adeguata volemia e perfusione del microcircolo e a ridurre la morbilità e la mortalità (fig. 1.13).

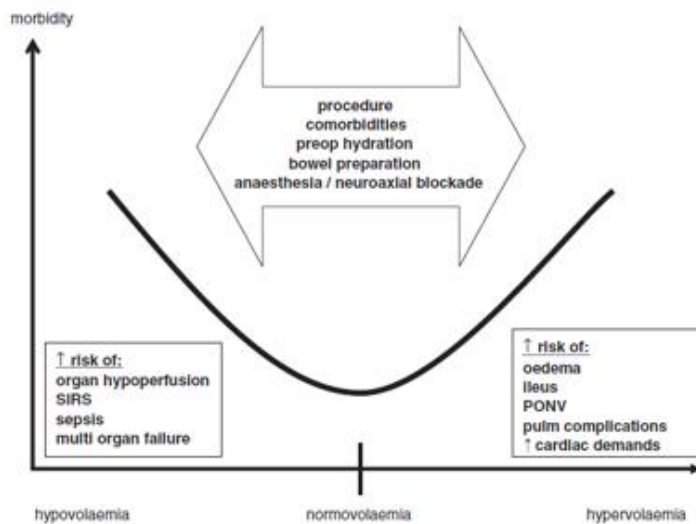


Fig. 1.13 - Relazione tra lo stato volemico perioperatorio e la morbilità postoperatoria. Nei due riquadri sono riportati alcuni esempi di complicanze dovute a ipovolemia e ipervolemia. SIRS = Systemic inflammatory response syndrome; PONV = postoperative nausea and vomiting. Tratto da Bungaard-Nielsen et al., 2009.

Gli anestetici, in misura variabile, riducono il tono simpatico con conseguenti modificazioni delle resistenze vascolari, della funzione cardiaca e del ritorno venoso. Inoltre, in sala operatoria il paziente può andare incontro a

disidratazione e ipovolemia per evaporazione dai tessuti esposti e perdite ematiche.

Le più recenti linee guida per la fluidoterapia nel cane e nel gatto indicano che in anestesia, la somministrazione endovenosa di fluidi è indispensabile per garantire l'idratazione, mantenere un corretto equilibrio acido-base, per supportare la funzione cardiovascolare e per mantenere un'adeguata volemia al fine di ottimizzare la perfusione e l'apporto di ossigeno a organi e tessuti (Davis et al., 2013). Nelle stesse linee guida gli autori raccomandano per il cane una somministrazione di fluidi pari a 5 mL/kg/h e sconsigliano di superare i 10 mL/kg/h. Tuttavia, per stessa ammissione degli autori queste indicazioni non sono basate su evidenze scientifiche.

Anche in una recentissima revisione della bibliografia sulla fluidoterapia in medicina veterinaria si evidenzia come la quasi totalità degli articoli pubblicati riguardino valutazioni precliniche per la specie umana. Nello stesso studio gli autori sottolineano come la somministrazione di fluidi spesso non segua evidenze scientifiche e che, quando ve ne siano, difficilmente si trasferiscono alla pratica clinica (Muir W.W. et al., 2017). Quanto detto evidenzia il ritardo scientifico e culturale a cui si assiste in medicina veterinaria e la necessità di individuare, attraverso la ricerca, evidenze scientifiche pertinenti alla specie presa in esame e ad un loro utilizzo nella pratica clinica.

Nell'ambito della medicina umana, l'interesse per la gestione della fluidoterapia e l'ottimizzazione della volemia in pazienti anestetizzati o in terapia intensiva è cresciuto moltissimo ed è tuttora oggetto di grande dibattito scientifico. Dai primi anni 2000 sono stati condotti alcuni studi con lo scopo di valutare se regimi di somministrazione fluidica diversi potessero influenzare parametri intraoperatori, come la funzione ventilatoria e la saturazione, e l'outcome dei pazienti in termini di complicanze postoperatorie, giorni di degenza e mortalità. I risultati di tali studi non sono sempre concordi ed esiste molta discrezionalità su come definire la quantità di fluidi da somministrare.

Alcuni studi hanno dimostrato come la quantità di fluidi somministrati possa influenzare le complicanze postoperatorie (Brandstrup, 2006; Holte e Kehlet, 2006; Chappell et al., 2008). In altri è stato evidenziato come un bilancio idrico positivo con una gestione della fluidoterapia eccessivamente "liberale" possa peggiorare l'outcome rispetto a una gestione più "restrittiva" (Stewart R.M. et al, 2009; Wideman H.P. et al., 2006).

1.4 Indici statici della volemia

Da molti anni in medicina umana si valutano indici predittivi della risposta ai fluidi, nel tentativo di somministrare fluidi solamente a coloro che hanno maggiori probabilità di beneficiarne (fluid responder). Evitando, invece, la somministrazione in soggetti che non avrebbero un probabile beneficio in termini di aumento del CO (non-responder). In questi soggetti la somministrazione di fluidi può creare aumento dei liquidi interstiziali con riduzione di apporto di ossigeno ai tessuti. Nei soggetti che non siano in grado di gestire sovraccarichi di volume o non-responder la somministrazione di fluidi può creare aumento dei liquidi interstiziali con riduzione dell'apporto di ossigeno ai tessuti. I primi indici ad essere stati studiati sono quelli statici e non hanno dimostrato di essere in grado di predire la risposta ai fluidi in pazienti anestetizzati e ventilati meccanicamente. Il primo fra questi ad essere stato introdotto nella pratica clinica per la gestione della fluidoterapia è la pressione venosa centrale (CVP). Descritta per la prima volta da Hughes e Magovern nel 1959, questa tecnica di monitoraggio fu per molti anni uno standard per il monitoraggio emodinamico, mediante l'inserimento di un catetere centrale.

Tale procedura invasiva può portare a complicanze come la puntura arteriosa accidentale, la trombosi venosa e infezioni (Marik et al., 2009).

La pressione atriale destra, di cui la CVP rappresenta una stima, è un fattore che influenza la gittata ventricolare destra. Poiché la gittata ventricolare destra è responsabile della gittata ventricolare sinistra, la CVP è stata considerata un indicatore del precarico ventricolare sinistro. Un aumento della CVP dovrebbe indicare un aumento del precarico e una riduzione della fluid responsiveness. Tuttavia, la CVP è influenzata molto dalla funzione ventricolare destra e non solo dal precarico. Il concetto di precarico ventricolare dipende dal volume di fine diastole ma la stima di tale volume misurando la CVP dipende molto dalla compliance del sistema che può variare da soggetto a soggetto. Sebbene la CVP possa dare utili informazioni sul ritorno venoso e la funzionalità del cuore destro (Marik et al., 2011), non fornisce informazioni sulla curva di Frank-Starling del paziente. Infatti la CVP non ha dimostrato di essere un buon parametro predittivo della responsività ai fluidi (Marik et al., 2008; Utchinson e Shaw, 2016). Anche la pressione di occlusione dell'arteria polmonare (PAOP) è stata utilizzata come guida per la gestione del carico volemico (Baek et al., 1975). Anche questo indice non riesce a predire con accuratezza l'effetto di un'espansione volemica perché, come la CVP, è un indice pressorio che rappresenta solo una stima del precarico che è invece più dipendente dal volume ventricolare (Michard e Teboul, 2002).

1.5 Effetti emodinamici dell'interazione cuore-polmone durante la ventilazione meccanica.

Dalla fine degli anni 90 Pinsky contribuì in modo decisivo nel chiarire gli effetti della ventilazione a pressione positiva sull'emodinamica e che questi potevano offrire strumenti utili per il monitoraggio non più statico ma funzionale (dinamico) dell'emodinamica stessa. (Pinsky, 1997, Denault et al.,2001, Pinsky 2014).

Gli indici dinamici di volemia utilizzati nel monitoraggio funzionale emodinamico sono generati proprio dall'interazione tra sistema cardiocircolatorio e polmoni, legata alla variazione ciclica della pressione intratoracica durante la ventilazione meccanica. Tale interazione genera una ritmica variazione della pressione arteriosa, del flusso aortico e del diametro della vena cava caudale (o vena cava inferiore nell'uomo).

Durante la fase inspiratoria della ventilazione meccanica la pressione intratoracica aumenta. Tale aumento riduce il precarico ventricolare destro agendo sia sul ritorno venoso sistemico sia sul riempimento diastolico del atrio destro. Inoltre l'aumento di pressione intratoracica fa aumentare la pressione nel circolo polmonare aumentandone il postcarico. L'effetto complessivo è di una riduzione della gittata ventricolare destra.

Durante la fase inspiratoria la gittata ventricolare sinistra sarà, invece, aumentata come conseguenza dell'aumento del precarico sinistro dovuto ad un effetto di "spremitura" dei capillari polmonari e reclutamento di sangue per il cuore sinistro. Durante la fase espiratoria avviene il contrario. Il ritorno venoso aumenta incrementando la gittata ventricolare destra mentre la gittata sistolica sinistra diminuisce. Tale diminuzione è dovuta alla diminuzione dell'eiezione ventricolare destra durante l'inspirazione e si verifica con un ritardo di 2-3 battiti cardiaci (tempo di transito polmonare) (Pinsky, 2002).

Esistono alcune condizioni affinché la perturbazione che la ventilazione esercita sulla gittata cardiaca sia clinicamente rilevabile e interpretabile in modo corretto. Il volume tidale e quindi la pressione delle vie aeree deve essere sufficientemente elevata da creare una perturbazione del sistema cardiovascolare. Nell'uomo tale limite è posto a 8 mL/kg (Pinsky, 2015).

Il soggetto ventilato meccanicamente deve essere completamente adattato al ventilatore e non deve manifestare tentativi di respiro spontaneo. Non devono essere presenti condizioni di aritmia cardiaca perché se il ritmo cardiaco non è regolare e sinusale gli indici di volemia possono variare indipendentemente dall'interazione cuore-polmoni.

Già Perel e colleghi nel 1987 (Perel et al., 1987) avevano pubblicato uno studio che includeva un gruppo di cani in cui avevano valutato la risposta emodinamica in seguito ad emorragia controllata e successiva emotrasfusione

calcolando un indice che chiamò systolic pressure variation (SPV). In questo studio aveva però applicato una fascia sul torace dei cani per ridurre la compliance e renderla più simile a quella dell'uomo.

1.6. Indici dinamici della volemia

1.6.1 Systolic Pressure Variation e Pulse Pressure Variation

La systolic pressure variation (SPV) e la pulse pressure variation (PPV) sono due indici dinamici di volemia correlati al precarico cardiaco che si possono misurare in soggetti ventilati meccanicamente.

Per misurare questi indici è necessario avere il tracciato della pressione arteriosa ottenuto con metodica invasiva tramite l'inserimento di un catetere arterioso.

La pressione sistolica subisce variazioni ritmiche ad ogni ciclo respiratorio. Tale variazione che aumenta proporzionalmente alla severità dell'ipovolemia e rappresentata dalla SPV che è definita come la differenza tra la pressione sistolica massima (SAPmax) e minima (SAPmin) in un ciclo respiratorio ed è espressa dalla seguente formula:

$$SPV(\%) = \frac{SAPmax - SAPmin}{(SAPmax + SAPmin) \times 0.5} \times 100$$

La SPV è costituita da due componenti, il Δ_{up} e il Δ_{down} (fig. 1.14). La componente Δ_{up} , che rappresenta la differenza tra la pressione sistolica massima e quella di riferimento è maggiormente influenzata dal postcarico. La Δ_{down} , che è la differenza tra la pressione di riferimento e la pressione sistolica

minima aumenta con il ridursi della volemia ed è quindi correlata con il precarico (Coyle et al., 1983).

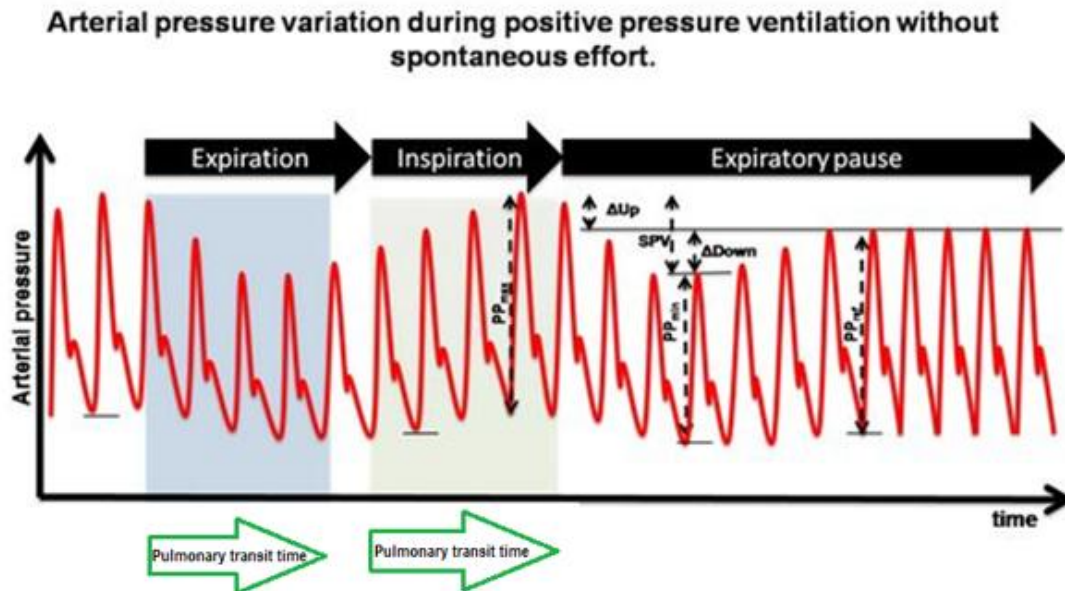


Fig. 1. 14 - Variazione delle pressione arteriosa durante ventilazione meccanica in un soggetto precarico-dipendente. Per effetto dell'interazione cuore-polmoni, durante l'espirazione si verifica una riduzione della pressione sistolica, mentre durante l'inspirazione la pressione aumenta. La pausa di fine espirazione permette di registrare il valore della pressione di riferimento evidenziando le due componenti della SPV, il Δ Down e il Δ Up.

La pressione sistolica di riferimento è misurata in assenza di ventilazione e a fine espirazione (condizione che si ottiene con una manovra di occlusione di fine espirazione della durata di alcuni secondi).

La PPV si misura dalla differenza tra la pressione arteriosa sistolica e diastolica in un ciclo respiratorio secondo la formula:

$$PPV \% = 100 \times (PP_{max} - PP_{min}) / ((PP_{max} + PP_{min}) / 2)$$

dove PPmax e PPmin rappresentano la massima e la minima differenza tra la pressione sistolica e diastolica in un ciclo respiratorio (fig.1.14). La differenza massima è registrata durante l'inspirazione mentre quella minima durante l'espiazione. La PPV è correlata al precarico e allo SV. La PPV è direttamente proporzionale all'incremento di SV che si otterrà dopo un fluid challenge mentre è inversamente proporzionale alla compliance arteriosa (Feissel et al., 2001)

Sia la SPV che la PPV possono essere misurati manualmente con monitor che permettano di "congelare" il tracciato della pressione. Diversamente, esistono monitor più evoluti, ma anche più costosi, che tramite l'analisi automatica del tracciato pressorio danno in continuo il valore di questi due indici.

1.6.2 Variazione della velocità di picco del flusso aortico

Durante la ventilazione meccanica si assiste ad una ritmica variazione della velocità del flusso aortico durante ogni ciclo respiratorio. Questa variazione è proporzionale alla severità dell'ipovolemia e correlata con il precarico del ventricolo sinistro (Feissel et al., 2001).

Molti studi hanno dimostrato che nell'uomo la variazione della velocità di picco del flusso aortico (ΔV_{peak}) durante ventilazione meccanica è uno dei più sensibili e specifici predittori della risposta a un carico di fluidi (Desgranges et al., 2016).

Il ΔV_{peak} è risultato essere ben correlato con la variazione di SV indotta da un fluid challenge e quindi con il precarico ventricolare (Achar et al., 2016).

Uno degli scopi del nostro progetto di ricerca ha previsto lo studio di questo indice nel cane. Non era mai stato indagato in questa specie.

Questo tipo di indice ecografico presenta alcuni vantaggi, soprattutto per la medicina veterinaria. Infatti permette un monitoraggio della funzione cardiaca battito per battito senza utilizzare metodiche invasive.

Nel cane la scansione subxifoidea rappresenta la finestra ecografica che permette di visualizzare in modo ottimale il tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOT) e l'aorta.

1.6.3 Distensibilità della vena cava caudale

La vena cava caudale (o inferiore nell'uomo) è un vaso ad elevata capacità e può andare incontro a variazioni del proprio diametro, misurabili ecograficamente, durante le fasi inspiratoria ed espiratoria nella ventilazione meccanica. Al contrario di quanto accade nel respiro spontaneo, nella ventilazione meccanica durante l'inspirazione il diametro della vena cava aumenta e diminuisce durante l'espirazione. Diversi studi hanno evidenziato come questa variazione, che è stata definita come indice di distensibilità della vena cava inferiore, sia utilizzabile come indice di responsività ai fluidi. Barbier e collaboratori (Barbier et al., 2004) hanno dimostrato che la distensibilità della vena cava inferiore poteva essere utilizzato come predittore della risposta a un fluid challenge, calcolando un valore soglia discriminante di questo indice pari al 18%. Nello stesso anno anche Feissel e collaboratori (Feissel et al., 2004) hanno evidenziato che lo studio della vena cava poteva predire con sensibilità e specificità di oltre il 90% la risposta ai fluidi. In entrambi gli studi la variazione del diametro della vena cava inferiore era ben correlata con la variazione di SV nello stesso soggetto. Anche se riesce a dare informazioni sullo stato volemico questo indice non sembra dare informazioni dirette sul precarico cardiaco.

Probabilmente anche per tale motivo questo indice presenta diverse limitazioni e un'ampia "zona grigia", nella quale è difficilmente interpretabile come indice dinamico di volemia (Via et al., 2016).

Nell' uomo la vena cava inferiore è più facilmente visualizzabile rispetto al cane.

In medicina veterinaria si è preferito un approccio ecografico intercostale laterale e la misurazione. Nella scansione si deve visualizzare la porta hepatis con l'aorta, la CVC e la vena porta, da sinistra a destra, rispettivamente.

In uno studio sul cane è stato utilizzato come indice di volemia il rapporto tra il diametro dell'aorta e quello della CVC (Meneghini et al., 2016). In questo studio gli autori hanno utilizzato come misura del diametro l'asse più corto della sezione trasversale della CVC, che, soprattutto in soggetti e ipovolemici-normovolemici, si presenta ellittica.

In questa specie, allo stato attuale, non vi sono studi sulla distensibilità della CVC in soggetti anestetizzati e ventilati meccanicamente.

Il nostro progetto di ricerca si è posto anche lo scopo di testare questo indice nel cane che abbiamo chiamato indice di distensibilità della vena cava caudale (CVCDI).

1.7 Goal-directed fluid therapy

La goal-directed fluid therapy (GDFT) si pone l'obiettivo di ottimizzare lo SV e quindi il CO attraverso un monitoraggio funzionale emodinamico e la somministrazione individualizzata di fluidi. La GDFT si basa sull'importante concetto di responsività ai fluidi, o fluid responsiveness, definita come l'incremento dello SV del 10-15% dopo un adeguato bolo di fluidi, o fluid challenge. L'espansione volemica indotta da un bolo di fluidi agisce aumentando il ritorno venoso, il riempimento ventricolare e quindi il precarico cardiaco. Secondo la relazione di Frank-Starling se un soggetto si trova nella porzione ripida della curva avrà un aumento di SV anche per piccoli aumenti di precarico. Quei pazienti che rispondono con un incremento uguale o superiore al 10-15% sono detti precarico-dipendenti o responders. Solo il 50% dei soggetti emodinamicamente instabili sono responder (Michard et al., 2000).

Rahbari e collaboratori (2009), in una metanalisi che ha incluso 9 studi riguardanti diversi regimi di fluidoterapia perioperatoria ha evidenziato che i gruppi a regime fluidico più ridotto registravano minore morbilità postoperatoria anche se non vi erano differenze in termini di mortalità. Lo stesso autore sottolinea come l'utilizzo della goal-directed fluid therapy (GDFT), con ottimizzazione della volemia mediante valutazione dello SV con

Doppler esofageo, riduca la morbidity perioperatoria se confrontata con metodi di ottimizzazione tradizionali.

Nel 2014 Wilms e collaboratori, hanno preso in esame 81 pubblicazioni sulla GDFT individuando da un lato evidenze scientifiche di rilievo, dall'altro molta variabilità nelle metodiche usate per valutare la responsività ai fluidi. Le maggiori evidenze sono riferibili a metodiche non invasive che sfruttano indici dinamici ecografici.

Nel cane, rispetto a quanto illustrato con la GDFT nell'uomo, vi è un ritardo nella ricerca clinica e le indicazioni per la fluidoterapia in cani in anestesia generale sono spesso basate su protocolli standard non individualizzati sul paziente.

Nel 2014, Rabozzi e Franci, hanno proposto come indice di responsività ai fluidi nel cane la SPV in cani ventilati con pressione di picco delle vie aeree di 8 cm H₂O. Allo stato attuale l'SPV rappresenta l'unico indice di precarico dinamico validato in cani in anestesia generale e ventilati meccanicamente.

CAPITOLO 2
PARTE SPERIMENTALE

2.1 Introduzione allo studio

Dai capitoli precedenti si capisce quanto sia importante conoscere lo stato volemico di un soggetto ai fini di ottimizzarne la gittata cardiaca e la perfusione tessutale. In soggetti in anestesia generale, uno dei principali compiti dell'anestesista dovrebbe essere quello di gestire la fluidoterapia in modo da ottimizzare la volemia. A tale scopo, in letteratura, sono stati suggeriti alcuni indici di responsività ai fluidi che permettono di predire l'effetto di un'espansione volemica (Benes et al., 2014). L'utilizzo di questi indici permette di individuare in quale punto della curva di Frank-Starling si trovi il soggetto e quindi di capire se quest'ultimo sia precarico dipendente (responder). I responder sono quei soggetti che in seguito ad un'espansione volemica (o fluid challenge) rispondono con un aumento uguale o superiore al 15% dello SV, mentre i soggetti non-responder sono quelli che, trovandosi nella parte meno declive della curva di Frank-Starling, avranno un incremento dello SV inferiore al 15%. L'utilizzo di indici predittivi della risposta ai fluidi permettono di individualizzare la fluidoterapia e di effettuare un'espansione volemica solo nei soggetti responder, evitando in questo modo gli effetti negativi di un eccesso di fluidi soggetti non-responder (Vallet et al., 2013).

Per studiare e validare un indice di responsività ai fluidi è necessario eseguire un fluid challenge e misurare la variazione di SV che ne consegue per

classificare i soggetti nei due gruppi (responder e non-responder). Successivamente, attraverso l'analisi della curva ROC (Receiver Operating Characteristic) è possibile stabilire quale sia l'accuratezza predittiva dell'indice in esame. In medicina umana l'ecografia è utile strumento non invasivo per la misurazione della gittata cardiaca e di alcuni indici dinamici del precarico. Di particolare interesse sono alcuni lavori che hanno utilizzato, come in questo studio sperimentale sul cane, la variazione di VTI (Δ VTI) come surrogato della variazione di gittata cardiaca in soggetti nei quali veniva effettuata un fluid challenge (Pereira de Souza Neto et al., 2011; Brun et al., 2013; de Oliveira et al., 2016). Il VTI di un flusso pulsatile come quello aortico, misurato con Doppler pulsato, rappresenta la lunghezza percorsa dal sangue durante una sistole ventricolare. Studi precedenti hanno dimostrato una buona correlazione tra la Δ VTI misurato con ecografia transtoracica e la variazione di SV misurata con tecniche invasive standard in soggetti umani. (Lewis et al., 1984; Nguyen et al., 2006).

Indici dinamici del precarico, come SPV, Δ Vpeak e la distensibilità della vena cava inferiore sono risultati essere indici in grado di predire la responsività ai fluidi in soggetti anestetizzati e ventilati meccanicamente (Gan et al., 2013; Rabozzi and Franci, 2014; Desgranges et al., 2016).

Questi indici sono generati dalla variazione volemica tra la fase inspiratoria ed espiratoria a cui si assiste durante la ventilazione meccanica. Durante

l'inspirazione, la pressione sistolica, la velocità di picco del flusso aortico e il diametro della vena cava caudale aumentano transitoriamente (Jardin et al., 1983; Pinsky, 1997).

2.2 Finalità dello studio

Lo scopo di questo progetto di ricerca era di valutare se gli indici SPV, ΔV_{peak} e l'indice di distensibilità della vena cava caudale (CVCDI) sono in grado di predire la responsività ai fluidi in cani in anestesia generale e ventilati meccanicamente a 10 cmH₂O di pressione delle vie aeree. La responsività ai fluidi è stata definita come l'aumento del ΔVTI uguale o superiore al 15% dopo la somministrazione di un bolo di cristalloidi (Ringer lattato; 5 mL/kg).

2.3 Materiali e metodi

Questo progetto di ricerca è stato approvato dal comitato etico dell'Università di Padova (protocollo n. 2422824). Questo studio clinico e prospettico ha incluso 24 cani di proprietà riferiti all'Ospedale Veterinario Universitario Didattico (OVUD) per interventi di chirurgia in elezione.

Ogni proprietario ha acconsentito a partecipare allo studio con firma del consenso informato.

Prima dell'intervento chirurgico ogni cane è stato visitato e sottoposto ad esami del sangue (ematocrito, emoglobina, proteine totali, creatinina, urea e elettroliti).

Tutti i cani inclusi nello studio avevano età uguale o superiore ai 12 mesi. Inoltre i soggetti non dovevano avere in corso o in anamnesi patologie dell'apparato respiratorio, cardiovascolare comprese le aritmie cardiache.

Dopo la visita preoperatoria, veniva inserito in una vena cefalica un catetere venoso (Deltaven FEP, DELTA MED, Viadana, Italia). L'anestesia generale è stata indotta mediante la somministrazione endovenosa di 0.003 mg/kg di fentanyl (Fentanest, Pfizer, Latina, Italy) seguito dopo un paio di minuti da propofol (Vetofol, Norbrook, Carlisle, UK) ad effetto.

Ciascun soggetto è stato intubato, posto in decubito laterale sinistro, e il tubo endotracheale (RUSCH, Kamunting, Malaysia) collegato a un apparecchio per l'anestesia (ADU, Datex-Ohmeda, Helsinki, Finland). Veniva subito applicata la ventilazione a volume controllato impostando il volume tidale (TV) in modo da ottenere una pressione di plateau delle vie aeree di 10 cm H₂O. La pressione positiva di fine espirazione (PEEP) è stata mantenuta a zero e non è stata applicata alcuna pausa di fine inspirazione.

L'anestesia generale è stata mantenuta con un'infusione continua di propofol (18-25 mg/kg/h) mediante una pompa-siringa (3500, Graseby, Watford, UK). La frequenza respiratoria è stata regolata in modo mantenere la pressione parziale di fine espirazione della CO₂ (PE'CO₂) tra 4.6 e 6 kPa. La frazione inspirata di ossigeno era sempre compresa tra 35% e 40%.

Durante tutta la procedura i cani sono stati monitorati continuamente (AS/5, Datex-Ohmeda, Helsinki, Finland) con elettrocardiogramma (tre elettrodi alle estremità degli arti e II derivazione), pulsossimetria (sonda linguale), temperatura rettale, capnografia (side-stream) e spirometria (con pitot). La pressione arteriosa è stata monitorata in modo continuativo con metodica invasiva mediante il posizionamento di un catetere nell'arteria dorsale del piede. Il trasduttore per la misurazione della pressione arteriosa (Edwards Lifesciences, Irvine, USA) è stato posizionato all'altezza dell'atrio destro e calibrato alla pressione atmosferica.

Dopo aver controllato, mediante il controllo del tracciato spirometrico, che il soggetto fosse completamente adattato alla ventilazione meccanica e che non mostrasse tentativi di respiro spontaneo, si è proceduto alla misurazione della pressione arteriosa sistolica massima e minima (SAPmax e SAPmin) durante tre cicli respiratori. Per la misurazione di SAPmax e SAPmin è stato utilizzato la modalità di cui dispone il monitor AS/5 per misurare la “wedge pressure” che permette di bloccare il tracciato della pressione arteriosa e di prendere misurazioni (Rabozzi e Franci, 2014) (fig.2.1).

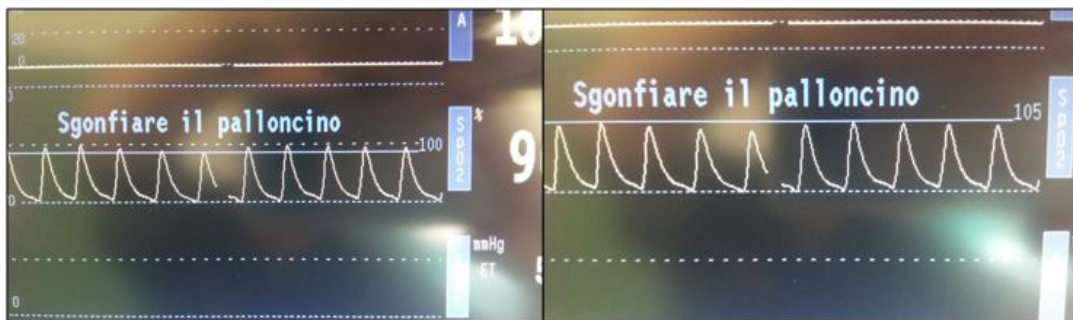


Fig. 2.1 - Misurazione della SPV. Il monitor Datex S/5 permette, bloccando il tracciato della pressione arteriosa e spostando la linea cursore, di misurare il valore di SAPmin (a sinistra) e SAPmax (a destra) per il calcolo della SPV.

Il valore mediano di tre atti respiratori è stato utilizzato per il calcolo dell'SPV usando la seguente equazione:

$$SPV(\%) = \frac{SAPmax - SAPmin}{(SAPmax + SAPmin) \times 0.5} \times 100$$

Le velocità di picco del flusso aortico massima e minima (Vpeak max e Vpeak min, rispettivamente) sono state misurate in tre cicli respiratori consecutivi

utilizzando una sonda cardiologica con frequenza di 4-8 MHz (Z One Ultra, Zonare Mountain View, CA).

Per questa misurazione è stata utilizzata una finestra ecografica subxifoidea diaframmatico-epatica standard (fig. 2.2) in asse lungo.



Fig. 2.2 - Scansione subxifoidea diaframmatico epatica standard per la visualizzazione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro. Questa finestra ecografica permette un ottimo allineamento del flusso aortico con il campionatore del Doppler pulsato.

Con questa scansione è possibile visualizzare il tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOT), la valvola aortica e il tratto iniziale dell'aorta ben allineati nel centro della schermata ecografica. Mediante l'uso del Doppler pulsato è stato possibile ottenere un tracciato del flusso dell'LVOT durante tre cicli respiratori consecutivi (fig. 2.3). La valvola e l'anulus aortico sono stati utilizzati come punti di riferimento. I valori mediani su tre atti respiratori sono stati utilizzati nella seguente formula (Feissel et al., 2001) per il calcolo dell'indice ΔV_{peak} :

$$\Delta V_{peak}(\%) = \frac{V_{peak \max} - V_{peak \min}}{(V_{peak \max} + V_{peak \min}) \times 0.5} \times 100$$

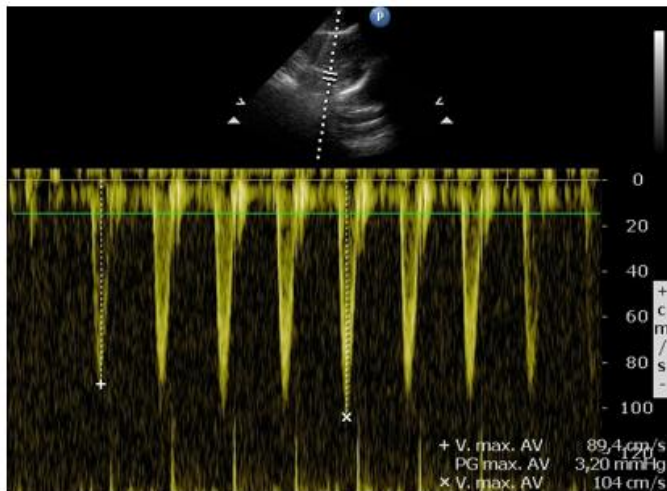


Fig. 2.3 - Misurazione del flusso aortico sul tracciato Doppler ottenuto dalla scansione subxifoidea diaframmatico- epatica. Vpeak min (a sinistra) e Vpeak max (a destra) sono stati misurati durante tre cicli respiratori consecutivi e i loro valori medi sono stati utilizzati per calcolare l'indice ΔV_{peak} .

Utilizzando lo stesso tracciato Doppler è stato misurato il VTI per ciascuna eiezione sistolica nell'arco di tre atti respiratori consecutivi e il valore medio registrato (fig. 2.4).

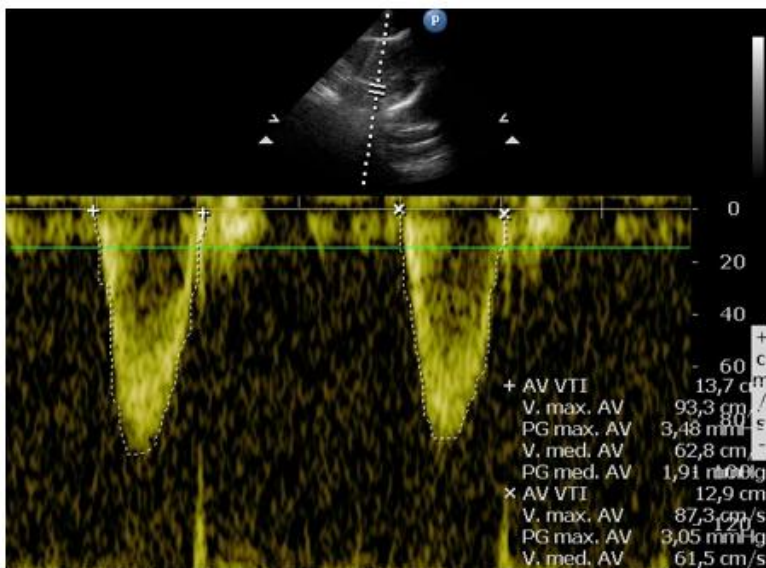


Fig. 2.4 - Esempio di misurazione del VTI sul tracciato doppler dell' LVOT. Il VTI è stato utilizzato come surrogato dello SV.

Successivamente è stata ottenuta una scansione della vena cava caudale mediante una sonda micro-convex (Z One Ultra., Zonare Mountain View, CA) posta a livello del 10°-12° spazio intercostale a 5-10 cm dalla colonna vertebrale (fig.2.5).



Fig. 2.5 – Posizionamento della sonda nel 11° spazio intercostale per la corretta scansione della vena cava caudale. L'animale è in decubito laterale sinistro. La testa è alla destra dell'immagine.

Questa scansione laterale in asse corto è stata utilizzata per ottenere un'immagine della porta hepatis con le sezioni trasverse dell'aorta, CVC e vena porta ben visibili e utilizzate come riferimento. In questa immagine la CVC risulta leggermente ellittica.

Il suo diametro più corto è stato misurato come descritto in un precedente studio di Meneghini et al. (2016). Sono stati registrati i cine-loop di tre cicli respiratori e il diametro massimo inspiratorio (CVCmax) e minimo espiratorio (CVCmin) (fig. 2.6). I valori mediani dei tre cicli respiratori sono stati utilizzati per il calcolo dell'indice di distensibilità della vena cava caudale (CVCDI) utilizzando la seguente formula (Feissel et al., 2004):

$$\text{CVCDI}(\%) = \frac{\text{CVCmax} - \text{CVCmin}}{(\text{CVCmax} + \text{CVCmin}) \times 0.5} \times 100$$

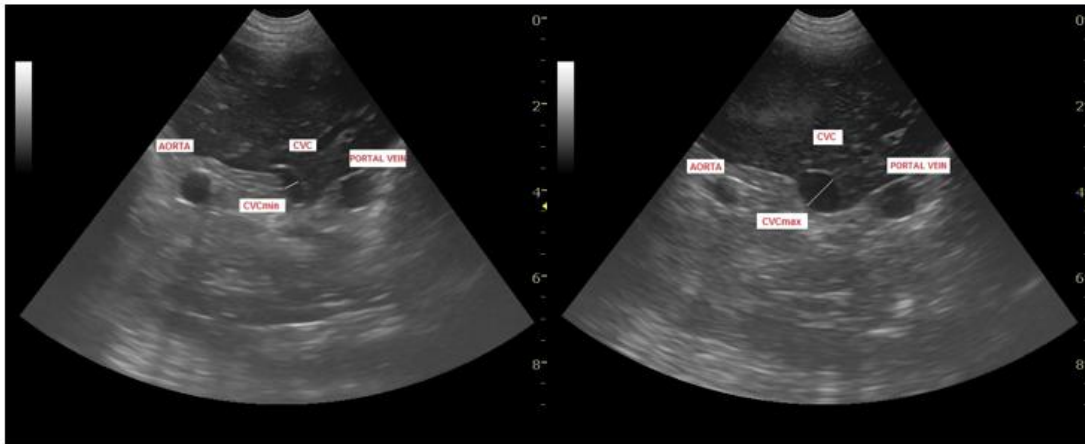


Fig. 2.6 – Scansione trasversa intercostale destra della porta hepatis che permette di visualizzare la vena cava caudale e misurarne le variazioni respiratorie. Il diametro minimo (CVCmin) e quello massimo (CVCmax) sono stati misurati durante tre cicli respiratori e i loro valori medi sono stati utilizzati per il calcolo dell'indice CVCDI.

A questo punto è stato effettuato un'espansione volêmica mediante un bolo di 5 mL/kg di Ringer lattato somministrato per via endovenosa in un minuto mediante siringhe da 50 mL caricate precedentemente.

Un minuto dopo il termine del bolo sono state ripetute le misurazioni per il calcolo dell'SPV e con le stesse scansioni precedentemente utilizzate sono stati registrati nuovamente cine-loop della CVC e del tracciato Doppler pulsato del flusso a livello dell'LVOT.

Questi video sono stati poi utilizzati per la misurazione del VTI (valore mediano su tre atti respiratori), dell'SPV, ΔV_{peak} e CVCDI dopo espansione volêmica.

I valori mediani del VTI pre e post bolo sono stati utilizzati per calcolare la sua variazione (Δ VTI) in ciascun soggetto, come surrogato della variazione dello SV, utilizzando la seguente formula:

$$\Delta\text{VTI}(\%) = \frac{\text{VTI}_{\text{post}} - \text{VTI}_{\text{pre}}}{\text{VTI}_{\text{pre}}} \times 100$$

Dove VTI_{pre} rappresenta il valore registrato prima dell'espansione volemica e VTI_{post} il valore misurato subito dopo l'espansione volemica.

I soggetti con Δ VTI uguale o superiore al 15% sono stati classificati come responder (R), mentre quelli con Δ VTI inferiore al 15% sono stati inseriti nel gruppo dei non-responder (NR).

Tutte le misurazioni (prima e dopo l'espansione volemica) sono state prese nell'arco di tre atti respiratori e i valori mediani registrati per il calcolo degli indici emodinamici.

La sincronizzazione delle misurazioni con le fasi inspiratoria e espiratoria è stata ottenuta mediante verifica del tracciato spirometrico e capnografico.

Dopo aver ottenuto tutte le misurazioni il cane veniva posizionato come richiesto per la procedura chirurgica programmata.

2.4 Analisi statistica

La distribuzione di ciascuna variabile è stata controllata graficamente (qq-plot) e con il test di Shapiro-Wilk. I dati che non erano distribuiti normalmente sono stati espressi come valore mediano e *range* interquartile (25° e 75° percentile). Il test esatto di Fisher (Fisher's exact test) è stato utilizzato per confrontare le variabili categoriche.

Assumendo che l'aumento del VTI uguale o superiore al 15% dopo espansione volemica era di rilevanza clinica, i cani con $\Delta\text{VTI} \geq 15\%$ sono stati inseriti nel gruppo dei responders (R) mentre quelli con $\Delta\text{VTI} < 15\%$ nel gruppo dei non-responders (NR).

L'analisi delle curve ROC (Receiver Operating Characteristic) per gli indici SPV, ΔVpeak e CVCDI calcolati prima dell'espansione volemica ha permesso di valutare la loro abilità nel predire la responsività ai fluidi.

Il test non parametrico U di Mann-Whitney (Mann-Whitney U test) è stato utilizzato per valutare l'effetto dell'espansione volemica sui parametri emodinamici tra i due gruppi R e NR. Per il confronto di HR e MAP all'interno di ciascun gruppo, prima e dopo espansione volemica, è stato utilizzato il test di Wilcoxon dei ranghi con segno (Wilcoxon signed rank test).

Tutte le misurazioni sono state eseguite dallo stesso operatore (Dott. Massimo Bucci).

La variabilità intra-osservatore e inter-osservatore, espressa come errore medio percentuale e deviazione standard, è stata testata tramite la ripetizione delle misurazioni (VTI, Vpeak e diametri della CVC) eseguite dallo stesso operatore e da un secondo operatore esperto (Prof. Carlo Guglielmini).

2.5 Risultati

Questo studio ha incluso 24 cani (14 femmine, 10 maschi) con un'età mediana di 27 (16-52) mesi e un peso mediano di 8.2 (7.5-12.6) kg. Tutti i soggetti sono stati ventilati meccanicamente a una pressione di plateau delle vie aeree di 10 cmH₂O e il TV mediano era di 14 (13.8-15.4) mL. Il Δ VTI è stato uguale o superiore al 15% in 9 cani (responder, R) e inferiore al 15% in 15 (non-responder, NR). Le caratteristiche iniziali dei cani non presentavano differenze significative (tab. 2.1).

Tab. 1 – Caratteristiche iniziali dei cani inclusi nello studio

	Totale	R	NR	P
Numero di cani	24	9	15	
Sesso (Maschi/Femmine)	10/14	4/5	6/9	0.280*
Age (mesi)	27(16-52)	26 (18-48)	30 (16-52)	0.627**
Peso (kg)	8,2(7,5-12,6)	9.2 (6.8-11.8)	7.8 (7.2-12.6)	0.572**
Tipo di chirurgia	Ovariectomia (10)	Ovariectomia (3)	Ovariectomia (7)	
	Ortopedia (TPLO) (9)	Ortopedia (TPLO) (4)	Ortopedia (TPLO) (5)	
	Cutanea (5)	Cutanea (2)	Cutanea (3)	
TV/kg (mL/kg)	14 (13-15)	13 (12-16)	14 (13-15)	0.912**
Frequenza respiratoria (r/min)	14 (12-14)	14 (12-14)	14 (12-14)	1**
Pressione di plateau (cmH ₂ O)	10	10	10	
I:E ratio	1:2	1:2	1:2	

*Fisher exact test. **Mann-Whitney U test. R, Responder; NR, Non-responder; TV, tidal volume; TPLO tibial plateau levelling osteotomy

Gli effetti dell'espansione volemica sui parametri emodinamici misurati sono riassunti nella tabella 2.

Tab. 2 - Parametri emodinamici nei responder e non-repsonder prima e dopo l'espansione volemica

	Before VE		<i>P</i> *	After VE		<i>P</i> *
	R	NR		R	NR	
Numero di cani	9	15		9	15	
HR (b/min)	91 (76-105)	78 (65-90)	0.089	81 (70-98)	75 (60-83)	0.473
SAP (mm Hg)	98 (96-101)	110 (94-112)	0.189	105 (101-108)	114 (102-118)	0.220
DAP (mm Hg)	58 (57-63)	54 (50-62)	0.262	61 (60-76)	55 (50-62)	0.083
MAP (mm Hg)	71 (70-72)	71 (68-79)	1	74 (74-77)	76 (70-79)	0.881
SPV (%)	6.9 (6.8-7.1)	5.2 (4.5-6.3)	0.0009	2.9 (2.2-3.4)	4.4 (3.8-5.6)	0.0031
ΔV_{peak} (%)	11 (10.7-12.2)	7.3 (6.3-8.9)	0.0003	6.8 (4-7.5)	7 (4.6-8.3)	0.929
CVCDI (%)	33 (30-38)	21 (19-30)	0.0271	25 (15-30)	19 (12-22)	0.220

HR, frequenza cardiaca; SAP, pressione arteriosa sistolica; DAP, pressione arteriosa diastolica; MAP, pressione arteriosa media; SPV, systolic pressure variation; ΔV_{peak} , aortic flow peak velocity variation. *Mann-Whitney U test.

Prima dell'espansione volemica HR, SAP e MAP non differivano tra i due gruppi R e NR. Tuttavia, prima dell'espansione volemica, i responder mostravano valori di SPV (fig. 2.7), ΔV_{peak} (fig. 2.8) e CVCDI (fig. 2.9) più elevati rispetto ai non-responder.

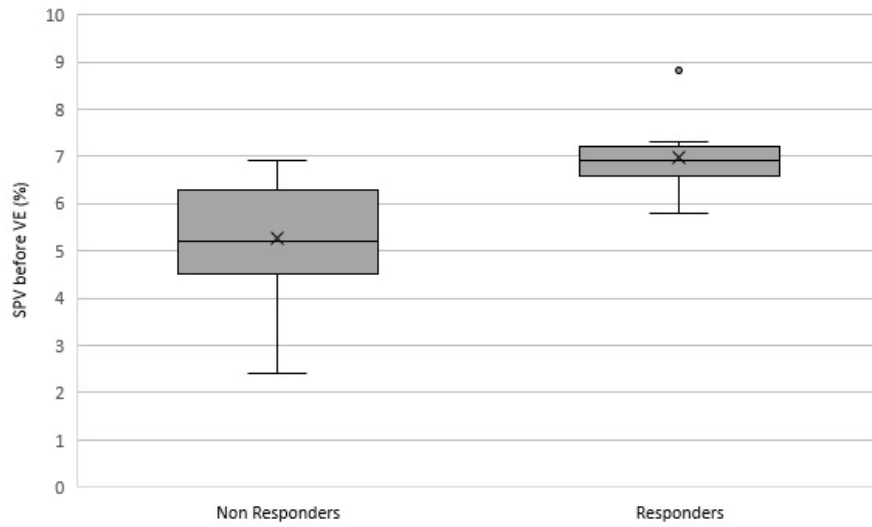


Fig.2.7 - Box-plot della systolic pressure variation (SPV) prima dell'espansione volêmica (VE). Il gruppo R presentava valori significativamente maggiori del gruppo NR ($P < 0.001$).

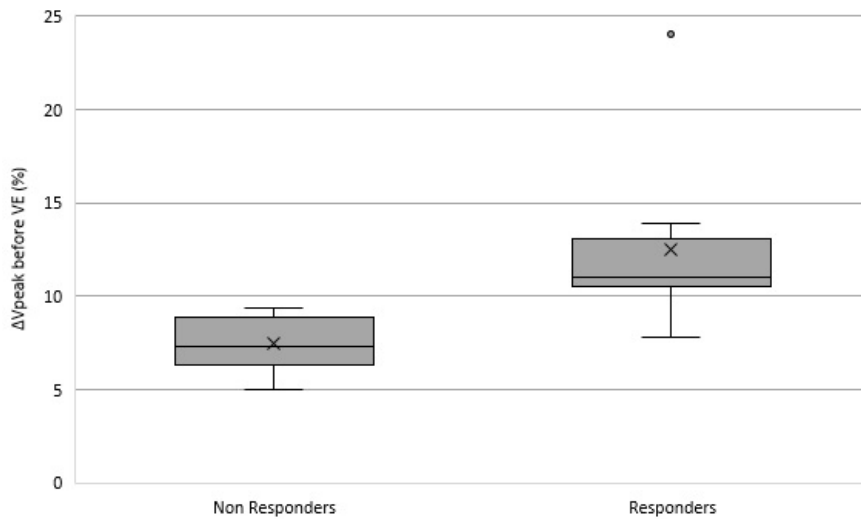


Fig. 2.8 - Box-plot della variazione della velocità di picco del flusso aortico (ΔV_{peak}) prima dell'espansione volêmica (VE). Il gruppo R ha valori più elevati del gruppo NR ($P < 0.001$).

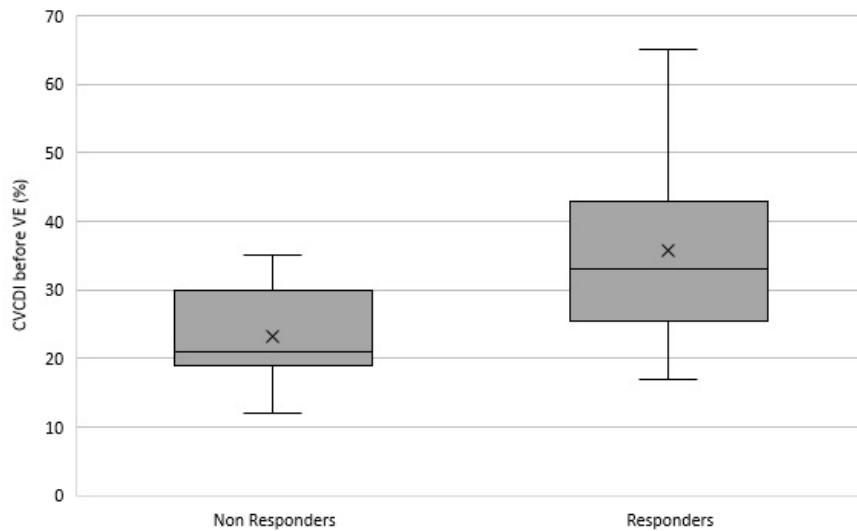


Fig. 2.9 - Box-plot dell'indice di distensibilità della vena cava caudale (CVCDI) misurato prima dell'espansione volemica (VE). Il gruppo R presenta valori percentuali maggiori del gruppo NR. ($P < 0.027$)

Il confronto tra i valori di HR e MAP, prima e dopo la VE, per ciascun gruppo ha evidenziato una diminuzione della prima e un aumento della seconda sia nel gruppo R che nel gruppo NR ($P = 0.004$ per HR nel gruppo R; $P = 0.009$ per HR nel gruppo NR; $P = 0.029$ per MAP nel gruppo R; $P = 0.008$ per MAP nel gruppo NR).

I valori di HR e MAP nei due gruppi N e NR non differivano prima della VE.

L'area sotto la curva ROC era di 0.91 (CI 0.73-0.99; P <0.001) per SPV, 0.95 (CI 0.77-1; P < 0.001) per ΔV_{peak} e 0.78 (CI 0.56-0.99; P = 0.015) per CVCDI (fig. 2.10). Il valore soglia dell'indice SPV, con migliore compromesso tra sensibilità e specificità, era di 6.7% (sensibilità 77.78%; specificità 93.33%). Per l'indice ΔV_{peak} il valore soglia discriminante era 9.4% (sensibilità 88.89%; specificità 100%) e per l'indice CVCDI di 24% (sensibilità 77.78%; specificità 73.33%).

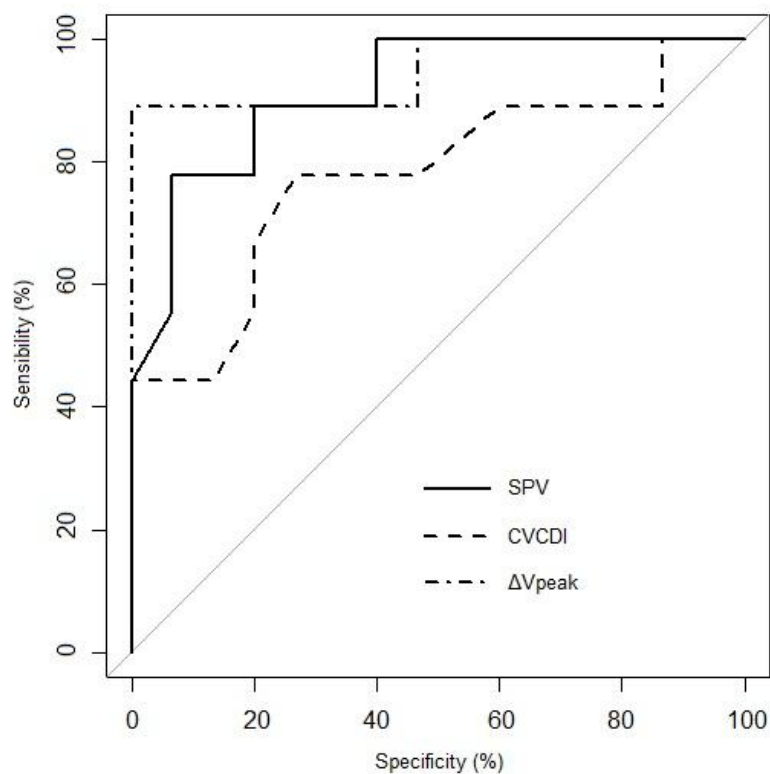


Fig. 2.10 - Le curve receiver operating characteristic (ROC) permettono di confrontare il potere di SPV, ΔV_{peak} e CVCDI di predire l'aumento dell'integrale velocità-tempo (VTI) in seguito a un'espansione volemica (VE) ottenuta mediante l'infusione di 5 ml/kg di Ringer lattato in un minuto. Maggiore è l'area sotto la curva (AUC) maggiore è il potere predittivo dell'indice considerato. AUC per ΔV_{peak} pari a 0.95 (CI 0.77-0.99; P < 0.001), per SPV pari a 0.91 (CI 0.733-0.99; P < 0.001) e per CVCDI pari a 0.78 (CI 0.56-0.92; P = 0.015).

La variabilità inter-osservatore (espressa come errore percentuale medio e deviazione standard) per i valori di VTI, Vpeak e il diametro della CVC era $3.8 \pm 3\%$, $3.5 \pm 3.2\%$ e $5.7 \pm 4.6\%$ rispettivamente. La variabilità intra-osservatore per i valori di VTI era $5.5 \pm 4\%$, per i valori di Vpeak $4.8 \pm 3.7\%$ e per quelli del diametro della CVC era $6 \pm 3.8\%$.

2.6 Discussione

Questo lavoro rappresenta il primo studio che ha dimostrato che gli indici dinamici di precarico ΔV_{peak} e CVCDI possono essere utilizzati come indici predittori della responsività ai fluidi in cani anestetizzati e ventilati meccanicamente.

I risultati di questo studio suggeriscono un possibile utilizzo clinico di questi indici dinamici. Cani che presentino valori di questi indici più elevati dei valori soglia calcolati hanno elevata probabilità di beneficiare di un aumento di SV in seguito a un adeguato bolo di fluidi. Viceversa quei cani con valori più bassi saranno soggetti non precarico-dipendenti e quindi non-responder. In questi soggetti un carico eccessivo di fluidi può aumentare l'edema tissutale senza dare incremento dello SV, riducendo la perfusione dei tessuti.

I valori soglia calcolati in questo studio per ΔV_{peak} , CVCDI e SPV presentano accettabili valori di specificità e sensibilità per predire la responsività ai fluidi. Tuttavia, nella pratica clinica, è possibile che un soggetto si trovi con valori di questi indici prossimi ai valori soglia, cioè nella cosiddetta "zona grigia". In questa zona la responsività a un carico di fluidi non sarà facilmente predittibile (Coste and Puchot, 2003; Via et al., 2016).

Anche nell'uomo questi tre indici dinamici possono essere utilizzati per valutare la responsività ai fluidi (Feissel et al., 2001, 2004; Barbier et al., 2004; Pereira de Souza Neto et al., 2011).

L'indice ΔV_{peak} è risultato essere il più performante dei tre studiati. Tale risultato può essere in parte spiegato dal fatto che questo indice è influenzato dalla compliance arteriosa come accade invece per altri indici (Durand et al., 2008). Tuttavia, non va dimenticato che il V_{peak} è una delle componenti principali del VTI, specie quando il tempo di eiezione sistolica è breve.

IL CVCDI ha fatto registrare la peggiore prestazione tra i tre indici, in termini di predizione della responsività ai fluidi. In effetti questo indice presenta maggiori variabili durante la sua misurazione che possono inficiarne il risultato. Ad esempio in alcuni soggetti, soprattutto quelli molto grandi o con torace profondo, può essere difficoltoso ottenere una buona immagine ecografica della CVC. Inoltre i movimenti respiratori possono interferire e creare errori nella misurazione del diametro della CVC.

Anche in questo studio l'SPV ha confermato di essere un ottimo predittore della responsività ai fluidi. In uno studio precedente Rabozzi and Franci (2014) avevano individuato un valore di SPV discriminante più basso (4.5% vs 6.7%). Questo è facilmente spiegabile per il fatto che nello studio precedente era stata utilizzata una pressione delle vie aeree di 8 cmH₂O. Con l'aumentare della pressione delle vie aeree aumenta l'impatto emodinamico della ventilazione

meccanica sul cuore e il ritorno venoso e quindi aumenta anche il valore discriminante dell'SPV (Michard, 2005; da Silva Ramos et al., 2011). Rispetto allo lavoro di Rabozzi e Franci (2014), in questo studio, per la prima volta in medicina veterinaria, è stato utilizzato il Δ VTI come surrogato della variazione di SV.

Anche se alcuni studi suggeriscono che nel paziente umano la PPV sia l'indice più accurato (Yang and Du, 2014), è estremamente raro che il medico veterinario abbia a disposizione un monitor che fornisca il valore di questo parametro in tempo reale e la sua misurazione manuale richiederebbe un numero di misurazioni doppio rispetto all'SPV.

In questo studio non abbiamo registrato differenze significative di HR e MAP tra responder e non-responder prima del bolo di fluidi. Questo ribadisce il fatto che, sebbene HR e MAP vadano ovviamente considerati nella gestione operatoria del paziente, questi parametri non sono ben correlati con il precarico cardiaco e quindi non possono essere utilizzati come indici di responsività ai fluidi e della volemia.

2.7 Conclusioni

I risultati ottenuti dimostrano che ΔV_{peak} e CVCDI possono efficacemente predire la risposta ai fluidi nel cane durante la ventilazione meccanica. Inoltre confermano che SPV è un valido indice predittivo della risposta ai fluidi.

Questo studio, primo nella specie canina, ha preso in esame soggetti sani. Sarà indispensabile produrre nuovi studi in cui siano presi in esame soggetti emodinamicamente più instabili (settici, cardiopatici) in cui individualizzare la fluidoterapia risulta ancora più importante.

Ulteriore oggetto di studio potrebbe essere l'uso combinato di questi parametri che potrebbe aumentare il potere predittivo della responsività ai fluidi rispetto al singolo indice (Pinsky, 2017).

Con questo studio abbiamo voluto dare un contributo alla ricerca nella direzione di rendere la fluidoterapia nel perioperatorio maggiormente orientata ai bisogni del singolo paziente. La misurazione di questi indici, sebbene presenti alcune limitazioni descritte, ha una curva di apprendimento relativamente rapida, una buona ripetibilità e può diventare un importante strumento nella pratica clinica di ogni anestesista.

Bibliografia

Achar, S.K., Sagar, M.S., Shetty, R., Samanth, J., Nayac, C., Madhu, V., Shetty, T., 2016. Respiratory variation in aortic flow peak velocity and inferior vena cava distensibility as indices of fluid responsiveness in anaesthetised and mechanically ventilated children. *Indian Journal of Anaesthesia* 60 (2):121-126

Baek, S.M., Makabali, G.G., Bryan-Brown, C.W., Kusek, J.M., Shoemaker, W.C., 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(3):304-15.

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

Benes, J., Giglio, M., Brienza, N., Michard, F., 2014. The effect of goal-directed fluid therapy based on dynamic parameters on post-surgical outcome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care* 18, 584-594

Berne, R.M., Levy, M.N., 1990. Hemodynamics. In: *Principles of physiology*. St. Luis: CV Mosby, 245-254.

Brandstrup, B., 2006. Fluid therapy for the surgical patient. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 20(2):265-83.

Brun, C., Zieleskiewicz, L., Textoris, J., Muller, L., Bellefleur, J.P., Antonini, F., Tourret, M., Ortega, D., Vellin, A., Lefrant, J.Y. et al., 2013. Prediction of fluid responsiveness in severe preeclamptic patients with oliguria. *Intensive Care Medicine* 39, 593-600.

Bundgaard-Nielsen, M., Secher, N.H., Kehlet, H., 2009. 'Liberal' vs. 'restrictive' perioperative fluid therapy--a critical assessment of the evidence. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 53(7):843-851.

Chappel, D., Hofmann-Kiefer, K., Conzen, P., Rehm, M., 2008. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 109:723-740

Coste, J., Pouchot, J., 2003. A grey zone for quantitative diagnostic and screening tests. *International Journal of Epidemiology* 32, 304-313

Coyle, J.P., Teplick, R.S., Long M.C., Davison, J.K., 1983. Respiratory variations in systemic arterial pressure as an indicator of volume status. *Anesthesiology* 59, A53

da Silva Ramos, F.J., de Oliveira, E.M., Park, M., Schettino, G.P., Azevedo, L.C., 2011. Heart-lung interactions with different ventilatory settings during acute lung injury and hypovolaemia: an experimental study. *British Journal of Anaesthesia* 106, 394-402.

Denault, A.Y., Gorcsan, J. 3rd., Pinsky, M.R., 2001. Dynamic effects of positive-pressure ventilation on canine left ventricular pressure-volume relations. *Journal of Applied Physiology* 91(1):298-308.

de Oliveira, O.H., Freitas, F.G., Ladeira, R.T., Fischer, C.H., Bafi, A.T., Azevedo, L.C., Machado, F.R., 2016. Comparison between respiratory changes in the inferior vena cava diameter and pulse pressure variation to predict fluid responsiveness in postoperative patients. *Journal of Critical Care* 34, 46-49.

Davis H., Jensen T., Johnson A., Knowles P., Meyer R., Rucinsky R., Shafford H., 2013. Fluid therapy guidelines for dogs and cats. *Journal of American Animal Hospital Association*, 149-159.

Desgranges, F.P., Desebbe, O., Pereira de Souza Neto, E., Raphael, D., Chassard, D., 2016. Respiratory variation in aortic blood flow peak velocity to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated children: a systematic review and meta-analysis. *Paediatric Anaesthesia* 26, 37-47.

Durand, P., Chevret, L., Essouri, S., Haas, V., Devictor, D., 2008. Respiratory variations in aortic blood flow predict fluid responsiveness in ventilated children. *Intensive Care Medicine* 34, 888-894.

Feissel, M., Michard, F., Mangin, I., Ruyet, O., Faller, J.P., Teboul, J.L., 2001. Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest* 119, 867-873.

Feissel, M., Michard, F., Faller, J.P., Teboul, J.L., 2004. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Medicine* 30, 1834-1837.

Gan, H., Cannesson, M., Chandler, J.R., Ansermino, J.M., 2013. Predicting fluid responsiveness in children: a systematic review. *Anesthesia and Analgesia* 117, 1380-1392.

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

Guyton, A.C., 1955. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiology Reviews* 35(1):123-129.

Guyton, A.C., Lindsey, A.W., Kaufmann, B.N., 1955. Effect of mean circulatory filling pressure and other peripheral circulatory factors on cardiac output. *American Journal of Physiology* 180(3):463–468.

Guyton, A.C., Lindsey, A.W., Abernathy, B., Richardson, T., 1957. Venous return at various right atrial pressures and the normal venous return curve. *American Journal of Physiology*. 189(3):609-15.

Holte, K., Kehlet, H., 2006. Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: a need for reassessment in fast-track surgery. *Journal of the American College of Surgeons* 202(6):971-89.

Hu, X., Weinbaum, S., 1999 A new view of Starling's hypothesis at the microstructural level. *Microvascular Research* 58(3):281-304.

Hughes, R.E., Magovern, G.J., 1959 The relationship between right atrial pressure and blood volume. *Archives of Surgery*; 79:238.

Hutchinson, K.M., Shaw, S.P., 2016. A review of central venous pressure and its reliability as a hemodynamic monitoring tool in veterinary medicine. *Topics in Companion Animal Medicine*; 31(3):109-121.

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, 266-274.

Levick, J.R., Michel, C.C., 2010. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovascular Research*. 87(2):198-210.

Lewis, J.F., Kuo, L.C., Nelson, J.G., Limacher, M.C., Quinones, M.A., 1984. Pulsed Doppler echocardiographic determination of stroke volume and cardiac output: clinical validation of two new methods using the apical window. *Circulation* 70, 425-431.

Luecke, T., Pelosi, P., 2005. Clinical review: positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Critical Care* 9, 607-621.

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

Marik, P.E., 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, P.E., Monnet, X., Teboul, J.L., 2011. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Annals of Intensive Care* 1:1.

Myburgh, J.A., Mythen, M.G., 2013. Resuscitation fluids. *The New England Journal of Medicine* 369:1243-125.

Meneghini, C., Rabozzi, R., Franci, P., 2016. Correlation of the ratio of caudal vena cava diameter and aorta diameter with systolic pressure variation in anesthetized dogs. *American Journal of Veterinary Research* 77, 137-143.

Michard, F., Teboul, J.L., 2002. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 121, 2000-2008.

Michard, F., 2005. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 103, 419-428; quiz 449-445.

Michard, F., Boussat, S., Chemla, D., Anguel, N., Mercat, A., Lecarpentier, Y., Richard, C., Pinsky, M.R., Teboul, J.L., 2000. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 162(1):134-8

Muir, W.W., Ueyama, Y., Noel-Morgan, J., Kilborne, A., Page, J., 2017. A Systematic Review of the Quality of IV Fluid Therapy in Veterinary Medicine. *Frontiers in Veterinary Science* (4),127.

Nguyen, H.B., Losey, T., Rasmussen, J., Oliver, R., Guptill, M., Wittlake, W.A., Corbett, S.W., 2006. Interrater reliability of cardiac output measurements by transcutaneous Doppler ultrasound: implications for noninvasive hemodynamic monitoring in the ED. *The American Journal of Emergency Medicine* 24, 828-835.

Nichols, W.W., O'Rourke, M.F., 1990. Vascular impedance. In: *Blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles*. Philadelphia: Lea and Febiger 283-329.

Pereira de Souza Neto, E., Grousseau, S., Duffo, F., Ducreux, C., Joly, H., Convert, J., Mottolese, C., Dailley, F., Cannesson, M., 2011. Predicting fluid responsiveness in mechanically ventilated children under general anaesthesia using dynamic parameters and transthoracic echocardiography. *British Journal of Anaesthesia* 106, 856-864.

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

Pinsky, M.R., 1984. Instantaneous venous return curves in an intact canine preparation. *Journal of Applied Physiology* 56(3):765-71.

Pinsky, M.R., 1997. The hemodynamic consequences of mechanical ventilation: an evolving story. *Intensive Care Medicine* 23, 493-503.

Pinsky, M.R., 2002. Functional hemodynamic monitoring. *Intensive Care Medicine* 20:386-388.

Pinsky, M.R., 2014. Functional haemodynamic monitoring. *Current Opinion in Critical Care* 20(3):288-93.

Pinsky, M.R., 2015. Understanding preload reserve using functional hemodynamic monitoring. *Intensive Care Medicine* 41:1480–1482

Pinsky, M.R., 2017. Combining functional hemodynamic measures to increase precision in defining volume responsiveness. *Critical Care Medicine* 45(3):558-559.

Rabozzi, R., Franci, P., 2014. Use of systolic pressure variation to predict the cardiovascular response to mini-fluid challenge in anaesthetised dogs. *The Veterinary Journal* 202, 367-37.

Rahbari, N.N., Zimmermann, J.B., Schmidt, T., Koch, M., Weigand, M.A., Weitz, J., 2009. Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery. *British Journal of Surgery* 96(4), 331-341.

Rothe, C., 1983. Venous system: physiology of the capacitance vessels. In: Handbook of Physiology; American Physiological Society, Bethesda 357-352.

Sellgren, J., Ejnell, H., Elam, M., Pontén, J., Wallin, B.G., 1994. Sympathetic musculeneve activity, peripheral blood flows, and baroreceptor reflexes in humans during propofol anesthesia and surgery. *Anesthesiology* 80(3):534-44.

Starling, E.H., 1896. On the absorption of fluids from the connective tissue space. *The Journal of physiology* 19, 312-326-

Starling, E. H., 1918. The Linacre lecture on the law of the heart. Longmans, Green & Company.

Stephenson, R.B., 2005. Cuore come pompa. In: *Manuale di fisiologia veterinaria*. Antonio Delfino editore – Roma. 155-160.

Stephenson, R.B., 2005. Visione d'insieme dell'attività cardiovascolare. In: *Manuale di fisiologia veterinaria*. Antonio Delfino editore – Roma. 110-122.

Stewart, R.M., Park, P.K., Hunt, J.P., McIntyre, R.C. Jr, McCarthy, J., Zarzabal, L.A., Michalek, J.E., 2009. Less is more: improved outcomes in surgical patients with conservative fluid administration and central venous catheter monitoring. *Journal of American College Surgeons* 208(5), 725-735

Vallet, B., Blanloeil, Y., Cholley, B., Orliaguet, G., Pierre, S., Tavernier, B., 2013. Guidelines for perioperative haemodynamic optimization. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 32, 151-158.

Via, G., Tavazzi, G., Price, S., 2016. Ten situations where inferior vena cava ultrasound may fail to accurately predict fluid responsiveness: a physiologically based point of view. *Intensive Care Medicine* 42(7):1164-7.

Wiedemann H.P., Wheeler A.P., Bernard G.R., Thompson B.T., Hayden D., deBoisblanc B., Connors A.F. Jr, Hite R.D., Harabin A.L., 2006. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *New England Journal of Medicine* 354(24), 2567-75.

Wilms H., Mittal A., Haydock M.D., van den Heever M., Devaud M., Windsor J.A., 2014. A systematic review of goal directed fluid therapy: rating of evidence for goals and monitoring methods. *Journal of Critical Care* 29(2), 204-209.

Yang, X., Du, B., 2014. Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 18, 650-663.

Ringraziamenti

Voglio ringraziare il dott. Paolo Franci per l'indispensabile sostegno profuso durante tutto il dottorato.

Un ringraziamento al dott. Roberto Rabozzi e al prof. Carlo Guglielmini per la loro preziosa collaborazione.