

Approccio all'ipotensione perioperatoria nel cane



L'ipotensione nel periodo perioperatorio è una delle più comuni complicazioni nell'anestesia del cane ed è frequentemente associata a significativa morbilità e mortalità nel periodo postoperatorio.

Esistono numerose definizioni d'ipotensione intraoperatoria nell'uomo e nel cane ed al momento differenti definizioni sono applicate in ambito clinico.

La frequenza di ipotensione riportata in anestesia dipende dal tipo di tecnica anestetica usata, dalle variabili legate allo stato di salute del paziente e, non ultimo, dalla definizione d'ipotensione usata.

Una buona gestione clinica prevede un corretto e rapido riconoscimento della causa alla base dell'instabilità emodinamica osservata ed un efficace approccio alle opzioni terapeutiche.

Il miglioramento della gestione dell'ipotensione perioperatoria è sicuramente una delle chiavi per aumentare la sicurezza delle nostre anestesie.



Roberto Rabozzi^{a,*}
Med Vet



Stefano Oricco^b
Med Vet

La misurazione della pressione arteriosa (PA), e il suo primo utilizzo in anestesia generale, risale ai primi anni del novecento (Cushing 1901). Questo monitoraggio è attualmente incluso sia tra gli standard minimi di sicurezza, sia nelle linee guida delle associazioni di anestesia umana (American Society of Anesthesiologists - ASA), che in quelle veterinarie (American College of Veterinary Anesthesia and Analgesia - ACVA; Association of Veterinary Anaesthetist - AVA).

La diminuzione, oltre i valori di normalità, della pressione arteriosa (ipotensione) è una delle più comuni complicazioni nell'anestesia del cane¹ e il corretto riconoscimento e trattamento è una delle chiavi per la sicurezza delle nostre anestesie.

FISIOLOGIA CARDIOVASCOLARE: ONDA PRESSORIA E SUE COMPONENTI

(Figura 1)

^a CVRS - Policlinico Veterinario Roma Sud - Roma

^b CVI - Centro Veterinario Imperiese - Imperia
stefano.oricco@gmail.com

*Corresponding Author (rob.rabozzi@gmail.com)

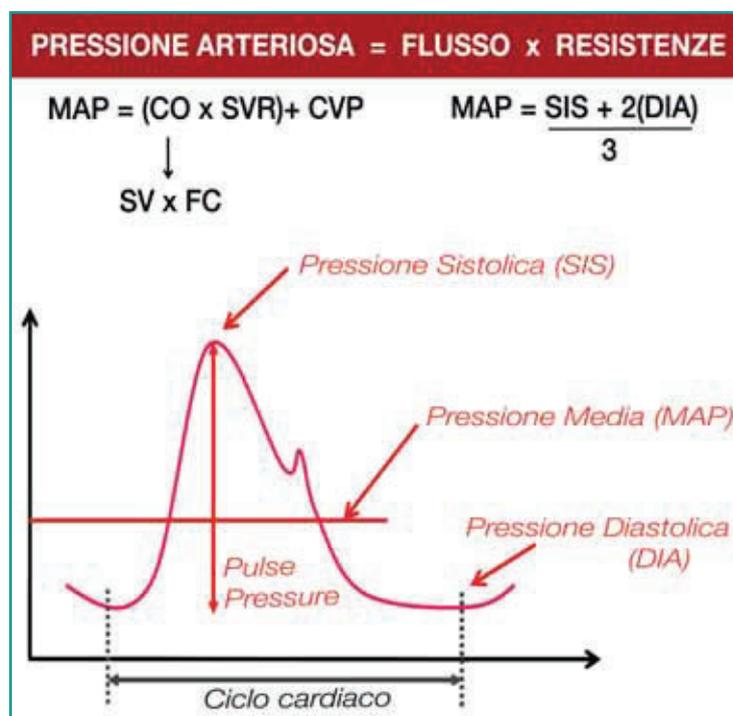


Figura 1 - Principali determinanti della pressione arteriosa e dell'onda pressoria. CO = Portata Cardiaca. SVR = Resistenze Vascolari Sistemiche. SV = Gittata Sistolica. FC = Frequenza Cardiaca. Pulse Pressure = Differenziale sisto-diastolico.

Ricevuto: 07/01/2019 - Accettato: 26/01/2019

DEFINIZIONE DI IPOTENSIONE

Esistono numerose definizioni d'ipotensione intraoperatoria. In una revisione della letteratura medica umana, ne sono state descritte addirittura più di 100,² e al momento, nessuna di queste è stata adottata ufficialmente dal mondo scientifico. A giudizio di chi scrive, la migliore definizione d'ipotensione è quella che la inquadra come una condizione nella quale la perfusione e quindi la cessione di ossigeno ai tessuti, è limitata da una pressione trasmurale all'interno dei vasi arteriosi, al di sotto del valore necessario a soddisfare le richieste metaboliche regionali. Le principali variabili prese in esame in modo singolo o associato per definire l'evento ipotensivo nell'uomo, sono:²

- **Decremento del valore assoluto** della pressione arteriosa sistolica (SIS) e/o della pressione arteriosa media (MAP). Il range dei valori soglia considerati critici della SIS è 80-100 mmHg, mentre il range dei valori riportati per la MAP è 50-70 mmHg. Raramente viene presa in considerazione la misura della pressione diastolica (DIA).
- **Decremento del valore relativo** alla misura preoperatoria (SIS e MAP) del paziente sveglio. Il decremento rispetto al valore preanestesia della soglia descritto varia dal 25 al 40% per la SIS, e dal 10 al 30% per la MAP.
- **Durata dell'evento ipotensivo.** La diminuzione della pressione arteriosa è descritta come qualsiasi valore istantaneo inferiore alla soglia critica scelta, oppure per durata variabile da 1 a 5 minuti.

La definizione di ipotensione sia in medicina umana che in medicina veterinaria differisce a seconda dell'autore citato. Il decremento assoluto o relativo della pressione e la durata dell'evento sono le principali variabili da considerare.

In medicina veterinaria i valori soglia più frequentemente riportati sono la SIS < 80 e MAP < 60 mmHg.^{3,4} Questi valori non sono il risultato di trial clinici ma frutto di opinioni di esperti. In una recente inchiesta tra diplomati di anestesia (ECCVA ed ACVA) sulla definizione d'ipotensione nel cane in anestesia, il risultato medio (deviazione standard) per la definizione d'ipotensione è stato di 87 (8) mmHg per la SIS e 62 (4) mmHg per la MAP.⁵ Nel paziente sveglio l'ipotensione è invece generalmente considerata come il valore di SIS < 120 mmHg e MAP < a 80 mmHg.⁶

L'IPOTENSIONE QUALE FATTORE DI RISCHIO DI MORBILTÀ E MORTALITÀ POST-OPERATORIA

La pressione arteriosa al di sotto del valore ottimale è un fattore di rischio di maggiori complicazioni sia a bre-

ve termine (periodo postoperatorio)⁷, che a più lungo termine (> 1 anno).⁸ Nell'uomo, le complicazioni post-operatorie maggiormente frequenti sono l'infarto miocardico ed il decesso, seguite dal danno renale acuto (AKI).⁹ Il rischio è funzione della durata dell'evento ipotensivo e della gravità dello stesso. Ad esempio, serve un periodo di tempo non inferiore a 13 minuti al di sotto del valore soglia di 65 mmHg (MAP) per aumentare il rischio sia di AKI che di problemi cardiaci postoperatori, mentre basta anche solo 1 minuto al di sotto di 50 mmHg (MAP) per aumentare il rischio di complicanze postoperatorie.

Non esistono lavori che abbiano investigato questa associazione di rischio anche in medicina veterinaria.

La pericolosità dell'evento ipotensivo è testimoniata dalla maggiore frequenza di mortalità e complicanze post-operatorie dei soggetti ipotensi. La frequenza di ipotensione può essere considerata elevata e deve essere ritenuta un evento atteso in anestesia.

INCIDENZA DI IPOTENSIONE/ IPOPERFUSIONE NELLE PRINCIPALI TECNICHE DI ANESTESIA E FATTORI DI RISCHIO PREOPERATORI

La frequenza di ipotensione riportata in anestesia dipende, dal tipo di tecnica anestetica usata, dalle variabili legate allo stato di salute del paziente e, non ultimo, dalla definizione d'ipotensione usata. Nell'uomo, usando il valore limite di 80 mmHg per la sistolica, la frequenza di ipotensione in anestesia generale, riportata su una corte di 15.509 pazienti è stata del 41%.² In una recente ed ampia analisi retrospettiva effettuata su 1281 cani in anestesia generale, l'incidenza di ipotensione, usando medesimi parametri per la definizione di evento ipotensivo, è risultata del 38%.¹⁰

In medicina umana, il rischio atteso d'ipotensione intraoperatoria è predetto da alcune variabili indipendenti come la PA preoperatoria, il peso, l'età, la classificazione ASA, la tipologia di presentazione del paziente (emergenza/urgenza),¹¹ mentre in medicina veterinaria non esistono simili valutazioni del rischio atteso.

FISIOLOGIA, MECCANISMI DI COMPENSO, ED AUTOREGOLAZIONE IN ANESTESIA

La regolazione a breve termine della PA è controllata dal sistema nervoso attraverso tre meccanismi: i barocettori, i chemocettori ed il riflesso ischemico centrale.

I principali meccanismi di compenso deputati al controllo della pressione arteriosa a breve termine sono: i barocettori, i chemocettori ed il riflesso ischemico centrale. Meccanismi neurovegetativi a medio termine sono il sistema renina-angiotensina ed il sistema delle bradichine-chinine.

87 mmHg per la filtrazione glomerulare (GFR).¹² Ciò si traduce nel poter considerare la GFR diminuita per valori di MAP inferiori a 80 mmHg e praticamente azzerata per valori di MAP inferiori a 40

Il sistema dei barocettori rappresenta un sistema efficace di regolazione della PA e viene modulato dai farmaci anestetici. La forza idrostatica trasmurale, nelle arterie e nelle vene, è captata rispettivamente dai barocettori carotidi ed aortici (recettori ad alta pressione), e dai recettori volumetrici nell'atrio destro (recettori a bassa pressione). Queste afferenze raggiungono successivamente i centri di risposta integrata situati nel tronco cerebrale. Maggiore è la forza trasmurale presente nel vaso e maggiore è la frequenza di scarica dei recettori. In corso d'ipotensione arteriosa, vi è una diminuzione della loro frequenza di scarica con conseguente riduzione dell'attività vagale ed aumento del tono simpatico (tachicardia e vasocostrizione compensatoria). Nel caso di aumento della PA si determina invece una riduzione del tono simpatico ed un aumento relativo del tono parasimpatico con vasodilatazione e bradicardia riflessa. In corso di anestesia, il grado di risposta del sistema barocettoriale viene ridotto in misura variabile a seconda del farmaco anestetico usato e del livello di profondità dell'anestesia. I chemocettori intervengono aumentando il tono simpatico a fronte di un abbassamento della tensione di ossigeno e, in misura minore, per l'aumento della PaCO₂, nel sangue che perfonde i glomi aortici e carotidi. La risposta si manifesta con aumento delle resistenze periferiche (SVR), aumento della frequenza cardiaca e della ventilazione.

La risposta ischemica del sistema nervoso centrale (SNC) è un riflesso simpatico di protezione tardiva che viene attivato solo in caso di gravissime riduzioni della pressione di perfusione cerebrale, ed in caso di ischemia della zona del bulbo.

Il sistema di regolazione renale dell'apparato iuxtaglomerulare agisce invece nella regolazione pressoria di medio termine tramite la modulazione del sistema renina-angiotensina (vasocostrizione) e del sistema delle bradichinine-chinine (vasodilatazione).

Esiste inoltre un sistema di regolazione e di autocontrollo del flusso regionale, in distretti particolarmente delicati (cuore, cervello, rene) e finalizzato a mantenere costante il flusso d'organo durante le variazioni della PA. Nel meccanismo di autoregolazione, il vaso si dilata/costringe al variare della pressione mantenendo costante il flusso. Nel cane sano, il valore medio del limite inferiore della MAP per l'autoregolazione del flusso renale (RBF), è di 65 mmHg, ma con un ampio range di variazione interindividuale (61-71 mmHg), e 80 mmHg con range 71-

mmHg.¹² Oltre a questa notevole variabilità interindividuale, altre condizioni quali: l'effetto dei farmaci anestetici, l'uso di vasoattivi, la liberazione di catecolamine endogene, o le alterate condizioni d'organo, possono aumentare la variabilità nei valori di autoregolazione renale.

STRUMENTI DI MISURA DELLA PRESSIONE ARTERIOSA IN ANESTESIA

Un sistema di misura, per essere considerato utile da un punto di vista clinico (validazione misura), deve presentare un errore di precisione (eccessiva varianza/deviazione standard della misura rispetto alla media campionaria di riferimento) ed un errore di accuratezza (eccessiva differenza tra valore medio campionario e valore vero di riferimento) che non si discostino in modo significativo dal corretto valore. I metodi di misura oscillometrici, largamente utilizzati in veterinaria, hanno frequentemente fallito la loro validazione, in accordo alle linee guida dell'American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM),^{6,13} sia nel soggetto in anestesia che nel paziente critico.^{14,15} La valutazione con metodica Doppler della

I metodi non invasivi offrono minore accuratezza e praticità in anestesia rispetto alla misura continua della pressione con metodi invasivi (pressione arteriosa diretta).

PA, pur disponendo, potenzialmente, di una migliore precisione nella determinazione della PA sistolica rispetto i metodi oscillometrici, presenta delle chiare limitazioni pratiche nella rilevazione continuativa della PA in anestesia. La misura della PA con metodo invasivo diretto è considerata attualmente il metodo di riferimento ed è un ottimo strumento a disposizione dell'anestesista per prendere decisioni terapeutiche nel trattamento dell'ipotensione. La principale limitazione del metodo diretto viene posta nell'affidabilità della misura della pressione sistolica ove presenti fenomeni di risonanza nella linea di rilevamento.

INDIVIDUALIZZAZIONE DELLA SOGLIA CRITICA PRESSORIA IN ANESTESIA

L'individualizzazione del target pressorio ottimale, in base alle diverse condizioni organiche e procedurali del

paziente, è dimostrato essere nell'uomo un importante fattore di protezione nei confronti della disfunzione multiorgano dell'insufficienza renale acuta postoperatoria.¹⁶

Seguendo il concetto espresso da Brady et al. "one size does not fit all!", non può essere adottato un unico valore soglia di sicurezza per tutti i pazienti,⁸ ma risulta necessario pensare a valori diversi in base alle caratteristiche del soggetto in trattamento.

• **Paziente in accrescimento**

Il soggetto in accrescimento presenta un sistema cardiocircolatorio caratterizzato da un tipico funzionamento "low-resistance-high-flow circuit", ovvero caratterizzato da una elevata portata cardiaca con basse resistenze periferiche e alte pressioni di ritorno venoso. L'elevata portata cardiaca è ottenuta grazie ad una frequenza cardiaca particolarmente alta che permette sia di mantenere un alto delivery di ossigeno, sia di avere una pressione di perfusione sufficiente a dispetto di resistenze vascolari estremamente basse. Nella tabella elaborata dal lavoro di Magrini¹⁷ (Tabella 1) si possono osservare i valori di PA normali nel cane in accrescimento non sottoposto ad anestesia.

Per i pazienti da 1 a 3 mesi, un valore minimo accettabile di MAP durante l'anestesia potrebbe posizionarsi intorno a 45-50 mmHg. Dai 4 agli 8 mesi potremmo invece considerare accettabile una MAP non inferiore a 50-60 mmHg.

• **Paziente Iperteso Cronico con o senza malattia renale cronica**

L'ipertensione cronica può causare una alterata efficienza del meccanismo di autoregolazione, non solo a carico del rene, ma anche di altri organi target come ad esempio il SNC. Esistono grosse variazioni interindividuali

di autoregolazione in funzione dell'avanzamento della malattia d'organo.¹⁶ In questi pazienti può risultare utile usare il decremento del valore operatorio per la definizione dell'evento ipotensivo.

Un decremento superiore al 30% del valore basale (preanestesia) della SIS o della MAP, può essere considerato come potenziale evento ipotensivo pericoloso per la corretta perfusione d'organo e bisognoso di intervento terapeutico.

• **Paziente con patologia neurologica centrale, trauma cranico (TBI) o chirurgia intracranica**

Anche la circolazione cerebrale come quella renale è dotata di un sistema di autoregolazione capace di mantenere costante il flusso cerebrale (CBF) a fronte d'incrementi o diminuzioni della pressione arteriosa sistemica attraverso il controllo delle resistenze vascolari regionali.

Nei casi patologici in cui vi sia un aumento della pressione intracranica (ICP), il target della MAP, per garantire una buona pressione di perfusione cerebrale (CPP), dovrebbe essere calcolato tenendo in considerazione la formula: CPP=MAP-ICP. A differenza dell'uomo in cui la ICP viene frequentemente misurata con metodi diretti, ed in cui la MAP viene modulata per mantenere una CPP di almeno 70 mmHg,¹⁸ nel cane la mancanza della misura abituale della ICP rende invece più difficile la scelta dell'ideale valore di MAP. In medicina veterinaria, durante l'anestesia di soggetti con sospetto/conclamato aumento della pressione intracranica, la MAP desiderata può variare a seconda della gravità dell'aumento dell'ICP e posizionarsi nella maggior parte dei casi intorno ad un valore prossimo agli 80-90 mmHg.

• **Paziente cardiopatico con ipertrofia concentrica**

Per garantire una buona perfusione miocardica grande attenzione deve essere posta non solo alla pressione media ma anche alla pressione diastolica. Durante il ciclo cardiaco, infatti, gran parte della perfusione del miocardio del ventricolo di sinistra avviene durante la fase diastolica, e vi è la necessità di controllare ed evitare la tachicardia, per ottenere tempi diastolici più elevati ed una migliore perfusione miocardica.¹⁹

Nel cane, sano e cosciente, il sistema di autoregolazione coronarico non riesce a mantenere un adeguato flusso sub-endocardico quando la pressione coronarica nella fase diastolica (approssimabile alla pressione diastolica sistemica) risulta inferiore a 38 mmHg, mentre l'autoregolazione del flusso sub-epicardico è mantenuto solo per pressioni diastoliche superiori a 28 mmHg.²⁰ Nel soggetto in anestesia tali valori possono modificarsi in base alla vasodilatazione coronarica ed al tipo di farmaci anestetici usati. Un cuore ipertrofico con aumento del-

Tabella 1 - Valori della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca durante il periodo di crescita. Dati estratti da F. Magrini¹⁷

ETÀ Settimane (Mesi)	MAP (mmHg)	Frequenza cardiaca (bpm)
4 (1)	49	173
8 (2)	55	150
12 (3)	62	130
16 (4)	74	120
20 (5)	75	110
24 (6)	83	95
28 (7)	92	85
36 (8)	94	71

la massa cardiaca secondaria ad una stenosi valvolare o ad una patologia muscolare genetica ha una densità di capillari per unità di

tessuto inferiore al normale ed è maggiormente esposto al rischio di ischemia miocardica e di alterazioni zonali della perfusione.^{21,22} I cani ipertrofici (soprattutto per i settori di sinistra), in condizioni di aumento del lavoro cardiaco e/o abbassamento della pressione di perfusione coronarica, possono incorrere in un alterato rapporto tra flusso endocardico ed epicardico (endocardial/epicardial ratio) con relativa ischemia sub-endocardica.²³

Mantenere una corretta pressione arteriosa sistemica perioperatoria, soprattutto nel paziente ipertrofico, permette una corretta perfusione coronarica, garantisce un buon funzionamento del sistema di autoregolazione miogeno, una buona distribuzione del flusso regionale (endocardico ed epicardico) e quindi la diminuzione anche del rischio aritmico secondario all'ischemia.

Il valore della soglia critica nei soggetti ipertrofici potrebbe posizionarsi intorno ai 70-80 mmHg di MAP e di almeno 50 mmHg per la diastolica.

- **Paziente con aumento delle pressioni venose nel comparto addominale in presenza/assenza di cardiopatia destra**

La GFR dipende direttamente dalla RPP (Renal Perfusion Pressure), ed è inversamente proporzionale al valore della pressione venosa centrale (CVP) e della pressione intraddominale (IAP).²⁴ L'aumento delle pressioni venose renali conseguenti ad un aumento delle pressioni di riempimento del ventricolo destro (cardiopatia destra) o per aumento della pressione venosa addominale (sindrome compartimentale), possono esitare in una diminuzione del flusso renale ed una diminuzione della produzione urinaria.²⁵ Pazienti con pressioni intraddominali (IAP) superiori ai 30-40 cmH₂O, secondarie, ad esempio, a patologie o chirurgie addominali, possono sviluppare significativo decremento della produzione urinaria fino ad arrivare all'anuria.²⁶

Nelle condizioni di aumento della CVP e della pressione venosa renale, si assiste inoltre ad un meccanismo di attivazione neurovegetativo con increzione della renina plasmatica, aumento dell'aldosterone ed infine aumento della proteinuria.²⁵

Il calcolo della effettiva pressione di perfusione renale, secondo la formula $RPP = MAP - (2 \times IAP - CVP)$ è dimostrato essere nell'uomo il miglior parametro predittivo di AKI nel paziente cardiopatico²⁴ ed il valore target della MAP in anestesia dovrebbe essere modulato in base alla gravità di questi 2 fattori di rischio.

Non esistono soglie di sicurezza in anestesia generale valide in tutte le tipologie di pazienti e la pressione deve essere individualizzata al fine di garantire la migliore perfusione.

- **Paziente Settico**

Negli stati di shock settico è descritto, sia nell'uomo che in vari modelli animali, un potenziale disturbo dei me-

canismi di autoregolazione renale, a causa sia di alterazioni del microcircolo che della reattività vasale.²⁷ Anche se l'argomento è molto dibattuto, un valore di MAP tra 70 e 80 mmHg, in un paziente con precarico ottimizzato, sembra poter rappresentare un fattore di protezione renale nel paziente settico.²⁸

DIFFERENTE EFFETTO DEI FARMACI ANESTETICI E DELLA TECNICA DI SOMMNISTRAZIONE

Molti dei farmaci usati in anestesia generale (es: Alogenati, Propofol) possono causare in misura dose-dipendente vasodilatazione, alterare la sensibilità barocettoriale²⁹ e diminuire la risposta compensatoria cronotropa e vasocostrittiva.³⁰

Ogni farmaco possiede un diverso effetto sulle resistenze vascolari ed il rischio ipotensivo può variare da farmaco a farmaco, con differenze anche significative tra alogenati (Isoflurano, Sevoflurano, Desflurano) e farmaci iniettabili (Propofol, Ketamina). Un lavoro retrospettivo in cani in anestesia generale con Isoflurano a una concentrazione espirata di 1,2%, e concomitante infusione di Fentanyl, ha registrato una frequenza di ipotensione (MAP < 60 mmHg per tempo maggiore di 5 min.) fino al 65,3%.³¹

In questo stesso lavoro la frequenza d'ipotensione osservata nel gruppo che riceveva Propofol a concentrazione plasmatica (Target Controlled Infusion) tra 4 e 5 mcg/ml insieme ad infusione di Fentanyl, era del 27,6% (significativamente inferiore $p < 0,001$).

In corso di anestesia combinata generale/spinale sia prima che dopo l'esecuzione dell'anestesia spinale sono stati descritti valori di pressione inferiori ($p < 0,05$) e maggiori interventi di ottimizzazione emodinamica nel gruppo Isoflurano rispetto al Propofol.³² Esistono inoltre evidenze che l'uso di farmaci come la Ketamina, possa avere un effetto di modulazione, sia della frequenza e portata cardiaca, sia delle resistenze periferiche, con effetti positivi sulla pressione arteriosa.³³

In corso di anestesia combinata generale/spinale nel cane la frequenza di ipotensione descritta nel cane (29-31%)^{34,35} non sembra diversa da quella descritta per l'anestesia generale.

Non solo la tipologia di farmaco anestetico o tecnica di anestesia può influenzare la pressione arteriosa ma anche la modalità di somministrazione. Nel cane, gran parte degli effetti ipotensivi in fase d'induzione con il Propofol dipendono dal rapido aumento della concentra-

zione plasmatica.³⁶ Durante l'induzione dell'anestesia generale con Propofol, rallentando la velocità di infusione del farmaco fino a 40-50 mg kg⁻¹ h⁻¹, si può ottenere un minore picco di concentrazione plasmatica e conseguenti minori effetti emodinamici.³⁷

CONOSCERE PER TRATTARE: DIAGNOSI Eziologica DELL'IPOTENSIONE INTRAOPERATORIA (Tabella 2)

L'eziologia dell'ipotensione perioperatoria è principalmente favorita da:

- Fattori legati alla tecnica (effetto dei farmaci/tecniche di anestesia)
- Fattori legati al paziente

RICONOSCIMENTO RAPIDO DEI PRINCIPALI FATTORI DETERMINANTI L'IPOTENSIONE NEL PERIODO PERIOPERATORIO

Evitare l'ipovolemia attraverso l'ottimizzazione perioperatoria del precarico, è uno dei fattori più importan-

ti per ottenere stabilità emodinamica e diminuire il rischio di ipotensione durante e dopo l'anestesia generale.

L'esame fisico del paziente e il monitoraggio clinico dei parametri emodinamici nel paziente sveglio possono risultare insufficienti per la corretta stima del precarico durante la visita preanestesia.³⁸ Anche un parametro invasivo come la misura della pressione venosa centrale (CVP) non risulta in realtà utile per la scelta della quantità di fluido-terapia da somministrare al paziente.^{39,40} Numerosi studi nell'uomo hanno inoltre dimostrato che i protocolli standard in fluidoterapia, possono essere non solo inadeguati al singolo paziente, ma addirittura dannosi in certe condizioni cliniche.

Si è quindi passati alla ricerca dell'individualizzazione della fluido-terapia, attraverso indici che potessero esprimere il bisogno di fluidi del soggetto, in relazione al proprio valore di precarico.

Questo nuovo approccio denominato "goal directed fluidtherapy",⁴¹ si concretizza nella somministrazione individualizzata dei fluidi, basandosi sul concetto di "fluid responsiveness", cioè la condizione per cui un individuo avrà un miglioramento rilevante (aumento tra il 10 % e

Tabella 2 - Principali fattori eziologici dell'ipotensione nel cane

↓ CARDIAC OUTPUT		IPOVOLEMIA RELATIVA (Venodilatazione farmacologica, ↓ risposta barocettoriale, ↓ SVR per causa metabolica, infiammatoria o endocrina)
		IPOVOLEMIA ASSOLUTA (disidratazione, emorragia, vomito, diarrea, eccessivo digiuno preop)
	↓ PRECARICO	QUADRO OSTRUTTIVO (Tamponamento cardiaco, masse toraciche)
		↑ PRESSIONE INTRA-TORACICA (IPPV, CPAP, Pneumotorace)
	↓ CONTRATTILITÀ	DISFUNZIONE SISTOLICA (ipossia, acidosi, ipotermia, miocardite settica/non settica, aritmie, alterazioni elettroliti, farmaci anestetici e terapia preoperatorie es: betabloccanti)
	↓ FREQUENZA	Farmaci anestetici (Oppioidi, Alfa ₂ agonisti) Farmaci in uso nel preoperatorio (betabloccanti, calcio antagonisti, amiodarone), ↑ riflessi vagali per stimolazione neurovegetativa, ↓ risposta compensatoria su frequenza per minore attività barocettoriale, aritmie, alterazioni elettroliti, ipotermia
	↑ AFTERLOAD	Ipertensione sistemica, Ipertensione polmonare, Farmaci usati in anestesia (alfa ₂ , noradrenalina)
↓ RESISTENZE VASCOLARI SISTEMICHE (SVR)		LOCOREGIONALE CENTRALE (es: Epidurale, Spinale)
	↓ SVR da Farmaco/ Tecnica Anestesia	Farmaci anestesia generale (es: alogenati +++, propofol +, alfaxalone +) Farmaci sedativi/preanestetici (es: acepromazina ++) Farmaci in uso nel preoperatorio (es: calcio antagonisti ++, Ace-inibitori ++)
	↓ SVR per fattori legati al paziente	Vasoplegia (diminuita risposta del tono vascolare alle catecolamine) per ↑ risposta infiammatoria sistemica e sepsi, secondaria a disfunzione organo/multiorgano, Addison, anafilassi, politrauma

Gli indici predittivi della risposta ai fluidi permettono di ottimizzare il preload evitando somministrazioni inutili o inefficaci dei fluidi.

il 15%) della gittata sistolica in seguito ad un adeguato bolo di fluidi.

Tale bolo permette, in condizioni normali, di aumentare il riempimento ventricolare destro e sinistro e valutare gli effetti della distensione delle camere ottenuta (fluid challenge) sull'eiezione ventricolare secondo la relazione di Frank-Starling.

Più il fluido viene somministrato rapidamente e meno ne serve. Si possono identificare almeno 2 diverse strategie di fluid challenge, "MINI" se usiamo circa 2-4 ml/kg in 30-60 secondi o "CLASSICO" se usiamo circa 10 ml/kg in 30 minuti.^{42,43}

Gli indici predittivi della risposta ai fluidi possono essere divisi, a seconda dei metodi di misura usati, in invasivi o non-invasivi.

Essendo numerose le tecniche proposte e recentemente descritte anche nel cane, ci limiteremo all'elenco di alcune tecniche con i loro principali vantaggi e svantaggi e non alla descrizione dettagliata della metodica di misura.

MISURA DELLA VARIABILITÀ DELLA PRESSIONE SISTOLICA IN PAZIENTI VENTILATI MECCANICAMENTE

Metodo che prevede l'analisi degli effetti ciclici della ventilazione meccanica sulla pressione sistolica. Maggiore è l'impedimento della ventilazione a pressione positiva sul ritorno venoso (precarico) maggiori sono gli effetti sull'output ventricolare e quindi anche sulla pressione sistolica.

È descritto nel cane sia come SPV (Systolic Pressure Variation)^{44,45} sia come PPV (Pulse Pressure Variation)⁴⁶⁻⁴⁸ ed indicano rispettivamente il decremento della sistolica o del differenziale sisto-diastolico all'interno del ciclo di ventilazione. Valori predittivi di risposta positiva ad un bolo di fluidi sono valori di SPV superiori al 6,7% con PIP (Pressione Picco Ventilazione) a 10 cm/H₂O⁴⁵ e valori di PPV superiori al 11% per PIP di 11 cm/H₂O.⁴⁶

La misura della risposta ai fluidi nei pazienti ventilati meccanicamente, può essere ottenuta con metodi invasivi (SPV-PPV) o non invasivi (PVI).

Vantaggi

Valutazione dinamica che permette di osservare nel tempo le variazioni di precarico e la necessità di fluidi nei pazienti in anestesia. Utile soprattutto nelle chirurgie con elevato rischio di perdita di sangue e necessità di rimpiazzo volemico.

Svantaggi

Metodo invasivo che necessita di una linea arteriosa e di un paziente intubato e ventilato meccanicamente. Differenti valori da applicare in ambito clinico a seconda delle condizioni della pressione di ventilazione e del metodo usato. Non usabile in corso di aritmie, è inoltre influenzato dall'uso contemporaneo di farmaci vasocostrittori.⁴⁹

MISURA DELLA VARIABILITÀ DELL'ONDA PULSOSSIMETRICA IN PAZIENTI VENTILATI MECCANICAMENTE

Gli stessi effetti ciclici della ventilazione meccanica sul precarico possono essere anche valutati sulla variabilità dell'onda pulsossimetrica (PVI). Questo metodo è stato recentemente descritto nel cane.^{50,51}

Vantaggi

Non necessita di una linea arteriosa essendo un metodo non invasivo.

Svantaggi

Necessità di strumentazione dedicata in grado di calcolare automaticamente la variabilità pletismografica e non può essere calcolato con i normali pulsossimetri. Ha un grado di accuratezza lievemente inferiore ai metodi invasivi (SPV e PPV).

METODI ECOGRAFICI PER LA VALUTAZIONE DEL PRECARICO: MISURA DELLA VENA CAVA CAUDALE

La misura della vena cava caudale (CVC) è un metodo descritto sia nell'uomo che nel cane per la misura del precarico destro ed è un utile indicatore della probabilità di risposta ai fluidi.

Per ovviare alla variabilità della misura della CVC nei cani di diverso peso, è stato proposto il confronto con l'Aorta (CVC/Ao),⁵² il cui diametro non varia al variare della volemia.

La misura del diametro massimo a fine espirazione della vena cava caudale nel cane può essere ottenuta a livello del 10°-13° spazio intercostale destro, attraverso la finestra ecografica epatica, e valutazione del vaso in asse trasverso;⁵² oppure a

livello paralombare destro e valutazione in asse longitudinale.⁵³ Con entrambi i metodi sono descritti una buona accuratezza e riproducibilità intra-interoperatore.⁵³ La collassabilità legata alla respirazione, nel cane, a differenza dei dati dell'uomo, sembra un indice utile nella valutazione della risposta ai fluidi solo nei pazienti ventilati meccanicamente.^{45,54}

Misure di vena cava in rapporto all'aorta (CVC/ Ao) inferiori a 0,6 e maggiori di 0,8 hanno un valore di sensibilità e specificità superiore al 90% per predire rispettivamente una risposta ai fluidi positiva o negativa/nulla.⁵⁴

La misura ecografica dei grossi vasi (CVC/Ao) nel soggetto cosciente o sottoposto ad anestesia e ventilazione meccanica è un buon indice di risposta ai fluidi.

Vantaggi

Metodo non invasivo, usabile come monitoraggio seriale.

Svantaggi

Non usabile nel predire fluidi in pazienti con patologie toraciche o cardiache. Valuta il precarico del solo ventricolo di destra. Necessità di una curva di apprendimento per la tecnica ecografica.

METODI ECOGRAFICI PER LA VALUTAZIONE DEL PRECARICO: MISURA DELLA DIMENSIONE DEL VENTRICOLO SX

L'uso dell'ecografia per la misura del ventricolo sinistro al fine di predire la risposta ai fluidi è stato recentemente proposto anche nel cane.⁵⁵

Esattamente come per la misura dei grossi vasi, il problema del variare della misura di normalità al variare del peso dei nostri pazienti è stato superato usando un indice, precedentemente descritto già nel cane, come la dimensione del ventricolo sinistro normalizzato per il peso del paziente (LVIDDn).^{56,57}

Nel lavoro di Oricco et al. un LVIDDn inferiore a 1,48 o maggiore di 1,70 ha ottenuto un valore di SE e SP > 90% nel predire, rispettivamente, una risposta positiva o negativa/nulla ai fluidi.⁵⁵

Vantaggi

Metodo non invasivo, usabile come monitoraggio seriale.

Svantaggi

Non usabile in caso di cardiopatie, rimodellamento del ventricolo sinistro e nelle patologie del cuore di destra. Indice di precarico valido solo per il ventricolo sinistro. Richiede una propria curva di apprendimento.

VALUTAZIONE DELLA CONTRATTILITÀ, EIEZIONE VENTRICOLARE E TONO VASCOLARE

La funzione sistolica globale del ventricolo sinistro può essere valutata con diverse metodologie ecocardiografiche in anestesia, ma questa valutazione prevede conoscenze ecocardiografiche avanzate ed il supporto della figura del cardiologo. Esistono inoltre metodologie ecografiche avanzate come la valutazione dell'eiezione ventricolare tramite il calcolo dell'integrale del flusso del ventricolo sinistro o destro (VTI); che possono fornire indicazioni sui cambiamenti della portata cardiaca alla somministrazione di fluidi.⁴⁵

Anche i casi di ipotensione per diminuzione delle resistenze periferiche, provocati o dai farmaci anestetici o dalle condizioni del paziente (vasoplegia), possono essere sospettati in base ad algoritmi diagnostici che integrano tutti i metodi precedentemente proposti. In assenza di monitor emodinamici (invasivi o non invasivi) che permettono il calcolo delle resistenze vascolari sistemiche (SVR), l'ipotensione per maggiore produzione di ossido nitrico (eccessiva vasodilatazione) può essere sospettata nei quadri ipotensivi refrattari all'ottimizzazione emodinamica della portata cardiaca e responsivi in misura variabile alla somministrazione di elevate dosi di vasocostrittori.

La misura ecografica del ventricolo per la predittività della risposta ai fluidi e per la valutazione della funzione sistolica globale può essere un metodo complementare di valutazione ecodinamica.

PRINCIPI DI TRATTAMENTO DELL'IPOTENSIONE PERIOPERATORIA

Il primo trattamento, sempre da considerare nell'approccio ad un paziente ipoteso in anestesia, è adeguare la profondità dell'anestesia. Un'overdose di anestetico ed un piano di anestesia non corretto, sono spesso la prima causa di ipotensione.

La terapia dovrebbe essere mirata alla causa eziologica, evitando l'azione di farmaci ad azione plurima (inotropo, cronotropo, vasocostrittore) e sempre valutata in relazione all'eziologia (Figura 2).

L'efedrina in bolo, farmaco a breve emivita e azione mista (diretta ed indiretta) con azione sia come vasocostrittore (arterioso e venoso) che come inotropo positivo,⁵⁸ può essere utilizzato in urgenza come terapia ponte in attesa di una valutazione della causa dell'ipotensione, ma la caratteristica tachifilassi (diminuzione dell'attivi-

Ala base di un efficace trattamento dell'ipotensione vi è il corretto riconoscimento della causa eziologica.

tà al protrarsi della somministrazione) ne inficia l'efficacia già dopo 2-3 somministrazioni.

Le categorie di farmaci ad azione selettiva e non, a disposizione dell'anestesista per la terapia dell'ipotensione sono riportati in Tabella 3.

La scelta del trattamento può essere schematizzata e riassunta in modo efficace con algoritmi diagnostici e terapeutici (Figura 2).

Il corretto riconoscimento ed il precoce trattamento assegnato al paziente sono i pilastri chiave per un'anestesia sicura e priva di effetti sfavorevoli sul decorso post-operatorio.

Tabella 3 - Principali farmaci in uso per la terapia dell'ipotensione nel cane

<p>• FLUIDI Cristalloidi isotonici, Cristalloidi Iperotonici e Colloidi Mini Bolo Fluidi (2-4 ml/kg in 30-60 secondi) Carico di fluidi classico (2-10 ml/kg in 10-15 minuti)</p>
<p>• VASOCOSTRITTORI Noradrenalina (0,05-1 mcg/kg/min)</p>
<p>• INOTROPI Dobutamina (2-10 mcg/kg/min)</p>
<p>• FARMACI AD AZIONE MISTA Efedrina (20-100 mcg/kg bolo in 5-10 secondi) Dopamina (2-10 mcg/kg/min)</p>

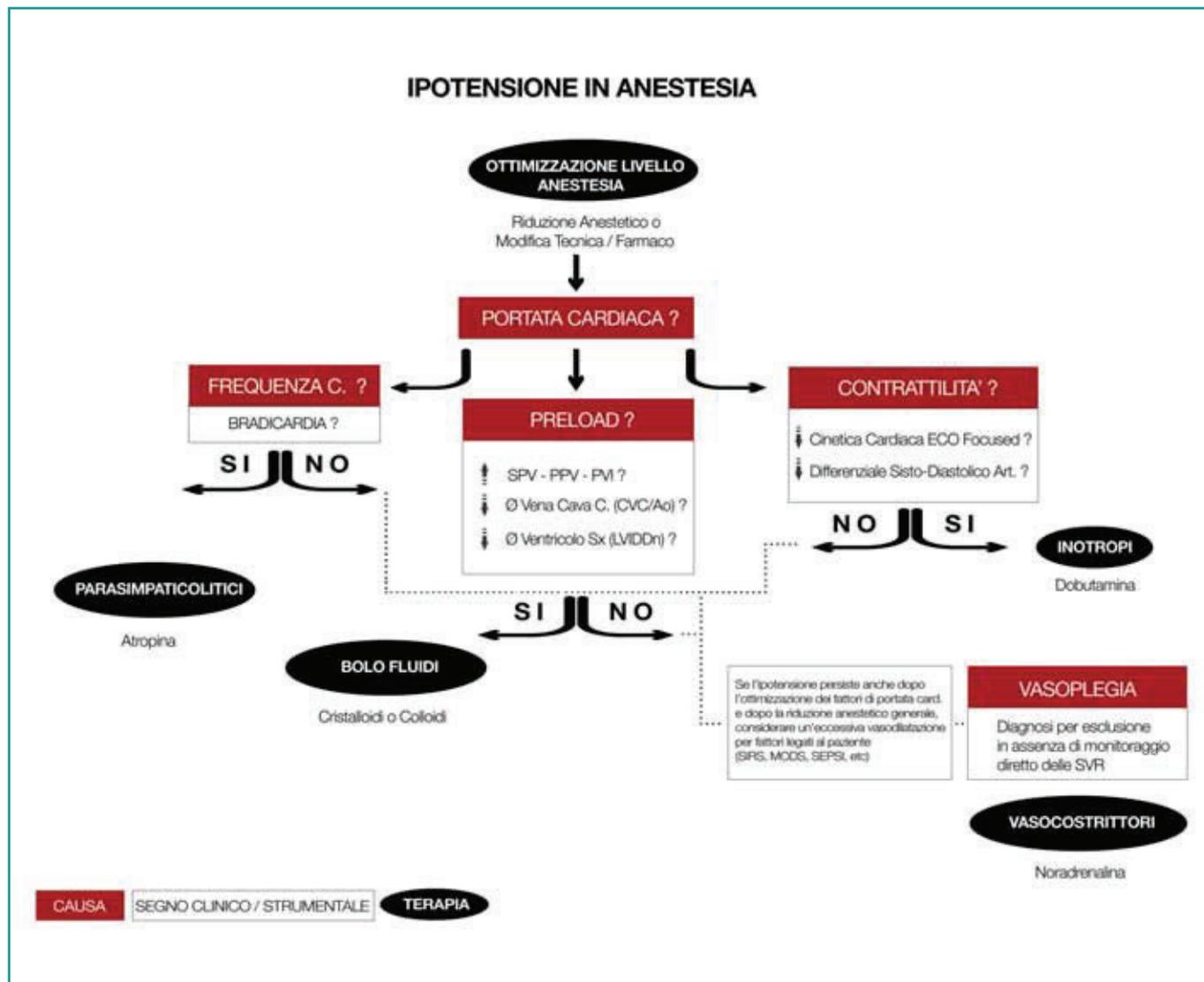


Figura 2 - Algoritmo diagnostico e terapeutico dell'ipotensione nel cane.

PUNTI CHIAVE

- L'ipotensione in anestesia, sia nell'uomo che nel cane, ha una definizione clinica molto eterogenea ed una frequenza di evento variabile a seconda della definizione in uso.
- Anche in medicina veterinaria, esistono diversi sistemi di valutazione emodinamica che possono indicare in modo facile, economico e affidabile alcune delle più frequenti cause all'origine dell'ipotensione in anestesia.
- Grazie a questi nuovi approcci nella valutazione emodinamica, la terapia dell'ipotensione in anestesia può risultare maggiormente precoce ed efficace.

Perioperative hypotension in dogs

Summary

Intraoperative hypotension is a common side-effect of general anaesthesia, frequently associated to adverse consequences in the postoperative period.

Currently, no widely accepted definition of intraoperative hypotension is available both in humans and dogs, and many different are used in clinical settings.

The reported frequency of hypotension is mainly related to anaesthesia technique, preoperative patient's condition, and the type of hypotension thresholds used.

To optimally manage hypotension during anaesthesia, the anesthetist should be able to rapidly recognize the primary hemodynamic problem as this is a fundamental step to instigate an effective and enduring treatment. A better control of the hypotension in the perioperative period is crucial, because it's a key factor to improve anaesthesia safety.

BIBLIOGRAFIA

1. Gaynor, JS, Dunlop, CI, Wagner, AE, et al. Complications and mortality associated with anesthesia in dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1:13-7, 1999.
2. Bijker, JB, van Klei, WA, Kappen, TH, et al. Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. *Anesthesiology* 107:213-20, 2007.
3. Seymour C, Duke Novakovski T In: *Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia* (2nd edn). Gloucester, UK: BSAVA, 2007, pp. 62-78.
4. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm AK. In: *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia* (4th edn). Ames, USA: Blackwell, 2007, pp. 533-558.
5. Ruffato M, Novello L, and Clark L. What is the definition of intraoperative hypotension in dogs? Results from a survey of diplomates of the ACVAA and ECVAA. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 42:55-64, 2015.
6. Brown S, Atkins C, Bagley R, et al. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21:542-58, 2007.
7. Sun LY, Wijesundera DN, Tait GA, et al. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 123:515-23, 2015.
8. Brady K, and Hogue CW. Intraoperative hypotension and patient outcome: does 'one size fit all?'. *Anesthesiology* 119:495-7, 2013.
9. Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, et al. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology* 126:47-65, 2017.
10. Redondo JI, Rubio M, Soler G, et al. Normal values and incidence of cardiorespiratory complications in dogs during general anaesthesia. A review of 1281 cases. *Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine* 54:470-7, 2007.
11. Reich DL, Hossain S, Krol M, et al. Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. *Anesthesia and Analgesia* 101:622-8, 2005.
12. Kirchheim HR, Ehmke H, Hackenthal E, et al. Autoregulation of renal blood flow, glomerular filtration rate and renin release in conscious dogs. *Pflugers Archiv. European Journal of Physiology* 410:441-9, 1987.
13. Acierno MJ, Brown S, Coleman AE, et al. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32:1803-22, 2018.
14. Wernick M, Doherr M, Howard J, et al. Evaluation of high-definition and conventional oscillometric blood pressure measurement in anaesthetised dogs using ACVIM guidelines. *Journal of Small Animal Practice* 51:318-24, 2010.
15. Bosiack AP, Mann FA, Dodam JR, et al. Comparison of ultrasonic Doppler flow monitor, oscillometric, and direct arterial blood pressure measurements in ill dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 20:207-15, 2010.
16. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association* 318:1346-57, 2017.
17. Magrini F. Haemodynamic determinants of the arterial blood pressure rise during growth in conscious puppies. *Cardiovascular Research* 12:422-8, 1978.
18. Audibert G, Steinmann G, Charpentier C, et al. Anaesthetic management of the patient with acute intracranial hypertension. *Annales. Francaises D'anesthésie Et De Réanimation* 24:492-501, 2005.

19. Hoffman JIE, and Buckberg GD. The myocardial oxygen supply: demand index revisited. *Journal of the American Heart Association* 3:e000285, 2014.
20. Canty JM. Coronary pressure-function and steady-state pressure-flow relations during autoregulation in the unanesthetized dog. *Circulation Research* 63:821-36, 1988.
21. Thomas DP, Phillips SJ, and Bove AA. Myocardial morphology and blood flow distribution in chronic volume-overload hypertrophy in dogs. *Basic Research in Cardiology* 79:379-88, 1984.
22. Liu SK, Roberts WC, and Maron BJ. Comparison of morphologic findings in spontaneously occurring hypertrophic cardiomyopathy in humans, cats and dogs. *The American Journal of Cardiology* 72:944-51, 1993.
23. Borkon AM, Jones M, Bell JH, et al. Regional myocardial blood flow in left ventricular hypertrophy. An experimental investigation in Newfoundland dogs with congenital subaortic stenosis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 84:876-85, 1982.
24. Kopitko C, Medve L, and Gondos T. Renoprotective Postoperative Monitoring: What Is the Best Method for Computing Renal Perfusion Pressure? An Observational, Prospective, Multicentre Study. *Nephron* 139:228-36, 2018.
25. Doty JM, Saggi BH, Sugarman HJ, et al. Effect of increased renal venous pressure on renal function. *The Journal of Trauma* 47:1000-3, 1999.
26. Conzemius MG, Sammarco JL, Holt DE, et al. Clinical determination of preoperative and postoperative intra-abdominal pressures in dogs. *Veterinary surgery* 24:195-201, 1995.
27. Terborg C, Schummer W, Albrecht M, et al. Dysfunction of vasomotor reactivity in severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine* 27:1231-4, 2001.
28. Badin J, Boulain T, Ehrmann S, et al. Relation between mean arterial pressure and renal function in the early phase of shock: a prospective, explorative cohort study. *Critical Care (London, England)* 15: R135, 2011.
29. Yang CY, Luk HN, Chen SY, et al. Propofol inhibits medullary pressor mechanisms in cats. *Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien D'anesthésie* 44:775-81, 1997.
30. Seagard JL, Elegbe EO, Hopp FA, et al. Effects of isoflurane on the baroreceptor reflex. *Anesthesiology* 59:511-20, 1983.
31. Iizuka T, Kamata M, Yanagawa M, et al. Incidence of intraoperative hypotension during isoflurane-fentanyl and propofol-fentanyl anaesthesia in dogs. *Veterinary Journal (London, England: 1997)* 198:289-91, 2013.
32. Sarotti D, Rabozzi R, and Franci P. Impact evaluation of two different general anesthesia protocols (TIVA with propofol vs isoflurane) on the total number of interventions to treat cardiovascular depression or arousal/movement episodes in dogs undergoing orthopedic surgery receiving an intrathecal anesthesia. *The Journal of Veterinary Medical Science* 78:1549-55, 2016.
33. Boscan P, Pypendop BH, Solano AM, et al. Cardiovascular and respiratory effects of ketamine infusions in isoflurane-anesthetized dogs before and during noxious stimulation. *American Journal of Veterinary Research* 66:2122-9, 2005.
34. Sarotti D, Rabozzi R, and Corletto F. Efficacy and side effects of intraoperative analgesia with intrathecal bupivacaine and levobupivacaine: a retrospective study in 82 dogs *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 38:240-51.
35. Sarotti D, Rabozzi R, and Franci P. A retrospective study of efficacy and side effects of intrathecal administration of hyperbaric bupivacaine and morphine solution in 39 dogs undergoing hind limb orthopaedic surgery *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 40:220-4, 2013.
36. Cattai A, Rabozzi R, Ferasin H, et al. Haemodynamic changes during propofol induction in dogs: new findings and approach of monitoring. *BMC Veterinary Research*. 14:282, 2018.
37. Dravelli G, Rabozzi R. Valutazione prospettica dell'induzione dell'anestesia generale con somministrazione ad infusione lenta di propofol nel cane: effetti emodinamici e qualità d'induzione. *Atti 65° Congresso Internazionale Multisala SCIVAC, Rimini, Italia. 2010, n.d.*
38. Vincent JL, and Weil MH. Fluid challenge revisited. *Critical Care Medicine* 34:1333-7, 2006.
39. Michard F, and Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 121:2000-8, 2002.
40. Marik PE, Baram M, and Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 134:172-8, 2008.
41. Giglio M, Manca F, Dalfino L, et al. Perioperative hemodynamic goal-directed therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Minerva Anestesiologica* 82:22, 2016.
42. Marik PE. Fluid therapy in 2015 and beyond: the mini-fluid challenge and mini-fluid bolus approach. *British Journal of Anaesthesia* 115:347-9, 2015.
43. Biais M, de Courson H, Lanchon R., et al. Mini-fluid Challenge of 100 ml of Crystalloid Predicts Fluid Responsiveness in the Operating Room. *Anesthesiology* 127:450-6, 2017.
44. Rabozzi R, and Franci P. Use of systolic pressure variation to predict the cardiovascular response to mini-fluid challenge in anaesthetised dogs. *Veterinary Journal (London, England: 1997)* 202:367-71, 2014.
45. Bucci M, Rabozzi R, Guglielmini C, et al. Respiratory variation in aortic blood peak velocity and caudal vena cava diameter can predict fluid responsiveness in anaesthetised and mechanically ventilated dogs," *Veterinary Journal (London, England: 1997)* 227:30-5. 2017.
46. Sano H, Seo J, Wightman P, et al. Evaluation of pulse pressure variation and pleth variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated isoflurane-anesthetized dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio, Tex.: 2001)* 28:301-9, 2018.
47. Endo Y, Tamura J, Ishizuka T, et al. Stroke volume variation (SVV) and pulse pressure variation (PPV) as indicators of fluid responsiveness in sevoflurane anesthetized mechanically ventilated euolemic dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science* 79:1437-45, 2017.
48. Fantoni DT, Ida KK, Gimenes AM, et al. Pulse pressure variation as a guide for volume expansion in dogs undergoing orthopedic surgery. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 44:710-8, 2017.
49. Diniz MS, Teixeira-Neto FJ, Cândido TD, et al. Effects of dexmedetomidine on pulse pressure variation changes induced by hemorrhage followed by volume replacement in isoflurane-anesthetized dogs: Pulse pressure variation following hemorrhage. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 24:681-92, 2014.
50. Endo Y, Kawase K, Miyasho T, et al. Plethysmography variability index for prediction of fluid responsiveness during graded haemorrhage and transfusion in sevoflurane-anesthetized mechanically ventilated dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 44:1303-12, 2017.
51. Drodzdzynska MJ, Chang YM, Stanzani G, et al. Evaluation of the dynamic predictors of fluid responsiveness in dogs receiving goal-directed fluid therapy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 5:22-30, 2018.
52. Meneghini C, Rabozzi R, and Franci P. Correlation of the ratio of caudal vena cava diameter and aorta diameter with systolic pressure variation in anesthetized dogs. *American Journal of Veterinary Research* 77:137-43, 2016.
53. Darnis E, Boysen S, Merveille AC, et al. Establishment of reference values of the caudal vena cava by fast-ultrasonography through different views in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32:1308-18, 2018.
54. Meneghini C. Rapporto tra il diametro della vena cava caudale e dell'aorta (CVC/Ao ratio): studio di un nuovo indice ecografico di volemia e del suo utilizzo come predittore della risposta ai fluidi nel cane. Ph.D. thesis, University of Padua, Padova, Italy, n.d. Available at: <http://padua-research.cab.unipd.it/7931/>
55. Oricco S, Rabozzi R, Meneghini C, et al. Focused cardiac ultrasound in dogs (FoCUD): evaluation of independent predictors of fluid responsiveness. *American Journal Veterinary Research Accepted, Under Press*, 2018.
56. Cornell CC, Kittleson MD, Della Torre P, et al. Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18:311-21, 2004.
57. Boswood A, Häggström J, Gordon SG, et al. Effect of Pimobendan in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study-A Randomized Clinical Trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30:1765-79, 2016.
58. Chen HC, Sinclair MD, and Dyson DH. Use of ephedrine and dopamine in dogs for the management of hypotension in routine clinical cases under isoflurane anesthesia. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 34:301-11, 2007.