

PROTOCOLLO

GESTIONE NON INVASIVA DEL REINTEGRO VOLEMICO

Studio prospettico di intervento

Molti malati critici sperimentano una significativa perdita di fluidi, dovuta a vomito, diarrea, traspirazione da cute non integra, riduzione dell'apporto, con conseguente stato di disidratazione: tali perdite sono però ben evidenti, relativamente semplici da quantificare. Molti altri meccanismi però possono influenzare la capacità vascolare del paziente acuto in modo meno ovvio ed evidente. Una reazione infiammatoria può determinare una marcata vasodilatazione periferica, con incrementata capacità del letto vascolare e conseguente necessità di somministrare fluidi. Nella stessa condizione, il rilascio di mediatori infiammatori determina una aumentata permeabilità capillare e può ulteriormente modificare il tono vascolare. In tutti i pazienti critici, una insufficiente somministrazione di fluidi può compromettere la perfusione tissutale, con elevato rischio di sviluppare un quadro di danno multiorgano; d'altra parte un eccessivo ripristino volemico può determinare un quadro di edema, soprattutto a livello polmonare. Pertanto è necessario uno stretto monitoraggio della quantità e della tipologia di fluidi da somministrare al paziente critico (1).

L'obiettivo principale della somministrazione di fluidi è il mantenimento di una adeguata perfusione tissutale: la scelta del tipo di fluidi da somministrare è pertanto determinata da vari fattori, fra cui il tipo di fluidi persi, la presenza e il grado di edema, i vantaggi e gli effetti avversi di ciascuna tipologia di liquidi e, non ultimo, il costo. Colloidi (albumina al 5-6 e 20-25%, gelatine, destrani e amidi di idrossietile) e cristalloidi (soluzione fisiologica e soluzioni tamponate tipo Ringer lattato, acetato o maleato) sono le soluzioni più frequentemente utilizzate. Negli ultimi anni si è sviluppato un intenso dibattito su quale tipologia di fluidi preferire nel malato critico e per ora non si è giunti ad alcuna conclusione. I colloidi, per le caratteristiche chimico-fisiche della soluzione stessa, sono più efficaci dei cristalloidi nell'incrementare il volume del liquido intravascolare, ma avrebbero un effetto negativo sull'efficacia della risposta immune e, nel caso dell'amido di idrossietile, è stata dimostrata una aumentata incidenza di danno renale acuto e di decesso. Alcuni studi recenti hanno comunque dimostrato, in ampie casistiche, che non si osservano significative differenze in termini di mortalità a 1 mese in base all'uso di colloidi o cristalloidi per il reintegro dei fluidi nei pazienti ipovolemici ricoverati in ICU (2).

Il parametro emodinamico tradizionalmente utilizzato per stabilire lo stato di riempimento volemico è la pressione venosa centrale, un dato che necessita di un monitoraggio invasivo e del

quale ormai è dimostrata la scarsa capacità predittiva della risposta alla somministrazione di fluidi (3).

Una metodica che sta guadagnando una crescente popolarità anche nella gestione del malato critico è l'ecocardiografia (4;5). Essa rappresenta una tecnica economica, facilmente e velocemente ripetibile al letto del malato in grado di fornire informazioni sulla performance cardiovascolare e sullo stato di riempimento volemico del paziente al fine di ottimizzare la somministrazione di fluidi.

Un esame standard è in grado di determinare:

- Funzione sistolica globale dei ventricoli sinistro (VS) e destro (VD); frazione di eiezione del VS, movimento sistolico posteriore dell'anulus tricuspide (TAPSE)
- Portata cardiaca e indice cardiaco
- Pressioni di riempimento del cuore sinistro (rapporto fra velocità dell'onda E mitralica e velocità dell'onda E' a livello dell'anulus, E/E')
- Pressione di riempimento del cuore destro, valutabile attraverso la visualizzazione del diametro e delle escursioni respiratorie della vena cava inferiore.

L'ecocardiografia può essere quindi utile sia nel predire il miglioramento del quadro emodinamico dei pazienti ipovolemici in risposta ad un carico volemico, come dimostrato in alcuni lavori effettuati in pazienti critici sottoposti a ventilazione meccanica. Nel 2005 Vignon et al (6) hanno dimostrato che i responders al carico volemico mostravano un indice di collassabilità della vena cava inferiore (VCI) >50%, contro quello dei non responders che invece era <30%, durante respiro spontaneo. Analogamente, in una casistica di pazienti settici, una variazione del diametro della VCI >18% ha dimostrato di predire la responsività alla terapia infusiva con una sensibilità e specificità del 90% (7). La misurazione della VCI, validata con tecnica M-Mode posizionando la sonda esattamente perpendicolare alla VCI, è risultata essere indipendente da BMI, superficie corporea, età, sesso e uso di vasopressori (8).

La capacità degli indici dinamici, quali la variazione dell'indice cardiaco, nel predire la risposta ai fluidi, è stata successivamente testata in numerose casistiche, ma per ora non è stato identificato un cut-off universalmente accettato per i parametri considerati più affidabili, quali l'indice di collassabilità della vena cava inferiore (ICV) e la variazione dell'indice cardiaco (9-14).

Lo stesso operatore, con la stessa apparecchiatura, nello stesso momento può anche identificare una terapia infusiva troppo vigorosa attraverso la visualizzazione delle code di cometa a livello del parenchima polmonare con l'ecografia del torace. Una coda di cometa è definita come una immagine iperecogena a nastro a base stretta a partenza dalla linea pleurica e che attraversa l'intero parenchima polmonare mascherando i normali artefatti ecografici del parenchima

polmonare sano. Misurando il numero di code di cometa fra gli spazi intercostali dal 2° al 4° sulle linee parasternali ed emiclaveari di entrambi gli emitoraci, Agricola et al (15) hanno dimostrato di poter discriminare l'assenza o la presenza di acqua extravascolare polmonare significativa (500 mL) con una sensibilità e una specificità del 90% e dell'89% rispettivamente. Il numero totale di code di cometa visualizzate, da loro chiamato Eco Comet Score, è risultato correlare inoltre con la pressione di incuneamento polmonare. Nel 2008 anche Copetti et al (16) hanno dimostrato che il numero di code di cometa all'Eco Torace correla strettamente con l'entità dell'acqua extravascolare polmonare. Inoltre Bedetti et al (17) hanno dimostrato una elevata concordanza tra i reperti visualizzati all'Ecografia del Torace in esami condotti da operatori esperti e da operatori con limitato addestramento specifico, a conferma della ripetibilità intra- ed inter-operatore che caratterizzano la metodica rendendola particolarmente adatta ad una valutazione ripetuta del paziente.

Sulla base di queste evidenze proponiamo un protocollo non invasivo basato sull'integrazione dell'ecografia cardiaca e toracica per la gestione del reintegro volêmico nel paziente critico.

DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio da noi proposto si articola in tre fasi: la prima, di validazione, in cui nei pazienti che hanno una indicazione clinica alla somministrazione di un bolo di fluidi verrà valutata mediante ecografia cardiaca e toracica la presenza di una risposta emodinamica al carico volêmico. L'opportunità di questa fase preliminare è data dal fatto che i dati relativi all'utilizzo dell'ecografia per la valutazione dello stato di riempimento volêmico sono stati finora ottenuti in casistiche limitate ed i cut-off proposti per l'identificazione dei pazienti fluid-responder non sono definitivamente accettati e stabiliti (18). Per tale motivo riteniamo opportuno stabilire dei valori di riferimento nel nostro laboratorio. Nell'**Allegato 1** vengono elencati i parametri che verranno valutati prima e dopo la somministrazione del bolo; verranno inoltre elencati i parametri che sulla base della letteratura disponibile sono i più affidabili nella identificazione dei pazienti fluid-responders e per i quali verrà identificato un cut-off, su cui basare la successiva fase dello studio.

La seconda fase, di tipo prospettico di intervento, non randomizzato, in aperto, prevede l'arruolamento di tutti i pazienti, ricoverati nella SOD Osservazione Breve Intensiva, in cui sia necessario valutare la presenza di una ipovolemia e quindi decidere l'opportunità della somministrazione di fluidi. Sulla base dei parametri ecografici indicati nell'**Allegato 1** verrà posta indicazione alla somministrazione di un carico volêmico e ne verrà successivamente valutata l'efficacia. Nella nostra SOD i pazienti critici vengono routinariamente valutati mediante ecografia

del torace ed ecocardiografia; lo studio comporterà l'acquisizione di alcune misure non sempre effettuate (valutazione dello stroke volume, valutazione mediante Doppler Tissutale, valutazione quantitativa delle linee B).

Nella terza fase il paziente verrà seguito nel corso del successivo ricovero ospedaliero, per valutare la comparsa di complicanze e lo stato in vita.

Nello specifico il presente studio si articola in tre Fasi Operative (FO).

Fase Operativa 1: Valutazione ecografica della risposta al carico volemico

Nel corso della Fase Operativa 1 verranno arruolati i pazienti ammessi nella SOD Osservazione Breve Intensiva, in cui sulla base della condizione clinica, a giudizio del curante ed indipendentemente dai parametri ecocardiografici, è stata posta indicazione alla somministrazione di un carico volemico.

Tali pazienti verranno valutati con ecografia cardiaca e toracica immediatamente prima e dopo la somministrazione dei fluidi e la risposta ecografica verrà confrontata con la risposta clinica (in termini di variazione della frequenza cardiaca, pressione arteriosa, dosaggio dei lattati, flusso urinario). Verranno considerati "responders" (R) i pazienti che dimostreranno un calo della frequenza cardiaca di almeno 10 battiti, di normalizzazione dei valori pressori e/o normalizzazione del dosaggio dei lattati (lattati <2 mmol/L) e "non responders" (NR) in caso contrario.

L'end-point primario della prima fase sarà l'identificazione di un cut-off per i parametri prescelti per la valutazione del riempimento volemico (indice di collapsabilità della vena cava inferiore, variazione dell'indice cardiaco).

Fase Operativa 2: Identificazione dei pazienti ipovolemici e valutazione ecografica dell'effetto del carico di fluidi

In questa fase verranno arruolati tutti i pazienti con sospetta ipovolemia ammessi in OBI.

Per identificare i pazienti con sospetta ipovolemia sarà necessario almeno uno dei seguenti criteri:

- pressione arteriosa sistolica <90 mmHg o calo di almeno 50 mmHg in pazienti precedentemente ipertesi;
- oligo-anuria (flusso urinario <0.5 ml/kg/ora per almeno 2 ore) o segni di insufficienza renale (incremento dei valori di azotemia e/o creatininemia di almeno il 20% rispetto alla rilevazione precedente);
- tachicardia (frequenza cardiaca >100 b/min) o marezzeria cutanea.

Essi verranno valutati mediante ecocardiografia ed ecografia del torace e, in caso di diagnosi di

ipovolemia, verranno trattati con bolo di fluidi (colloidi o cristalloidi 10 ml/kg); al termine del bolo verranno rivalutati ed eventualmente trattati con ulteriori boli fino al raggiungimento dell'end-point desiderato.

L'end-point primario sarà il raggiungimento di uno stato di adeguato riempimento volemico in accordo ai parametri ecocardiografici valutati, in assenza di segni di sindrome interstiziale polmonare valutata mediante ecografia toracica (comparsa di linee B).

Fase Operativa 3: Follow-up intra- ed extra-ospedaliero

Ciascun paziente verrà seguito per tutta la durata del ricovero, fino alla dimissione, con lo scopo di ottenere tutte le notizie cliniche, strumentali e laboratoristiche necessarie per un esauriente monitoraggio del decorso clinico e delle complicanze che potrebbero insorgere durante il ricovero.

TIPOLOGIA DELLO STUDIO:

Lo studio proposto è concepito come locale e si svolgerà presso la SOD Osservazione Breve Intensiva. Tale struttura rappresenta un bacino di utenza sufficiente ad ottenere un congruo numero di osservazioni per lo studio proposto.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Nella prima fase dello studio l'**obiettivo** sarà quello di stabilire un cut-off dei parametri ecocardiografici per l'individuazione dei pazienti fluid-responders alla somministrazione di fluidi.

Nella seconda fase dello studio l'**obiettivo** sarà quello di valutare la fattibilità della valutazione ecografica dello stato di riempimento volemico e di verificare la correlazione fra i diversi parametri ecocardiografici che valutano lo stato di riempimento del paziente.

ORGANIZZAZIONE DELLO STUDIO

Fase operativa 1: Validazione dei parametri ecocardiografici per l'identificazione dei pazienti ipovolemici

In tutti i pazienti degenti in OBI in cui venga posta indicazione clinica a bolo di fluidi per sospetta ipovolemia, verrà eseguito un ecocardiogramma ed una ecografia del torace immediatamente prima dell'inizio dell'infusione, per la determinazione dei parametri indicati nell'Allegato 1.

L'esame verrà ripetuto al termine del bolo di fluidi con la valutazione dei medesimi parametri.

Risultati attesi:

- Verifica della fattibilità dell'esame in una percentuale significativa dei pazienti arruolabili

(almeno 80%)

- Identificazione di un cut-off predittivo di risposta ai fluidi per i parametri ecocardiografici prescelti e indicati nell'Allegato 1.

Tale fase dello studio prevede una durata complessiva di circa 2 mesi con il coinvolgimento del seguente personale qualificato:

Prof. Riccardo Pini

Professore Associato di Medicina di Emergenza e Urgenza presso l'Università degli Studi di Firenze e direttore della SOD di Osservazione Breve Intensiva (DAI DEA e Medicina e Chirurgia Generale e D'Urgenza). Attuale direttore della Scuola di Specializzazione in Medicina di Emergenza - Urgenza.

Dott.ssa Francesca Innocenti

Dirigente Medico presso la SOD di Osservazione Breve Intensiva (DAI DEA e Medicina e Chirurgia Generale e D'Urgenza).

Dott.ssa Margherita Luzzi

Medico Specializzando in Medicina d'Emergenza-Urgenza attualmente iscritto al IV anno di corso.

Dott. Simone Bianchi

Medico Specializzando in Medicina d'Emergenza Urgenza attualmente iscritto al III anno di corso.

Dott. Alessandro Coppa

Medico Specializzando in Medicina d'Emergenza Urgenza attualmente iscritto al III anno di corso.

Fase operativa 2: Valutazione ecocardiografica dell'indicazione a ripristino volemico

I pazienti con quadro di sospetta ipovolemia verranno sottoposti ad ecocardiogramma e ad ecografia del torace:

- ❖ Se l'ICV risulterà superiore al cut-off precedentemente stabilito durante la fase operativa 1, verranno sottoposti a bolo di fluidi, che consisterà nell'infusione di 500 ml di liquidi;
- ❖ Se l'ICV risulterà inferiore al cut-off precedentemente stabilito durante la fase operativa 1, non verranno somministrati fluidi;
- ❖ Al termine del bolo verrà rivalutato l'ICV e la variazione di stroke volume e verrà ripetuto un ulteriore bolo fino al raggiungimento del valore ritenuto indicativo di sufficiente riempimento;
- ❖ In caso di comparsa di sindrome interstiziale, verrà interrotta la somministrazione di fluidi e verrà valutata l'indicazione ad introdurre catetere venoso centrale per il monitoraggio emodinamico.

Risultati attesi:

- Completamento del protocollo in almeno il 90% dei pazienti arruolati

- Raggiungimento dell'end-point primario in almeno l'80% dei pazienti.

Tale fase dello studio prevede una durata complessiva di circa 12 mesi con il coinvolgimento del seguente personale qualificato:

Prof. Riccardo Pini

Professore Associato di Medicina di Emergenza e Urgenza presso l'Università degli Studi di Firenze e direttore della SOD di Osservazione Breve Intensiva (DAI DEA e Medicina e Chirurgia Generale e D'Urgenza). Attuale direttore della Scuola di Specializzazione in Medicina di Emergenza - Urgenza.

Dott.ssa Francesca Innocenti

Dirigente Medico presso la SOD di Osservazione Breve Intensiva (DAI DEA e Medicina e Chirurgia Generale e D'Urgenza).

Dott.ssa Margherita Luzzi

Medico Specializzando in Medicina d'Emergenza-Urgenza attualmente iscritto al IV anno di corso.

Dott. Simone Bianchi

Medico Specializzando in Medicina d'Emergenza Urgenza attualmente iscritto al III anno di corso.

Dott. Alessandro Coppa

Medico Specializzando in Medicina d'Emergenza Urgenza attualmente iscritto al III anno di corso.

Fase Operativa 3: Follow-up intraospedaliero

Ogni paziente verrà seguito nel corso del ricovero e verranno annotate le complicanze sviluppate nel corso della degenza.

Risultati attesi:

- Verifica dello sviluppo di complicanze in relazione ad una eccessiva e insufficiente somministrazione di fluidi.

POPOLAZIONE IN STUDIO:

Saranno arruolati tutti i pazienti ricoverati presso la SOD Osservazione Breve Intensiva con:

- Quadro di sospetta ipovolemia
- Acquisizione di consenso informato.

Per identificare i pazienti con sospetta ipovolemia sarà necessario almeno uno dei seguenti criteri:

- pressione arteriosa sistolica <90 mmHg o calo di almeno 50 mmHg in pazienti precedentemente ipertesi;
- oligo-anuria (flusso urinario <0.5 ml/kg/ora per almeno 2 ore) o segni di insufficienza renale

(incremento dei valori di azotemia e/o creatininemia di almeno il 20% rispetto alla rilevazione precedente);

- tachicardia (frequenza cardiaca >100 b/min) o marezzeria cutanea;
- presenza di segni di ipoperfusione periferica (incremento del valore dei lattati).

Criteri di esclusione sono:

1. Paziente in terapia dialitica cronica;
2. Età minore di 18 anni;
3. Gravidanza in atto;
4. Inadeguata finestra acustica;
5. Steno-insufficienza aortica almeno moderata.

TRATTAMENTI:

Lo studio è di intervento, nel senso di valutare l'accuratezza nella metodica ecocardiografica come guida alla somministrazione di fluidi. La terapia infusiva comunque verrà effettuata con soluzioni di cristalloidi o colloidali normalmente impiegate in clinica, mentre non verrà somministrato alcun trattamento sperimentale. Ovviamente, per tutti gli altri aspetti tutti i pazienti arruolati saranno trattati secondo le good clinical practices relative alle patologie in atto.

SOSPENSIONE DEI TRATTAMENTI IN STUDIO:

Non essendo utilizzato alcun trattamento sperimentale, non è prevista una sospensione del trattamento.

CRITERI DI VALUTAZIONE: (EFFICACIA SICUREZZA-TOLLERABILITA')

Nel caso di una precoce comparsa di segni di stasi polmonare, valutata come comparsa di sindrome interstiziale all'ecografia toracica, pur in presenza di inadeguato ripristino volêmico, verrà interrotto il protocollo non invasivo ed introdotto catetere venoso centrale per il monitoraggio invasivo della pressione venosa centrale.

FARMACOGENETICA:

N/A

DIMENSIONE DEL CAMPIONE

Nella prima fase dello studio, lo scopo è identificare un cut-off dei parametri prescelti (variazione di indice di collassabilità della vena cava inferiore e di gittata sistolica) per l'identificazione dei pazienti *responders* ai fluidi. La prevalenza media di pazienti *responders* ai fluidi nell'ambito delle precedenti casistiche è pari in media al 35%.

Per l'indice di collassabilità della vena cava inferiore, è riportato un valore medio del $40\pm 24\%$ nei pazienti *fluid-responders* e dell' $8\pm 8\%$ nei *non responders* (7): sulla base di queste premesse è necessaria una casistica di 14 pazienti per una potenza dell'80% con intervallo di confidenza della media del 95%. Per la variazione di volume di gittata, stimata tra il $18\pm 10\%$ e il $20\pm 15\%$ nei *responders* e fra il $6\pm 5\%$ e il $5\pm 14\%$ nei *non responders*, per la stessa potenza è necessario un campione variabile fra 19 e 34 soggetti (10;19).

Sulla base di tali dati, riteniamo necessario includere una casistica di 40 pazienti per la definizione dei valori di riferimento per l'identificazione dei pazienti *responders*.

Per la seconda fase dello studio, i dati di riferimento in letteratura sono estremamente scarsi, in quanto la maggior parte dei lavori finora pubblicati riguardano l'identificazione dei parametri maggiormente predittivi di risposta ai fluidi e l'identificazione di cut-off attendibili.

Annualmente in Osservazione Breve Intensiva vengono ricoverati circa 1300 pazienti/anno; verranno pertanto arruolati tutti i pazienti che nei primi sei mesi dall'inizio dello studio soddisferanno i criteri previsti per l'arruolamento. L'arruolamento verrà comunque proseguito fino al raggiungimento di una casistica di almeno 250 pazienti.

METODOLOGIA DI ANALISI STATISTICA:

L'elaborazione dei dati verrà eseguita mediante il programma di analisi statistica SPSS versione 21.

La presentazione statistica dei dati rilevati al momento dell'arruolamento nello studio e nei successivi controlli verrà attuata come percentuale per le variabili qualitative, come media \pm deviazione standard (DS) per le variabili con distribuzione prevedibilmente normale e come mediana con intervallo di confidenza del 95% (CI 95%) per le variabili a distribuzione non normale.

Al termine della fase operativa 1 i pazienti verranno suddivisi in due gruppi: "responders" (R) in caso di calo della frequenza cardiaca di almeno 10 battiti, di normalizzazione dei valori pressori e/o normalizzazione del dosaggio dei lattati (lattati < 2 mmol/L) e "non responders" (NR) in caso contrario.

Sulla base dei valori ottenuti nella nostra popolazione, mediante il calcolo delle *receiver operating characteristics curve* (ROC) con il metodo di Wilcoxon verrà stabilito un valore di cut-off per i parametri prescelti (indice di collassabilità della vena cava, indice cardiaco), calcolato sui valori rilevati durante l'esame prima del bolo. Tale cut-off verrà utilizzato durante la Fase operativa 2 per

identificare i pazienti ipovolemici.

Il confronto fra i due gruppi (rispettivamente R e NR) verrà eseguito, per i parametri continui, con test del T di Student per dati non appaiati per i parametri a distribuzione normale e con test di Mann-Whitney per i parametri a distribuzione non normale. Per i parametri dicotomici verrà utilizzato il test del χ^2 e Fisher exact test.

Nella fase 2 dello studio, i parametri ecocardiografici rilevati prima e dopo l'infusione di fluidi verranno confrontati mediante test di Wilcoxon della somma dei ranghi; la correlazione fra differenti parametri verrà valutata mediante i coefficienti di correlazione di Spearman.

Anche nella fase due verrà effettuato un confronto fra pazienti R e NR, mediante gli stessi test indicati in precedenza.

ASSICURAZIONE:

Lo studio è coperto da una polizza assicurativa per la Responsabilità Civile verso Terzi stipulata dalla AOU Careggi Firenze a tutela di tutti i pazienti ricoverati.

Bibliografia

- (1) Vincent JL, Gottin L. Type of fluid in severe sepsis and septic shock. *Minerva Anestesiologica* 2011; 77(12):1190-1196.
- (2) Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declere AD et al. Effects of Fluid Resuscitation With Colloids vs Crystalloids on Mortality in Critically Ill Patients Presenting With Hypovolemic Shock The CRISTAL Randomized Trial. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2013; 310(17):1809-1817.
- (3) Marik PE, Cavallazzi R. Does the Central Venous Pressure Predict Fluid Responsiveness? An Updated Meta-Analysis and a Plea for Some Common Sense. *Critical Care Medicine* 2013; 41(7):1774-1781.
- (4) Vieillard-Baron A, Slama M, Cholley B, Janvier G, Vignon P. Echocardiography in the intensive care unit: from evolution to revolution? *Intensive Care Medicine* 2008; 34(2):243-249.
- (5) Noritomi DT, Vieira MLC, Mohovic T, Bastos JF, Cordioli RL, Akamine N et al. Echocardiography for Hemodynamic Evaluation in the Intensive Care Unit. *Shock* 2010; 34:59-62.
- (6) Vignon P. Hemodynamic assessment of critically ill patients using echocardiography Doppler. *Current Opinion in Critical Care* 2005; 11(3):227-234.
- (7) Barbier C, Loubieres Y, Schmit C, Hayon J, Ricome JL, Jardin FO et al. Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Medicine* 2004; 30(9):1740-1746.
- (8) Schefold JC, Storm C, Bercker S, Pschowski R, Oppert M, Kruger A et al. Inferior Vena Cava Diameter Correlates with Invasive Hemodynamic Measures in Mechanically Ventilated Intensive Care Unit Patients with Sepsis. *Journal of Emergency Medicine* 2010; 38(5):632-637.
- (9) Stawicki SP, Braslow BM, Panebianco NL, Kirkpatrick JN, Gracias VH, Hayden GE et al. Intensivist Use of Hand-Carried Ultrasonography to Measure IVC Collapsibility in Estimating Intravascular Volume Status: Correlations with CVP. *Journal of the American College of Surgeons* 2009; 209(1):55-61.
- (10) Lamia B, Ochagavia A, Monnet X, Chemla D, Richard C, Teboul JL. Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity. *Intensive Care Medicine* 2007; 33(7):1125-1132.
- (11) Nguyen HB, Banta DP, Stewart G, Kim T, Bansal R, Anholm J et al. Cardiac Index Measurements by Transcutaneous Doppler Ultrasound and Transthoracic Echocardiography in Adult and Pediatric Emergency Patients. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 2010; 24(3):237-247.
- (12) Nagdev AD, Merchant RC, Tirado-Gonzalez A, Sisson CA, Murphy MC. Emergency Department Bedside Ultrasonographic Measurement of the Caval Index for Noninvasive Determination of Low Central Venous Pressure. *Annals of Emergency Medicine* 2010; 55(3):290-295.

- (13) Muller L, Toumi M, Bousquet PJ, Riu-Poulenc B, Louart G, Candela D et al. An Increase in Aortic Blood Flow after an Infusion of 100 ml Colloid over 1 Minute Can Predict Fluid Responsiveness The Mini-fluid Challenge Study. *Anesthesiology* 2011; 115(3):541-547.
- (14) Lanspa MJ, Grissom CK, Hirshberg EL, Jones JP, Brown SM. Applying Dynamic Parameters to Predict Hemodynamic Response to Volume Expansion in Spontaneously Breathing Patients with Septic Shock. *Shock* 2013; 39(2):155-160.
- (15) Agricola E, Bove T, Oppizzi M, Marino G, Zangrillo A, Margonato A et al. "Ultrasound comet-tail images": A marker of pulmonary edema - A comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. *Chest* 2005; 127(5):1690-1695.
- (16) Copetti R, Soldati G, Copetti P. Chest sonography: a useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome. *Cardiovascular Ultrasound* 2008; 6.
- (17) Bedetti G, Gargani L, Corbisiero A, Frassi F, Poggianti E, Mottola G. Evaluation of ultrasound lung comets by hand-held echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2006; 4:34.
- (18) Wetterslev M, Haase N, Johansen RR, Perner A. Predicting fluid responsiveness with transthoracic echocardiography is not yet evidence based. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57(6):692-697.
- (19) Biais M, Vidil L, Sarrabay P, Cottenceau V, Revel P, Sztark F. Changes in stroke volume induced by passive leg raising in spontaneously breathing patients: comparison between echocardiography and Vigileo (TM)/FloTrac (TM) device. *Critical Care* 2009; 13(6).