

# L'accesso intraosseo in emergenza/urgenza: revisione della letteratura

## *Intraosseous access in emergency/urgency: review of the literature*

■ **MARIANEVE GALLO<sup>1</sup>, ROBERTA LODINI<sup>2</sup>, ANNE DESTREBECQ<sup>3</sup>, AGOSTINO D'ANTUONO<sup>4</sup>, STEFANO TERZONI<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Infermiere, Urologia, Istituto Auxologico Italiano, Milano

<sup>2</sup> Infermiere, Tutor Corso di Laurea in Infermieristica polo didattico San Paolo, Università degli Studi di Milano

<sup>3</sup> Ricercatrice MED45, Università degli Studi di Milano

<sup>4</sup> Infermiere, Servizio infermieristico tecnico riabilitativo aziendale, Azienda Ospedaliera San Paolo, Milano

<sup>5</sup> PhD, infermiere tutor, Corso di Laurea in Infermieristica polo didattico San Paolo, Università degli Studi di Milano

### RIASSUNTO



**Introduzione:** reperire un adeguato accesso vascolare in emergenza è spesso difficile. La via endovenosa è la prima scelta; nell'impossibilità di utilizzarla, l'accesso intraosseo è una potenziale alternativa. Questo articolo esplora tale possibilità.

**Materiali e metodi:** revisione narrativa condotta su Pubmed, Cinahl, Cochrane Library, Embase; valutazione di qualità degli articoli con checklist CONSORT e STROBE.

**Risultati:** nei 17 articoli sono stati studiati i dispositivi BIG® (Bone Injection Gun), EZ-IO®, FAST1®, le differenze tra accesso intraosseo e accessi vascolari, i parametri farmacocinetici. Gli outcome utilizzati sono stati la percentuale di successo dei tentativi d'inserimento, il tempo richiesto dalla procedura, la facilità di utilizzo e alcuni parametri farmacocinetici.

**Discussione:** negli studi non vi sono bias clinici evidenti. Diversi studi sono stati condotti su animali e devono essere confermati da ulteriori ricerche.

**Conclusioni:** l'accesso intraosseo è una valida alternativa in termini di semplicità, percentuale di successo al primo tentativo, tempo d'inserimento. L'EZ-IO® risulta il dispositivo più semplice e veloce da utilizzare per reperire l'accesso intraosseo. Sono necessarie ulteriori ricerche per valutare l'efficacia delle somministrazioni per via intraossea rispetto alla via venosa.

**Parole chiave:** Accesso intraosseo, Dispositivo intraosseo, Emergenza, Infermiere.

### ABSTRACT



**Introduction:** finding adequate vascular access in emergency is often difficult. Intravenous infusions are the first choice, but when it is impossible to access veins, intraosseous access represents a valid alternative. This paper explores such possibility.

**Materials and methods:** narrative review on PubMed, CINAHL, Cochrane Library, and Embase; quality of papers was assessed with the CONSORT and STROBE checklist.

**Results:** 17 articles have studied the BIG® (Bone Injection Gun), EZ-IO®, and FAST1®. They compared ease of use, pharmacokinetic parameters of intraosseous and intravenous infusions, success rates and time required by the intraosseous procedure performed with the different devices.

**Discussion:** no evident biases were found in the papers. Several studies have been conducted on animals, and the results need further investigation.

**Conclusions:** intraosseous access is easy and fast, and provides high success rates at first attempt. The EZ-IO® device is the simplest and faster among all those studied. Further studies are needed, to evaluate the effectiveness of intraosseous infusions compared to intravenous.

**Key words:** Intraosseous access, Intraosseous device, Emergency, Nurse.

Revisione bibliografica

PERVENUTO IL 14/02/2014

ACCETTATO IL 01/06/2014

Corrispondenza per richieste:

Stefano Terzoni,

stefano.terzoni@ao-sanpaolo.it

Gli autori dichiarano di non aver conflitto di interessi.

## Introduzione

Il reperimento di un adeguato accesso vascolare nel contesto di emergenza/urgenza è una pratica infermieristica tanto importante quanto difficoltosa. La letteratura riporta casi in cui per reperire un accesso venoso sono stati necessari dai 3 ai 12 minuti, con una percentuale d'insuccesso compresa fra il 10% e il 40%.<sup>1,2</sup>

Nonostante ciò, l'accesso venoso rappresenta tuttora la prima scelta per reperire un accesso vascolare in emergenza, essendo poco traumatico per il paziente e, se reperito rapidamente, ottimo per le procedure cliniche. Tuttavia, quando la via vascolare non può essere utilizzata per ragioni di tempo, difficoltà nell'inserimento o problemi legati alle condizioni del paziente, è necessaria un'altra soluzione. L'accesso intraosseo rappresenta una via alternativa agli accessi endovenosi comunemente utilizzati.<sup>3</sup>

Le prime prove empiriche a favore dell'utilizzo di questa tecnica sono state prodotte nel 1830 ed in uno studio del 1922. Drinker e Lund esaminarono la circolazione dello sterno e proposero il concetto di spazio intraosseo come vena non cedevole. Dimostrarono che le sostanze infuse nel midollo osseo raggiungono rapidamente la circolazione centrale.<sup>4</sup> La tecnica intraossea fu largamente impiegata in procedure salvavita durante la Seconda Guerra Mondiale, ma fu in seguito abbandonata a favore dell'accesso venoso

periferico, per ragioni di costi e semplicità di utilizzo.<sup>5</sup> Ad oggi, l'uso dell'accesso intraosseo è ben noto nell'emergenza pediatrica, essendo utilizzato in tutti i casi di difficile reperimento venoso.<sup>6-9</sup> A partire dal 2005, le linee guida dell'American Heart Association e dell'European Resuscitation Council per la rianimazione cardiopolmonare hanno stabilito l'appropriatezza della tecnica anche nell'adulto, suggerendo l'utilizzo del midollo osseo come via di infusione per la circolazione centrale.<sup>10-13</sup>

L'accesso intraosseo è ancora poco conosciuto e utilizzato nelle procedure d'emergenza attuate su pazienti adulti; il suo utilizzo, tuttavia, è ora incoraggiato dalla disponibilità di dispositivi semplici e di rapido utilizzo. Questo articolo compendia le evidenze disponibili.

## Materiali e metodi

È stata condotta una prima ricerca esplorativa sulle banche dati PubMed, Cochrane Library, CINAHL ed Embase, utilizzando le parole chiave "intraosseous infusion", "intraosseous access", "intraosseous access prehospital", "intraosseous device" e "prehospital".

Per valutare la possibilità di eseguire una revisione sistematica, dapprima la ricerca è stata condotta senza limiti di date o disegni di studio. La pertinenza degli articoli è stata valutata in base al titolo e all'abstract. Sono stati inclusi studi

pubblicati in inglese (non è stato reperito materiale in italiano) condotti su adulti e su animali, contenenti confronti tra l'accesso intraosseo e quello venoso, oppure tra differenti sedi d'accesso e dispositivi intraossei in termini di successo nel posizionamento e parametri farmacocinetici. Sono stati esclusi gli studi riguardanti l'ambito pediatrico e quelli pubblicati prima del 2005. A seguito di queste valutazioni, considerata la variabilità dei disegni di studio, si è optato per una revisione narrativa con lo schema PICO (Pazienti, Intervento, Comparazione, Outcome) (**Tabella 1**).

Poiché la ricerca bibliografica ha portato ad analizzare le caratteristiche di vari dispositivi per l'accesso intraosseo, oltre al PICO sopra citato ne è stato formulato un altro senza variazioni alla voce Pazienti in cui gli outcome erano rappresentati dalla facilità di utilizzo e dalla percentuale di successo al primo tentativo riguardante ognuno dei dispositivi considerati. Le voci Intervento e Outcome includevano di volta in volta i singoli dispositivi; l'intento era trovare studi che presentassero il maggior numero possibile di comparazioni tra dispositivi, per ottenere un quadro completo della situazione.

Gli articoli ottenuti con i criteri sopra esposti sono 17 in totale.

La qualità metodologica degli studi è stata valutata tramite le checklist STROBE<sup>14</sup> (Strengthening the Reporting of Ob-

**Tabella 1** – Schema PICO

Pazienti	Intervento	Comparazione	Outcome
Adulti, in condizioni di emergenza-urgenza, con necessità di ricevere infusioni rapide di farmaci	Posizionamento di accesso intraosseo (in qualunque sede)	Posizionamento di accesso venoso (centrale o periferico)	Tempo d'inserimento, percentuale di successi al primo tentativo, massima concentrazione plasmatica delle soluzioni infuse, tempo di ipotermia.

Tabella 2 – Caratteristiche dei dispositivi

Nome commerciale	Caratteristiche	Siti d'inserzione indicati in letteratura
EZ-IO® (Vidacare, San Antonio, USA)	Il catetere intraosseo dotato di mandrino si innesta sull'apposito trapano che serve a posizionarlo all'interno dell'osso. Terminato il posizionamento, si rimuove il mandrino e si può iniziare l'infusione. Disponibile in 3 modelli da scegliere secondo la fascia di peso del paziente.	Tibia prossimale, tibia distale, omero <sup>33</sup>
JAMSHIDI® (CareFusion Corp., San Diego, CA, USA)	Si posiziona manualmente senza l'uso di altri dispositivi; è provvisto di una punta a becco di flauto e di una guida in plastica che consente di regolare la profondità da raggiungere. Si utilizza anche per le biopsie osteomidollari.	Tibia distale <sup>34</sup>
BIG® (Bone Injection Gun – WaisMed Ltd., West Hempstead, New York, USA)	Permette il posizionamento dell'ago nel tessuto osseo tramite un applicatore a scatto provvisto di molla. Disponibile in 2 modelli con codice colore per adulti (blu) e bambini (rosso).	Tibia prossimale, omero prossimale <sup>33</sup>
FAST1® (PYNG Medical Corp., Richmond, BC, Canada)	È dotato di una guida cilindrica che contiene il dispositivo d'infusione, provvista di aghi-guida lungo la circonferenza. L'operatore preme manualmente la guida sul sito d'inserzione innestandola nel tessuto osseo. Il dispositivo resta in sede dopo la rimozione della guida.	Sterno <sup>33</sup>
MAN-IO® (Cook Med Inc., Bloomington, USA)	Deve essere posizionato manualmente (MANual-IntraOsseous) introducendolo con la pressione della mano.	Tibia distale <sup>16</sup>

Tabella 3 – Sintesi dei risultati (ND=non determinato)

	EZ-IO®	BIG®	MAN-IO®	FAST 1®	CVP	CVC
Tempo inserimento	1.8±0.9 min	2.2±1.0 min	ND	ND	5.6 min	9.9 min
Percentuale successo	97.8%	80%	79.5%	89.5%	46%	60%
Tempo max concentrazione plasmatica	97 secondi	ND	ND	ND	89 secondi	70 secondi
Facilità utilizzo	9.8/10	8.7/10	6.7/10	8.7/10	ND	ND

servational Studies in Epidemiology) e CONSORT<sup>15</sup> (Consolidated Standards of Reporting Trials). Pur non essendo concepite per l'accertamento metodologico, esse riportano tutti i criteri che gli studi dovrebbero possedere per essere descritti in modo completo; per questo motivo si è deciso di impiegarle.

8 studi controllati<sup>16,17-23</sup> sono stati valutati con la CONSORT e 5 studi osservazionali<sup>24-28</sup> con la STROBE. 4 studi<sup>29-32</sup> hanno disegni di studio differenti da quelli per cui le checklist sono state sviluppate. Tra questi vi sono 2 studi osservazionali prospettici<sup>29,30</sup> in cui i pazienti hanno ricevuto entrambi i trattamenti (accesso intraosseo e catetere venoso centrale), uno studio<sup>31</sup> osservazionale prospettico in cui i risultati sono stati confrontati con le evidenze in letteratura e, infine, uno studio<sup>32</sup> osservazionale multicentrico.

Gli studi analizzati con la checklist

CONSORT mancano dei descrittori "Ancillary analyses" e "Adverse events". Gli studi analizzati, tranne un trial clinico randomizzato controllato (RCT, Randomized Clinical Trial)<sup>22</sup>, non sono stati condotti in cieco e pertanto mancano i relativi item.

Solo 2 RCT<sup>17,22</sup> rispettano tutte le caratteristiche della checklist, ad eccezione delle mancanze comuni a tutti gli studi citate in precedenza. Altri studi quasi sperimentali<sup>20,21</sup> e interventistici randomizzati crossover<sup>19,23</sup> sono stati analizzati con la CONSORT, che ha evidenziato la mancanza di dettagli nell'esposizione dei criteri di randomizzazione.

5 studi sono stati analizzati con la checklist STROBE: uno studio osservazionale retrospettivo<sup>25</sup> e uno prospettico<sup>27</sup> rispettavano tutte le caratteristiche; 3 studi<sup>24,26,28</sup> presentavano lacune nella descrizione dei metodi statistici e dei risultati ottenuti.

## Risultati

Gli studi considerati hanno valutato diversi dispositivi per l'accesso intraosseo, in termini di tempo necessario per l'inserimento, facilità di utilizzo e percentuale di successo (**Tabella 2 e 3**).

La letteratura riporta come controindicazioni principali la presenza di osteoporosi, fratture, protesi in prossimità del sito d'inserzione, danni da pregressi tentativi infruttuosi di accesso intraosseo.<sup>33</sup> Per il dispositivo FAST1® la letteratura indica espressamente lo sterno come unica possibile sede d'inserzione.<sup>34</sup>

In merito alle differenze tra l'accesso intraosseo e quello vascolare, considerando i tempi d'inserimento, la percentuale di successo al primo tentativo e parametri farmacocinetici, i dati ottenuti nei diversi studi tendono a mostrare l'efficacia del dispositivo intraosseo, in particolare dell'EZ-IO®.

I tempi medi d'inserimento di due modelli diversi, valutati a partire dall'apertura della confezione all'infusione corretta della terapia prescritta, variano da  $1.8 \pm 0.9$  min<sup>18</sup> (EZ-IO<sup>®</sup>) vs  $2.2 \pm 1.0$  min<sup>18</sup> (BIG<sup>®</sup>). È stato inoltre valutato il tempo richiesto dalla sola introduzione del dispositivo nello spazio intraosseo e i risultati propongono un tempo di  $32 \pm 11$  secondi<sup>16</sup> per EZ-IO<sup>®</sup> e  $33 \pm 28$  secondi<sup>16</sup> per MAN-IO<sup>®</sup>. Gli studi esaminati hanno valutato anche i tempi di inserimento di cateteri venosi periferici (CVP) e cateteri venosi centrali (CVC). I risultati dimostrano che il primo richiede in media 5.6 minuti<sup>17</sup>, mentre il secondo richiede dagli 8 ai 9.9 minuti.

Le percentuali di successo al primo tentativo d'inserimento sono pari al 79.5%<sup>16</sup> per il MAN-IO<sup>®</sup>, all'80%<sup>18</sup> per il BIG<sup>®</sup> e raggiungono l'89.5% e il 97.8%<sup>16</sup> rispettivamente per FAST1<sup>®</sup> ed EZ-IO<sup>®</sup>. Non è stato trovato il dato riguardante l'ago JAMSHIDI. In tutti gli studi citati, la percentuale di successo è stata definita come posizionamento saldo dell'ago e capacità di aspirare midollo o infondere senza segni di stravaso. È interessante comparare questi dispositivi con quelli endovenosi, le cui percentuali di successo vanno dal 46% (accesso periferico) al 60% (accesso centrale).<sup>29,30</sup>

Per quanto riguarda la farmacocinetica, il tempo di raggiungimento della massima concentrazione plasmatica riportato negli studi è di 97 secondi<sup>20,23</sup> per la via intraossea (dispositivo EZ-IO<sup>®</sup>), 70 secondi per la via venosa centrale<sup>20</sup> e 89 secondi per la via venosa periferica.<sup>20,23</sup> Larabee et al.<sup>21</sup> hanno studiato su animali l'efficacia della somministrazione intra-

ossea di soluzione salina a 4°C per l'induzione di ipotermia terapeutica (34°C) dopo arresto cardiaco, rilevando la temperatura esofagea dopo intraossea e dopo infusione venosa tramite CVC. Dei 5 animali trattati con infusione endovenosa, 4 hanno raggiunto la temperatura prevista in un tempo medio di  $15.49 \pm 8.94$  minuti. Dei 5 trattati con infusione intraossea, nessuno ha raggiunto i 34°C nemmeno dopo un tempo all'incirca doppio rispetto a quello misurato nel gruppo di controllo ( $30.00 \pm 0.07$  minuti).

Hoskins et al.<sup>20</sup> hanno condotto uno studio su animali valutando la massima concentrazione plasmatica con l'infusione di un marcatore attraverso l'accesso intraosseo tibiale, omerale, sternale e CVC. Il tempo è risultato minore in caso di infusione sternale ( $53 \pm 11$  secondi) rispetto alla sede tibiale ( $107 \pm 27$  secondi). Tra la via omerale ed il CVC non sono emerse differenze significative.

Von Hoff et al.<sup>23</sup> hanno condotto uno studio su pazienti con diagnosi di cancro, valutando i parametri farmacocinetici tra la via intraossea in spina iliaca e la via venosa periferica rispetto l'infusione di morfina solfato. Lo studio non ha prodotto differenze farmacocinetiche significative tra le due vie. È necessario precisare che la ricerca è stata condotta su pazienti con particolari caratteristiche cliniche e i risultati ottenuti non possono essere estesi ad altre categorie di farmaci.

I dispositivi sono stati anche valutati dagli operatori rispetto alla semplicità di utilizzo. Su scala da 0 a 10, i valori sono pari a 6.7<sup>16</sup> per MAN-IO<sup>®</sup>, 8.7<sup>22</sup> per BIG<sup>®</sup> e FAST1<sup>®</sup> e 9.8<sup>16</sup> per EZ-IO<sup>®</sup>.

L'efficacia ai fini della somministra-

zione di farmaci è stata esaminata in 2 studi<sup>24,27</sup> che hanno valutato la velocità d'infusione tramite accesso eseguito con EZ-IO<sup>®</sup> in tibia prossimale, distale e omerale. Gli studi hanno dimostrato che, senza utilizzo di sacca a pressione, l'infusione è più veloce se l'accesso intraosseo avviene nella tibia prossimale.

I risultati cambiano se si utilizza una sacca a pressione (Tan et al.<sup>24</sup> considerano una sacca di 300 mmHg, Ong<sup>27</sup> una sacca da 165 ml/min), poiché le velocità aumentano in tutte le sedi senza differenze significative. Ciò conferma che l'utilizzo della sacca a pressione è molto efficace per la somministrazione di ampi volumi in tempi ridotti.<sup>32</sup>

## Discussione

Tutti gli autori degli studi concordano sull'importanza di ottenere un accesso vascolare tempestivo in situazioni di emergenza e considerano l'accesso intraosseo un'alternativa valida che possa sopperire a tale esigenza. Gli studi condotti hanno valutato soprattutto EZ-IO<sup>®</sup> (dispositivo meccanico) e BIG<sup>®</sup> (dispositivo automatico). Solo uno studio<sup>22</sup> ha paragonato BIG<sup>®</sup>, FAST1<sup>®</sup> e JAMSHIDI<sup>®</sup>; quest'ultimo è già impiegato nelle realtà ospedaliere per le biopsie osteomidollari.

Gli outcome utilizzati dai ricercatori per stabilire il dispositivo migliore sono stati la percentuale di successo, il tempo di inserimento e la facilità di utilizzo. È necessario precisare che non tutti gli studi sono stati condotti su soggetti umani vivi. Brenner et al.<sup>16</sup> hanno condotto uno studio in cui i partecipanti hanno posizionato EZ-IO<sup>®</sup> e BIG<sup>®</sup> su cadaveri umani, Shavit et al.<sup>19</sup> hanno utiliz-

zato come modello un arto inferiore di un tacchino. Hartholt et al.<sup>22</sup> suggeriscono che il tempo d'inserimento del JAMSHIDI® sia più rapido rispetto a quello del BIG® e del FAST1® ma questo studio non ha valutato l'EZ-IO®. Va inoltre precisato che le ricerche hanno utilizzato criteri diversi per definire l'intervallo di tempo in cui la procedura si svolge: secondo Brenner et al.<sup>16</sup> tale range è "l'intervallo di tempo da quando viene allestito il set a quando si somministrano 10 ml di soluzione fisiologica nel modello di cadavere umano". Reades et al.<sup>17</sup> hanno valutato il tempo "dall'arrivo sulla scena all'inizio della somministrazione"; Leidel et al.<sup>18</sup> hanno considerato il tempo dell'allestimento del set, la preparazione della cute del paziente, l'inserimento del dispositivo e la somministrazione della prima infusione; Hartholt et al.<sup>22</sup> hanno considerato l'intervallo di tempo dall'apertura della confezione alla somministrazione di 10 ml di soluzione fisiologica dopo l'aspirazione di midollo; Ong et al.<sup>27</sup> hanno infine considerato solo il tempo di posizionamento dell'ago nel modello osseo.

Rispetto alla facilità di utilizzo, 3 studi<sup>16,27,32</sup> suggeriscono che EZ-IO® sia più semplice da utilizzare rispetto a FAST1®, BIG® e MAN-IO®, mentre in 2 studi<sup>19,22</sup> le differenze non sono state considerate rilevanti dagli autori. È necessario precisare che le valutazioni sono state condotte con strumenti differenti (scale del dolore Visual Analogic Scale e Numerical Rating Scale).

Infine, si segnala che gli studi sono stati condotti su campioni ristretti di animali e i risultati ottenuti sono limitati al

farmaco utilizzato nella procedura, senza possibilità di generalizzare i risultati.

### Conclusioni

L'analisi della letteratura ha evidenziato l'efficacia dell'accesso intraosseo nel contesto di emergenza/urgenza: tale metodica, rispetto all'accesso venoso (sia centrale che periferico), richiede tempi d'inserimento più brevi e offre maggiori probabilità di successo.

Il dispositivo EZ-IO®, la cui immissione in commercio è più recente rispetto a quella degli altri modelli esaminati, presenta la maggior percentuale di successo e richiede tempi d'inserimento più brevi. La letteratura raccomanda l'accesso in tibia prossimale e suggerisce la possibilità di utilizzare una sacca a pressione per aumentare il volume infuso.

La ricerca bibliografica ha reperito materiale eterogeneo, con studi non sempre comparabili rispetto ai campioni esaminati, alle condizioni di esposizione, ai criteri di inclusione ed esclusione; questi fattori, uniti alla limitatezza campionaria degli studi (condotti su animali e cadaveri umani, oltre che su persone vive), non consentono di generalizzare i risultati alla popolazione umana in emergenza/urgenza. Ulteriori studi su ampi campioni di pazienti sono pertanto necessari, al fine di ottenere solide evidenze soprattutto in merito ai parametri farmacocinetici e alle velocità d'infusione raggiungibili; questi due parametri, considerato il contesto di emergenza cui la procedura è destinata, sembrano di particolare rilevanza e meritevoli di considerazione nell'ambito di future indagini.

Non sono stati trovati studi che com-

parassero l'aspetto costo/efficacia o l'impatto del tipo di dispositivo su eventuali complicanze; in particolare, mancano dati su possibili eventi avversi riscontrabili durante la procedura. Nel complesso, nonostante la sostanziale aderenza complessiva degli studi ai dettami delle checklist CONSORT e STROBE, numerosi sono gli aspetti clinici che ancora devono essere studiati. Considerate le potenzialità della tecnica intraossea emerse nel corso di questa revisione, gli aspetti citati sono certamente meritevoli d'indagine. La disponibilità di dati ottenuti da studi di buona qualità, ampi e dotati di follow-up per la valutazione di complicanze, fornirà importanti informazioni cliniche e consentirà analisi di costo-beneficio, consentendo di prendere decisioni in merito all'eventuale adozione routinaria di questa promettente tecnica.

### Bibliografia

1. OTTOMANO M. *L'accesso intraosseo. Una valida alternativa nel soccorso al traumatizzato*. IRC trauma journal n. 5, aprile 2012. Disponibile all'indirizzo [www.ircouncil.it/files/documenti/Documenti\\_nuovi\\_2/TJAnno%202\\_Numero%205.pdf](http://www.ircouncil.it/files/documenti/Documenti_nuovi_2/TJAnno%202_Numero%205.pdf). Ultimo accesso 31/08/2013.
2. WAYNE MA. *Adult intraosseous vascular access in emergency medicine*. European Critical Care & Emergency Medicine. 2009; 1:33-36.
3. QUINN LM, SHEIKH A. *Establishing intravenous access in an emergency situation*. Emerg Med J. 2012; 30:136-40.
4. DRINKER C, DRINKER K, LUND C. *The circulation in the mammalian bone marrow*. Am J Physiol. 1922; 62:1-92.
5. DUBLICK MA, HOLCOMB JB. *A review of intraosseous vascular access: current status and military application*. Military Medicine. 2000; 165(7):552-9.
6. HEINILD S, SONDERGAARD T, TUDVAD F. *Bone mar-*

- row infusions in childhood: experience from a thousand infusions. *J Pediatr.* 1947; 30:400-411.
7. ENGLE WA. *Pediatric IO Infusions: impact on vascular access time.* *Injury.* 2003; 36:1039.
  8. ROSETTI VA, THOMPSON BM, MILLER J et al. *Intraosseous infusion: an alternative route of pediatric intravascular access.* *Ann Emerg Med.* 1985; 14:885-8.
  9. AMERICAN HEART ASSOCIATION. *American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: pediatric advanced life support.* *Circulation.* 2005; 112:IV-167 – IV-187.
  10. AMERICAN HEART ASSOCIATION. *Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care, 7.2: Management of cardiac arrest.* *Circulation.* 2005; 112 (suppl. 1):IV-58-IV-66.
  11. NOLAN JP, DEAKIN CD, SOAR J, BOTTIGER BW, SMITH G. *European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005.* Section 4. *Adult advanced life support.* *Resuscitation.* 2005; 67(suppl. 1):S39-86.
  12. NOLAN JP, SOAR J, ZIDEMAN DA et al. *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4 Adult advanced life support.* *Resuscitation.* 2010; 81:1219-1276.
  13. AMERICAN HEART ASSOCIATION. *2010 Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care.* *Circulation.* 2010; 122(18) Suppl. 3:S742, S881.
  14. VON ELM E, ALTMAN DG, EGGER M. *STROBE Statement: linee guida per descrivere gli studi osservazionali.* [Online] Oct-Nov 2007. [www.strobe-statement.org/index.php?id=available-checklists](http://www.strobe-statement.org/index.php?id=available-checklists). Ultimo accesso 31/08/2013.
  15. ALTMAN DG, SCHULZ KF, MOHER D. et al. *The Revised CONSORT Statement for Reporting Randomized Trials: Explanation and elaboration.* *Annals of Internal Medicine.* 2001; 134(1):663-694.
  16. BRENNER T, BERNHARD M, HELM M et al. *Comparison of two intraosseous infusion systems for adult emergency medical use.* *Resuscitation.* 2008; 78:314-19.
  17. READES R, STUDNEK J, GARRET J et al. *Intraosseous versus intravenous vascular access during out of hospital cardiac arrest: a randomized controlled trial.* *Annals of Emergency Medicine.* 2011; 58:509-16.
  18. LEIDEL B, KIRCHOFF C, BRAUNSTEIN V et al. *Comparison of two intraosseous access devices in adult patients under resuscitation in the emergency department: A prospective, randomized study.* *Resuscitation.* 2010; 81:994-99.
  19. SHAVIT I, HOFFMANN Y, GALBRAITH R, WAISMAN Y. *Comparison of two mechanical intraosseous Infusion devices: A pilot, randomized crossover trial.* *Resuscitation* 2009; 80:1029-33.
  20. HOSKINS L, DO NASCIMENTO P, LIMA R, TENORIO J, KRAMER G. *Pharmacokinetics of intraosseous and central venous drug delivery during cardiopulmonary resuscitation.* *Resuscitation.* 2012; 83:107-12.
  21. LARABEE M, CAMPBELL J, SEVERYN, LITTLE C. *Intraosseous infusion of ice cold saline is less efficacious than intravenous infusion for induction of mild therapeutic hypothermia in a swine model of cardiac arrest.* *Resuscitation.* 2011; 82:603-06.
  22. HARTHOLT K, LIESHOUT E, THIES W et al. *Intraosseous devices: a randomized controlled trial comparing three intraosseous devices.* *Prehospital Emergency Care.* 2010; 14:6-13.
  23. VON HOFF D, PHARM J, MILLER L et al. *Does intraosseous equal intravenous? A pharmacokinetic study.* *The American Journal of medicine* 2008; 26:31-38.
  24. TAN B, CHONG S, KOH Z et al. *EZ-IO in the ED: an observational, prospective study comparing flow rates with proximal and distal tibia intraosseous access in adults.* *The American journal of Emergency Medicine.* 2012; 30:1602-06.
  25. SUNDE G, HERADSTVEIT B, VIKENES B, HELTNE J. *Emergency intraosseous access in a helicopter emergency medical service: a retrospective study.* *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine.* 2010; 18:52-57.
  26. GAZIN N, AUGER H, JABRE P et al. *Efficacy and safety of the EZ-IO intraosseous device: out of hospital implementation of a management algorithm for difficult vascular access.* *Resuscitation.* 2010; 82:126-9.
  27. ONG M, CHAN Y, OH J et al. *An observational, prospective study comparing tibial and humeral intraosseous access using the EZ-IO.* *The American journal of emergency medicine* 2009; 27:8-15.
  28. ONG M, NGO A, WIJIAYA R. *An observational, prospective study to determinate the ease of vascular access in adults using a novel intraosseous access device.* *Annals Academy of Medicine* 2009; 38:121-4.
  29. LEIDEL B, KIRCHOFF C, BOGNER V et al. *Comparison of intraosseous versus central venous vascular access in adults under resuscitation in the emergency department with inaccessible peripheral veins.* *Resuscitation.* 2012; 83:40-45.
  30. LEIDEL B, KIRCHOFF C, BOGNER V et al. *Is the intraosseous access route fast and efficacious compared to conventional central venous catheterization in adult patients under resuscitation in the emergency department? A prospective observational pilot study.* *Patient safety in surgery.* 2009; 3:24-32.
  31. SANTOS D, CARRON P, YERSIN B, PASQUIER M. *EZ-IO intraosseous device implementation in a pre-hospital emergency service: a prospective study and review of the literature.* *Resuscitation.* 2012; 84:440-445.
  32. SCHALK R, SCHWEIGKOFER U, LOTZ G et al. *Efficacy of the EZ-IO needle driver for out of hospital intraosseous access: a preliminary, observational, multicenter study.* *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine.* 2011; 19:65-70.
  33. DAY MW. *Intraosseous devices for intravascular access in adult trauma patients.* *Crit Care Nurse.* 2011; 31(2):76-89.
  34. STONE MB, TEISMANN NA, WANG R. *Ultrasonographic confirmation of intraosseous needle placement in an adult unembalmed cadaver model.* *Ann Emerg Med.* 2007; 49(4):515-9.