

# ARDS e danno polmonare da ventilazione meccanica: recenti acquisizioni terapeutiche

## ARDS and ventilator induced lung injury: current therapeutic strategies



Edoardo Piervincenzi<sup>1</sup>  
Vito Marco Ranieri<sup>1</sup>  
Corrado Mollica<sup>2</sup> (foto)

### Riassunto

L'ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) nel corso degli anni ha subito numerose denominazioni ascrivibili alla sua non univocità etiologica, con conseguenti diverse classificazioni, sino all'inquadramento attuale dato dal gruppo di studio ARDS network (Berlino, 2012). Nonostante gli sforzi compiuti in questi anni in ambito terapeutico, che hanno portato ad una sensibile riduzione di incidenza di exitus per insufficienza respiratoria irreversibile (solo il 16% dei casi), l'ARDS permane una patologia ad altissima mortalità, dovuta generalmente alla diffusione extra-polmonare del danno d'organo (MOF, *Multi-Organ Failure*), spesso proprio a causa di modelli ventilatori responsabili dell'amplificazione del danno polmonare (VILI, *Ventilator Induced Lung Injury*). Recentemente si è dimostrato come il biotrauma polmonare da ventilazione meccanica, instaurandosi su un polmone di dimensioni ridotte a causa della patologia sottostante (*baby lung*), possa propagarsi ad altri organi attraverso vie di *signaling* extracellulare, contribuendo all'insorgenza di MOF e aumentandone drasticamente le percentuali di mortalità. Il che ha indotto ad effettuare strategie ventilatorie "protettive", utilizzando Volumi correnti (*Tidal Volume*, Vt) ridotti a 6 mL/kg/peso corporeo ideale, livelli di Pressione Positiva di Fine Espirazione (PEEP, *Positive End-Expiratory Pressure*) adeguati e Pressioni di plateau (Pplat) < 30 cmH<sub>2</sub>O al fine di evitare fenomeni di apertura/chiusura alveolare (atelectrauma) o di sovradistensione (barotrauma), combinate con manovre di pronazione/supinazione. Il riscontro d'insorgenza di biotrauma, pur utilizzando la VAM (Ventilazione Artificiale Meccanica) protettiva, ha recentemente indotto all'impiego di modelli di ventilazione ultra-protettiva (4 mL/kg/peso corporeo ideale) al fine di minimizzare tale fenomeno. L'impiego di tecniche di depurazione extracorporea di CO<sub>2</sub>, quale l'ECCO<sub>2</sub>R (*Extra-Corporeal CO<sub>2</sub> Removal*), finalizzato a correggerne l'inevitabile conseguente ipercapnia, costituisce, al momento, la principale sfida terapeutica.

### Summary

Over the years the ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) has undergone numerous renames and classifications until reaching the current classification given by the study group "ARDS network" in Berlin in 2012. Despite the efforts undertaken in the last years in the therapeutic strategies, it still remains a very high mortality disease with a not unique etiology, that leads the clinical research on ventilatory therapy to have the highest priority. Mechanical ventilation, with increasingly stringent standards, can be indeed identified as the main cause for the amplification of lung injury. Recent clinical evidence has shown how biotrauma lung induced by ventilator can spread to other organs through extracellular signaling pathways contributing to the onset of Multi-Organ Failure (MOF) and dramatically increasing mortality rates. Nowadays, the most common trend is towards a low Tidal Volume (Vt) ventilation (6 mL/kg Predicted Body Weight or PBW), adequate PEEP (Positive End-Expiratory Pressure) level (10-15 cmH<sub>2</sub>O in mild and moderate ARDS and > 15 cmH<sub>2</sub>O in severe ARDS) with plateau Pressure (Pplat) < 30 cmH<sub>2</sub>O to avoid alveolar opening/closing events (atelectrauma) or alveolar overdistention (barotrauma) combined with additional strategies such as prone position. The latest evidence suggests that, perhaps, a traditional protective ventilation may not be sufficient to prevent further lung damage. Therefore, further clinical trials have been commenced on the use of a ventilation technique at lower Vt (overprotective) (4 mL/kg PBW). In this regard, with a growing level of clinical evidence, the extracorporeal gas purification techniques such as ECCO<sub>2</sub>R (*Extra-Corporeal CO<sub>2</sub> Removal*) have been combined with ventilatory strategies, allowing more and more complex ventilatory therapies in order to protect the lung parenchyma and guarantee an adequate gas exchange.

<sup>1</sup> Anestesia e Terapia Intensiva Respiratoria, Università La Sapienza, Policlinico Umberto I, Roma; <sup>2</sup> Già Servizio Terapia Intensiva Respiratoria (STIRS), A.O. S. Camillo-Forlanini, Roma

### Parole chiave

Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) • Danno polmonare indotto dal ventilatore (VILI) • Manovre di reclutamento • Titolazione PEEP • Rimozione extra-corporea di CO<sub>2</sub> (ECCO<sub>2</sub>R)

### Key words

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) • Ventilator Induced Lung Injury (VILI) • Recruitment maneuvers (RMs) • PEEP titration • Extra-Corporeal CO<sub>2</sub> Removal (ECCO<sub>2</sub>R)

Ricevuto il 6-3-2017.

Accettato il 25-7-2017.



Corrado Mollica  
Già Servizio di Terapia Intensiva Respiratoria (STIRS)  
A.O. S. Camillo-Forlanini  
via Germanico, 96  
00192 Roma  
c.mollica@libero.it

## Definizione

L'ARDS, attualmente acronimo di *Acute Respiratory Distress Syndrome*, è stata definita in svariati modi a seconda del grado di conoscenza dell'etiopatogenesi e di pari passo con l'affinamento delle metodiche diagnostiche, specie di quelle per immagini.

Oggi tale entità nosologica è caratterizzata dal tempo di insorgenza rispetto all'evento scatenante (generalmente entro 1 settimana), da opacità polmonari bilaterali evidenti alla RX/TC, dall'origine non-cardiogenica dell'edema polmonare e dal grado di ossigenazione tissutale espresso come rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  (Pressione arteriosa di ossigeno/Frazione inspiratoria di ossigeno), in presenza di valori di PEEP (*Positive End-Expiratory Pressure*) o CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*)  $\geq 5$   $\text{cmH}_2\text{O}$ , come indicato dalla Classificazione di Berlino <sup>1,2</sup> del 2012, attualmente in vigore (Tabella I).

## Un aspetto peculiare dell'ARDS: il *baby lung*

Nell'ARDS si ha una riduzione della superficie alveolare ventilabile globale (300-500g) che rende il polmone quantitativamente simile a quello di un bambino di 5-6 anni (*baby lung*) <sup>3</sup>; inoltre si accentuano i fenomeni di "dipendenza" gravitazionale delle zone polmonari declivi.

**Nell'ARDS si ha una riduzione della superficie alveolare ventilabile globale che rende il polmone quantitativamente simile a quello di un bambino di 5-6 anni.**

L'entità del fenomeno dipende dalla gravità dell'ARDS (in termini di parenchima coinvolto dal processo patologico) e, conseguentemente, da quanto risulta ridotta la *compliance* del sistema respiratorio (polmone-gabbia toracica), correlata com'è in funzione diretta all'entità del *baby lung*. La bassa *compliance*, quindi, è conseguente alla riduzione della superficie alveolare indenne, dovuta alla disomogeneità della patologia, che determina zone polmonari sane ed altre interessate dal processo patologico; in quest'ultime sono presenti aspetti riconducibili ad alterazioni che vanno dall'alveolite alla fibrosi finale "distrettuale". Il *baby lung* tuttavia si è rivelato un concetto squisitamente funzionale. In posizione prona, infatti, con la redistribuzione del *baby lung* dalle regioni ventrali a quelle dorsali, si è rilevato un incremento delle aree ventilabili e una più omogenea distribuzione delle forze di distensione sul polmone. Ciò comporta un miglioramento dell'ossigenazione, contribuendo a far guadagnare tempo, in attesa che la terapia della noxa patogena faccia effetto.

A determinare il danno polmonare da ventilazione artificiale (*Ventilator Induced Lung Injury*, VILI), non sembra essere tanto l'impiego in sé di un alto volume

corrente (*Tidal Volume*, Vt), quanto il suo rapporto con il *baby lung* ( $\text{Vt}/\text{baby lung}$ ), nel senso che più piccolo è il *baby lung* (cioè le aree reclutabili), maggiore il rischio di impiegare una ventilazione potenzialmente dannosa. Il che ha fornito il razionale ad un approccio ventilatorio "protettivo" <sup>3</sup> e le basi teoriche all'interpretazione di concetti quali il baro- e il volu-trauma. L'applicazione di una PEEP, espandendo il *baby lung*, permette una maggiore distensione di unità alveolari già aperte e ne recluta di nuove <sup>4</sup>.

## Il danno polmonare da ventilazione artificiale (VILI/VALI)

L'ARDS è una patologia di estrema gravità, alquanto comune (incidenza di circa 80 casi per 100.000 abitanti l'anno) con una mortalità ospedaliera stimata tra il 33% ed il 50%. È noto da tempo <sup>5</sup> che la mortalità per insufficienza respiratoria irreversibile (cioè non trattabile con Ventilazione Artificiale Meccanica o VAM) costituisce solo il 16% dei casi di ARDS, mentre la prima causa di morte rimane la sepsi di origine extra- o intrapolmonare. In una recente *survey* internazionale <sup>6</sup> condotta su circa 29.000 pazienti ammessi in ICU (*Intensive Care Unit*), circa 3.000 presentarono una diagnosi compatibile con ARDS. Di questi, 2.377 svilupparono ARDS nelle prime 48 ore e furono trattati con iMV (Ventilazione Meccanica previa intubazione). Dalla succitata *survey* emerge che i pazienti con ARDS in meno del 30% dei casi ricevevano un Vt pari o inferiore ad 8 mL/kg di peso corporeo ideale; solamente nel 40,1% veniva monitorata la Pplat e nell'82,6% dei casi era impiegata una PEEP minore di 12  $\text{cmH}_2\text{O}$  con una mortalità ospedaliera del 35%. Il sottogruppo di pazienti con ARDS moderata-severa era trattato con valori più elevati di PEEP ( $> 15$   $\text{cmH}_2\text{O}$ ) e presentava una mortalità pari o superiore al 40%. Risulta inoltre ben dimostrata la relazione lineare esistente tra Pplat e *driving pressure* con la mortalità, dal momento che i pazienti con una *driving pressure*  $> 14$   $\text{cmH}_2\text{O}$  al primo giorno presentavano un *outcome* peggiore <sup>6</sup>.

La sua rilevanza clinica è strettamente correlata all'effetto iatrogeno della terapia ventilatoria di supporto (VILI), ovvero di *Ventilator Associate Lung Injury* (VALI), cioè "danno polmonare indotto dal ventilatore".

**VILI e VALI sono due fenomeni simili, ma non identici: il primo è un danno iatrogeno su un polmone altresì sano, il secondo è un danno aggiunto su un polmone già patologico.**

VILI e VALI sono due fenomeni simili, ma non identici: il primo è un danno iatrogeno su un polmone altresì sano, il secondo è un danno aggiunto (e spesso poco

evitabile) su un polmone già patologico<sup>7</sup>. Le basi fisiologiche, meccaniche e biologiche restano peraltro le stesse nei due fenomeni.

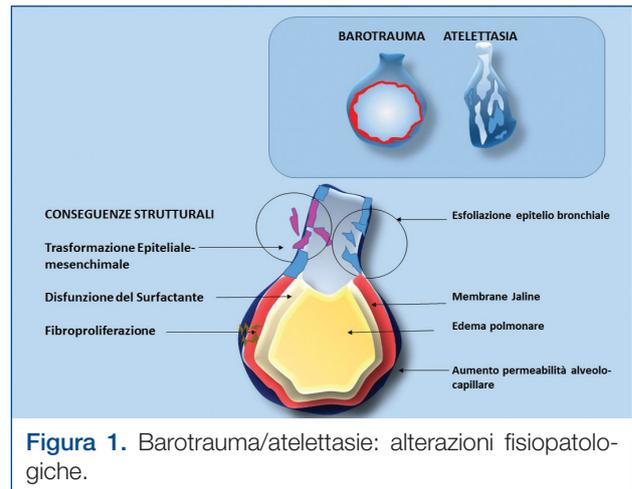
Il VILI non è un concetto nuovo; fin dal 1956<sup>8</sup>, infatti, a seguito dell'impiego (protratto) di alti Vt (12 mL/kg di peso corporeo ideale) ed alte Pressioni di plateau (Pplat)<sup>a</sup> (fino a 50 cmH<sub>2</sub>O) in pazienti affetti da poliomielite spinale, si riscontrarono segni radiografici ascrivibili a danno alveolare diffuso, infiltrati alveolari, edema polmonare e membrane ialine, in un quadro definito "polmone da respiratore". Il che veniva confermato anche in pazienti con ARDS, nei quali una ventilazione ad alti Vt senza l'impiego di PEEP (ZEEP: PEEP = 0), comportava l'insorgenza di "barotrauma" per sovradistensione (*strain*)<sup>b</sup> parenchimale, dovuta ad elevata pressione transpolmonare (*stress*)<sup>c</sup> e perdite di aria<sup>9</sup>. Ulteriori studi sperimentali<sup>10</sup> hanno descritto la presenza di un edema polmonare da alterata permeabilità conseguente alla somministrazione di alti Vt, associati o meno all'impiego contemporaneo di alti livelli di PEEP.

Tuttavia è stato dimostrato che l'insorgenza di VILI non dipende unicamente dall'impiego di alti Vt; si è infatti ipotizzato che, a bassi volumi polmonari, la tensione sulle pareti alveolari (*shear stress*)<sup>d</sup> dovuta alla ripetuta apertura e chiusura di unità polmonari distali, interdipendenti, ma caratterizzate da differenti proprietà meccaniche, possa indurre un danno (atelectrauma) del parenchima polmonare<sup>11</sup>.

**Si ritiene che lo stress meccanico responsabile di VILI sia correlato al reclutamento/de-reclutamento durante VAM di alveoli precedentemente collassati (atelectrauma) e/o di sovradistensione alveolare (volutrauma).**

Attualmente si ritiene che lo stress meccanico responsabile di VILI sia correlato al reclutamento/de-reclutamento durante VAM di alveoli precedentemente collassati (atelectrauma) e/o di sovradistensione (iperinflazione) alveolare (volutrauma). Tale danno è ancor più favorito dalla presenza di aree parenchimali disomogenee tipiche dell'ARDS, ove coesistono alterazioni del surfactante, edema alveolare ed atelettasie. L'impiego della PEEP può minimizzare la disomogeneità indotta dalla VAM, come dimostrato da studi sperimentali *in vivo* su polmone di ratto<sup>12,13</sup> (Figura 1).

Il danno parenchimale da sovradistensione alveolare porta conseguentemente al reclutamento-attivazione dei neutrofilii, responsabili questi dell'insorgenza di fibrosi in fase tardiva di malattia. A livello della



**Figura 1.** Barotrauma/atelettasie: alterazioni fisiopatologiche.

barriera epiteliale ed endoteliale esso è causa di un aumento della permeabilità capillare per coinvolgimento dei lipidi di membrana; il che, oltre ad essere causa d'insorgenza di edema polmonare, determina la perdita della compartimentazione cellulare e la conseguente traslocazione nel circolo sistemico dei mediatori stessi, di batteri e di liposaccaridi batterici, cui consegue danno d'organo sistemico (MOF, *Multi-Organ Failure*) e drastico incremento della mortalità. È quanto viene definito con il termine di "biotrauma"<sup>14-18</sup>. C'è evidenza tuttavia che strategie ventilatorie protettive, di per sé non responsabili di necrosi parenchimale diretta, possano comunque provocare il rilascio di mediatori dell'infiammazione, presumibilmente attraverso meccanismi di attivazione legati allo stiramento del parenchima e così indurre MOF<sup>19</sup> (Figura 2).

## Strategie terapeutiche

Al fine di minimizzare il biotrauma sono state impiegate diverse strategie terapeutiche (Figura 3): un Vt ridotto per limitare la sovradistensione, elevati valori di PEEP per prevenire l'atelectrauma, manovre di reclutamento alveolare (RMs), tali intendendosi le procedure terapeutiche atte a ridistendere alveoli collassati, così da minimizzarne la disomogeneità nelle diverse zone polmonari. Occorre tuttavia sottolineare che i suddetti interventi rappresentano unicamente forme di sostegno all'insufficienza d'organo, atte unicamente a guadagnare il tempo necessario all'intervento terapeutico vero e proprio, qual è la cura medica o chirurgica della patologia sottostante che ha determinato l'insorgenza di ARDS.

<sup>a</sup> Pplat: pressione di fine inspirazione, mantenuta costante ("plateau") in VAM.

<sup>b</sup> *Strain*: rapporto tra Volume Corrente e Capacità Funzionale Residua (Vt/CFR).

<sup>c</sup> Ptranspolmonare: definita dalla differenza tra Pressione alveolare e Pressione pleurica (Paw -Ppl): definisce l'entità di "stress" cui è sottoposto il polmone in VAM.

<sup>d</sup> *Shear stress*: stress meccanico che si genera quando il sangue o l'aria attraversano una superficie cellulare, generando conseguentemente una forza diretta parallelamente alla membrana plasmatica, che induce una distorsione in senso tangenziale alla cellula.

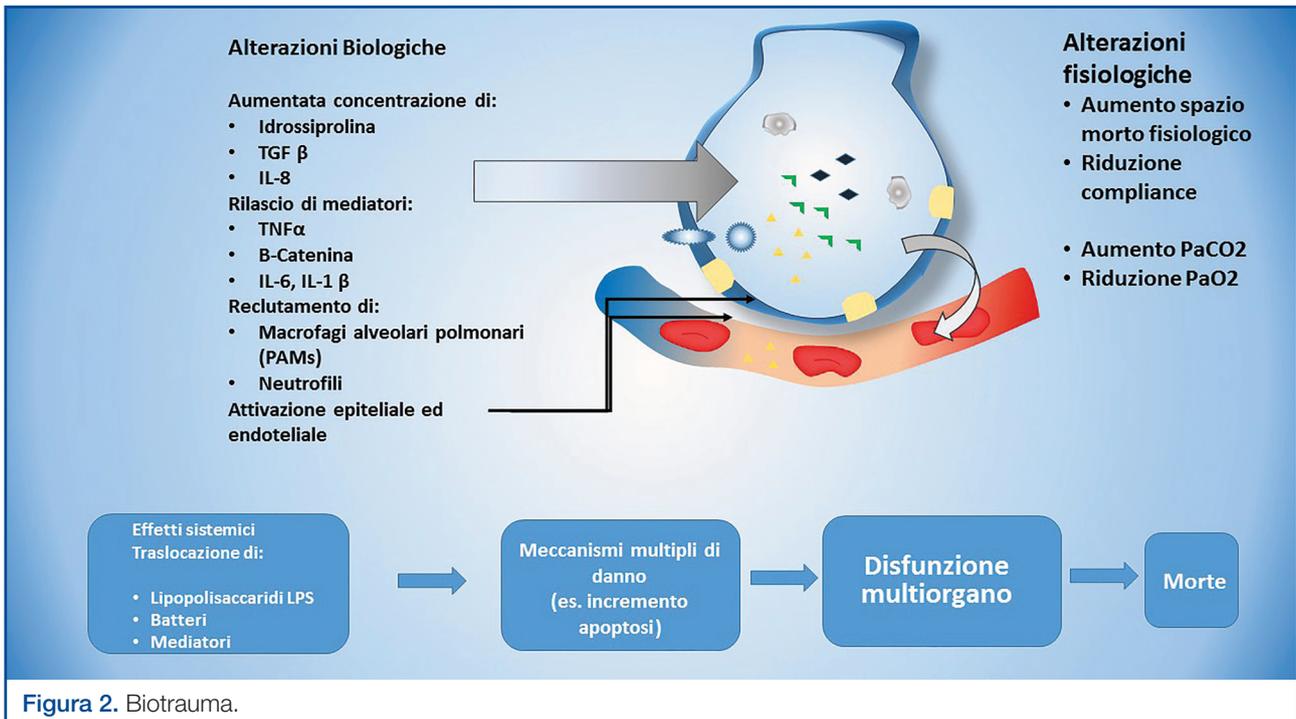


Figura 2. Biotrauma.

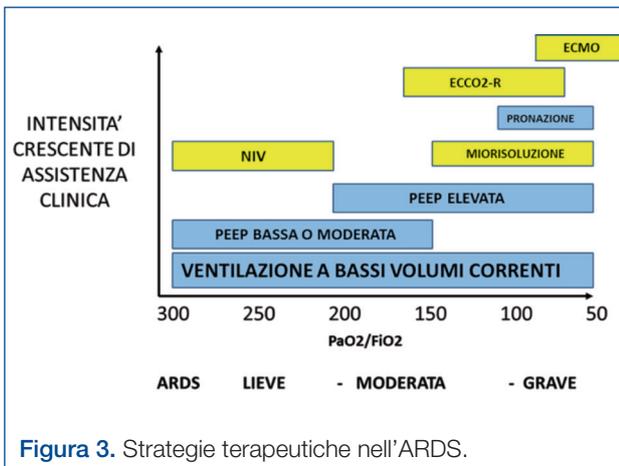


Figura 3. Strategie terapeutiche nell'ARDS.

### a) Ventilazione a bassi volumi correnti

Il riscontro di una sensibile (22%) riduzione della mortalità in soggetti con *early* ARDS (ARDS modesta;

vedi Tabella I) ventilati con bassi Vt (ventilazione protettiva) ne ha modificato le strategie ventilatorie<sup>20,21</sup>.

L'impiego di Vt ridotti (6 mL/kg di PBW) e di Pplat mantenute al di sotto dei 25-26 cmH<sub>2</sub>O è risultato infatti associato ad una riduzione della mortalità ospedaliera del 9%, rispetto a quella riscontrata in soggetti ventilati con metodica tradizionale (Vt pari a 12 mL/kg di PBW e 28-30 cmH<sub>2</sub>O di Pplat)<sup>22</sup>.

**L'impiego di Vt ridotti e di Pplat mantenute al di sotto dei 25-26 cmH<sub>2</sub>O è risultato associato ad una riduzione della mortalità ospedaliera del 9%, rispetto a quella riscontrata con metodica tradizionale.**

Tuttavia il Vt applicato tende a distribuirsi unicamente alle zone areate per il fenomeno del *pendelluft* alveolare<sup>e 23</sup>; ne consegue che maggiore è la percentuale di polmone non areato, maggiore sarà l'iperinflazione delle zone ventilate, con conseguente

Tabella I. Gravità dell'ARDS.

• PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> tra 300 e 200 con PEEP/CPAP di almeno 5 cmH <sub>2</sub> O: ARDS "modesta"
• PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> tra 200 e 100 con PEEP di almeno 5 cmH <sub>2</sub> O: ARDS "moderata"
• PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 100 con PEEP di almeno 5 cmH <sub>2</sub> O: ARDS "severa".

<sup>e</sup> *Pendelluft* alveolare: fenomeno caratterizzato dal trasferimento di gas alveolare da regioni polmonari "nondipendenti" a regioni "dipendenti" contigue al diaframma durante respirazione "spontanea" a pressione positiva, dovuto verosimilmente ad una non uniforme modificazione della pressione transpolmonare durante contrazione diaframmatica. L'assenza del fenomeno in pazienti ventilati artificialmente dopo curarizzazione ha indotto ad attribuirlo alla disomogenea distribuzione del flusso aereo in regioni con differenti pressioni dinamiche a diverse costanti di tempo, quale conseguenza di variazioni della Pressione pleurica indotte dall'attività del diaframma e dalle modificazioni della curvatura della parete della gabbia toracica che ne derivano.

liberazione di citochine pro-infiammatorie<sup>24 25</sup>. L'impiego di bassi Vt, inoltre, potrebbe non essere in grado di garantire la riapertura di dette aree. Infatti ogni qual volta la ventilazione alveolare si riduce (per riduzione del Vt o della frequenza respiratoria), anche la pressione media delle vie aeree si riduce ed il polmone tende a collassare.

Maggiore è la riduzione della ventilazione, maggiore risulta essere il collasso ed il peso del polmone (atelettasia gravitazionale)<sup>26</sup>. Ne consegue peggioramento dell'ipossiemia, oltre che insorgenza di ipercapnia ed acidosi respiratoria (da ipoventilazione alveolare)<sup>27</sup>. Si è cercato di ovviare a tale fenomeno tramite l'impiego di elevati valori di PEEP in grado di mantenere aperto il polmone<sup>28</sup>, sempre cercando di ottenere il valore più basso di *driving pressure*<sup>f</sup>, onde minimizzare il danno parenchimale conseguente all'iperinflazione<sup>29</sup>.

## b) Ventilazione con alti valori di PEEP

L'impiego di elevati valori di PEEP (> 15 cmH<sub>2</sub>O) durante la VAM è controverso<sup>30</sup>; sebbene indubbiamente migliori l'ossigenazione riducendo l'atelectrauma alveolare<sup>31</sup>, tanto da essere considerato un importante predittore di mortalità in casi di "non reclutabilità"<sup>32</sup>, è peraltro causa di effetti collaterali rilevanti, sia emodinamici, quali la riduzione del ritorno venoso (per incremento della pressione pleurica), che parenchimali, quali la sovradistensione (barotrauma) con la possibile rottura di unità alveolari.

Inoltre l'incremento della pressione nel circolo polmonare conseguente all'impiego di alti valori di PEEP è responsabile del danno vascolare da distensione, che risulta essere un altro fattore di stimolo sulle cellule endoteliali alla formazione di edema polmonare<sup>33 34</sup>.

Per quanto attiene alla reclutabilità alveolare, riconosciamo due sottocategorie di pazienti:

1. pazienti a "bassa reclutabilità" che non si giovano dell'impiego di alti valori di PEEP e sono esposti ad un rischio maggiore di sovradistensione<sup>35</sup>;
2. pazienti con un maggiore grado di reclutabilità affetti da ARDS severa, i quali mostrano una migliore risposta alla PEEP in termini di ossigenazione e di *outcome* (mortalità)<sup>36 37</sup>.

Tuttavia una recente *Cochrane review*, effettuata su sette *trial*, concludeva non esserci relazione, ai fini dell'*outcome*, tra alti e bassi valori di PEEP<sup>38</sup>. Attualmente l'attenzione è volta, più che al miglioramento dell'ossigenazione, a mantenere il polmone aperto dopo averlo reclutato, prevenendone il collasso<sup>39 40</sup>.

## c) Manovre di reclutamento alveolare: quale PEEP?

Molte sono le strategie proposte per effettuare un reclutamento alveolare nei pazienti con ARDS e gua-

dagnare parenchima ventilabile: tutte hanno lo scopo di innalzare temporaneamente la pressione transpolmonare per riaprire alveoli collassati.

La scelta del valore di PEEP prima e dopo RMs è una delle sfide più avvincenti e uno degli argomenti più dibattuti negli ultimi anni.

In considerazione dell'importanza che assume la pressione transpolmonare nell'ARDS valutata in funzione delle modificazioni della pressione esofagea (Pes) (quest'ultima assunta peraltro come "surrogato" della pressione pleurica) essa potrebbe rappresentare il metodo più idoneo a settare la PEEP<sup>41</sup>.

Tuttavia la Pes risulta essere eccessivamente influenzata da molteplici fattori quali: gli artefatti cardiaci, la diversa distribuzione della pressione pleurica tra le zone "dipendenti" e le "non dipendenti" (influenzate come sono dalla forza di gravità che aumenta nelle regioni declivi), oltre che dalle variazioni conseguenti alla postura (supina o eretta).

Recentemente sono state proposte misure del grado di stress meccanico derivanti dal rapporto esistente tra reclutamento/de-reclutamento alveolare e grado di iperinflazione durante la VAM a volume controllato; misure, queste, ottenute attraverso l'analisi delle curve di pressione nelle vie aeree<sup>42</sup>.

Infine, in studi sperimentali condotti su animali, il riscontro di un danno polmonare indotto dal volutrauma di entità maggiore di quello indotto dall'atelectrauma (ottenuto impiegando volumi polmonari e *driving pressure* di minore entità) ha portato a considerare la curva Pressione-Volume statica quale migliore indice di VILI<sup>43</sup>.

Attualmente le RMs, soprattutto se all'interno di una strategia ventilatoria protettiva, sono certamente da prendersi in considerazione, sebbene non presentino ancora un alto livello di evidenza. Esse sembrano efficaci nel ridurre il danno polmonare, pur se sussistono controversie circa il valore di PEEP da applicare<sup>44</sup>, che si è dimostrato peraltro ininfluente ai fini dell'*outcome*<sup>45</sup>. Ne vengono proposte numerose varianti: alcune prevedono un innalzamento progressivo della PEEP; altre, più statiche, sfruttano periodi di ventilazione a PEEP elevata, intervallati da un improvviso ripristino della ventilazione di base.

**Le manovre di reclutamento alveolare sembrano efficaci nel ridurre il danno polmonare, pur se sussistono controversie circa il valore di PEEP da applicare.**

Indipendentemente dalla manovra che si utilizzi occorre considerare nell'esecuzione delle RMs e nella valutazione di efficacia delle stesse alcuni concetti fondamentali<sup>45 46</sup>:

- la PEEP di reclutamento ha una importanza rela-

<sup>f</sup> *Driving Pressure*: definita dalla differenza tra la Pressione di Plateau e la PEEP (P<sub>plat</sub> - PEEP); è la pressione che si viene a generare a seguito dell'impiego di un determinato valore di Vt, responsabile dell'apertura di zone collassate alla fine dell'espiazione.

tiva rispetto alla PEEP e alla pressione transpolmonare necessaria poi a mantenere aperto il parenchima così reclutato. Infatti è fondamentale impostare, successivamente alla manovra di reclutamento, una PEEP adeguata per ottenere una *driving pressure* che sia la più bassa possibile – generalmente al di sotto dei 15 cmH<sub>2</sub>O – ma che sia nel contempo adeguata a mantenere aperta la porzione di parenchima reclutato. Occorre rilevare, per contro, che valori elevati di PEEP vengono applicati solo in pochissimi casi di ARDS severa. Né va certamente dimenticato, inoltre, l'impatto emodinamico generale e distrettuale che l'applicazione di valori elevati di PEEP inevitabilmente comporta;

- va sempre considerata poi l'esistenza di una diversa responsività alle RMs sui soggetti non responsivi; infatti, l'aumento della PEEP non agirà tanto sul parenchima polmonare, quanto sul sistema cardiovascolare, con effetti emodinamici sfavorevoli in termini di gittata cardiaca e, in definitiva, sull'ossigenazione tissutale<sup>47-49</sup>;
- una recente metanalisi su 1.658 pazienti<sup>50</sup> ha rilevato come l'esecuzione di RMs, effettuate indifferentemente a PEEP incrementale o a PEEP elevata per breve tempo, riduceva la mortalità in ICU senza aumentare il rischio di barotrauma, ma non ne modificava l'*outcome* in termini di mortalità intraspedaliera e a 28 gg.

#### d) Manovre di pronazione/ supinazione

Le RMs hanno dimostrato particolare efficacia soprattutto nell'innalzare i livelli di PaO<sub>2</sub> per 24-48 h dopo la manovra stessa, così da costituire quel trattamento "ponte" verso la risoluzione medica o chirurgica del quadro scatenante l'ARDS. Hanno un razionale di impiego nel concetto stesso di *baby lung* e sono effettuate per migliorare l'ossigenazione con diversi meccanismi, tra i quali, precipuamente, l'incremento del volume polmonare e la riduzione delle atelettasie. Pur considerate di relativamente facile effettuazione e scevre da effetti collaterali sono risultate efficaci dopo una settimana di VAM nel 70-80% di soggetti affetti da ARDS, purché in fase precoce. Tra gli effetti collaterali viene segnalata l'insorgenza di piaghe da decubito conseguenti al numero di pronazioni e un'efficacia variabile a seconda dell'etiologia dell'ARDS; i limiti sono la mancata standardizzazione del supporto ventilatorio impiegato durante pronazione e, in definitiva, la sostanziale ininfluenza sui giorni di degenza, sebbene uno studio abbia dimostrato che in pazienti con ARDS severa l'applicazione precoce di sessioni prolungate di pronazione riduca significativamente la mortalità a 28 e 90 giorni<sup>51 52</sup>.

#### e) "Dialisi" extra-corporea della CO<sub>2</sub> (ECCO<sub>2</sub>R)

Alcuni studi hanno messo in evidenza come in pazienti con una larga quota di polmone interessa-

to dalla patologia causa di ARDS (e quindi con un *baby lung* molto piccolo), anche l'impiego di un Vt di 6 mL/kg di PBW e di una Pplat non superiore a 25-26 cmH<sub>2</sub>O possano non essere sufficienti ad evitare fenomeni di iperinflazione e quindi di amplificazione del biotrauma. A tal proposito negli ultimi anni si cerca di minimizzare tale fenomeno con l'impiego di modelli di ventilazione ultra-protettiva (4 mL/kg di PBW)<sup>53</sup>. Questa strategia ventilatoria comporta quasi inevitabilmente ipercapnia, acidosi respiratoria e conseguenti alterazioni del microcircolo, quali la vasocostrizione a livello del circolo polmonare (con peggioramento ulteriore degli scambi gassosi per l'aggravarsi dello *shunt*) e la vasodilatazione ipercapnica cerebrale, particolarmente pericolosa nei pazienti con patologia intracranica.

**È di recente introduzione, nella terapia dell'ARDS, un sistema di supporto respiratorio extracorporeo per l'eliminazione della CO<sub>2</sub> o ECCO<sub>2</sub>R che permette di applicare una ventilazione ultra-protettiva.**

È di recente introduzione, nella terapia dell'ARDS, un sistema di supporto respiratorio extracorporeo per l'eliminazione della CO<sub>2</sub> ("dialisi" extra-corporea) o ECCO<sub>2</sub>R (*Extra-Corporeal CO<sub>2</sub> Removal*) che permette di applicare una ventilazione ultra-protettiva, senza peraltro incorrere nelle problematiche citate<sup>53-55</sup>.

Tale metodica, già applicata in via sperimentale alla fine degli anni '70 in pazienti affetti da insufficienza respiratoria terminale e ventilati artificialmente con 2-3 atti/m al fine di ridurre il barotrauma<sup>56</sup>, utilizza attualmente un circuito veno-venoso a basso flusso di sangue (< 450 mL/min), un catetere vascolare coassiale bilume di 14-18 French, una pompa peristaltica o centrifuga, uno scambiatore di gas a membrana collegato a una fonte di ossigeno (5-10 L/m) o all'aria medicale ed eventualmente un emofiltro (ECCO<sub>2</sub>R + emofiltrazione)<sup>57 58</sup>.

L'ECCO<sub>2</sub>R è stato proposto sia in pazienti con insufficienza respiratoria acuta ipossiémica severa affetti da ARDS che in pazienti con insufficienza respiratoria ipossiémica-iper-capnica<sup>59 60</sup>.

La velocità di rimozione della CO<sub>2</sub> in questi sistemi dipende, secondo la legge di Fick, dal flusso di sangue nel circuito, dalla PaCO<sub>2</sub>, dal flusso di O<sub>2</sub> nello scambiatore e dalle proprietà della sua membrana. I limiti all'utilizzo di ECCO<sub>2</sub>R sono: l'instabilità emodinamica o l'incapacità da parte del paziente a tollerare l'anticoagulazione necessaria al mantenimento della pervietà del circuito. Il grado di evidenza clinica, peraltro, non è attualmente sufficientemente alto da permetterne l'impiego generalizzato<sup>61</sup>.

Due *trial* multicentrici randomizzati e controllati in corso, il SUPERNOVA (ClinicalTrials.gov/NCT02282657), e il REST (ClinicalTrials.gov/NCT02654327) potranno fornirci probabilmente un livello di evidenza maggiore

sull'utilizzo di una ventilazione ultraprotettiva in associazione all'ECCO<sub>2</sub>R.

## f) ECMO: ossigenazione extra-corporea transmembrana

In caso di una ossigenazione arteriosa che permanga al di sotto dei 70 mmHg nonostante l'attuazione di tutte le strategie a disposizione (ottimizzazione della VAM, manovre di pronazione, ecc.), al fine di garantire un adeguato apporto di ossigeno ai tessuti, il supporto extracorporeo ad alto flusso (*ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*, ECMO) costituisce l'ultima arma a disposizione del clinico.

**In caso di una ossigenazione arteriosa che permanga al di sotto dei 70 mmHg il supporto extracorporeo ad alto flusso costituisce l'ultima arma a disposizione del clinico.**

Tale terapia va considerata anche al fine di valutare un possibile trasferimento verso un centro ECMO (ECMO network Italia) di quei pazienti la cui funzione respiratoria stia rapidamente peggiorando<sup>62</sup>. Nei casi suddetti si utilizzano circuiti veno-venosi con cannule di grosso calibro (19-29 Fr) in grado di garantire un elevato "flusso-sangue" nell'ossigenatore esterno, capaci di vicariare completamente la funzione polmonare di ossigenazione e rimozione della CO<sub>2</sub>.

La terapia con ECMO comporta problematiche inerenti scelta e modalità di ventilazione in presenza di un polmone gravemente compromesso, al fine di evitare l'amplificarsi del biotrauma. In assenza di chiare evidenze in tal senso, la strategia maggiormente impiegata attualmente prevede l'impiego di ventilazioni sempre più protettive (2-3 mL/kg di PBW) con PEEP di 12-15 cmH<sub>2</sub>O e una frequenza respiratoria vicina, se non inferiore, ai valori di un soggetto sano. L'*EOLIA trial*, attualmente in corso, sicuramente ci darà maggiori evidenze in tal senso (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01470703). In questo ambito si avverte la necessità di ulteriori studi fisiologici su larga scala, che costituiscano l'indispensabile razionale atto a ridurre al minimo il VILI durante l'assistenza extracorporea, così da permettere un recupero funzionale del polmone dopo la risoluzione della causa scatenante l'ARDS.

## g) Personalizzazione della ventilazione meccanica

Gli studi attuali sono volti a ricercare metodiche ventilatorie personalizzate non basate sull'applicazione di parametri standard, bensì su misurazioni funzionali del paziente, tali da permettere il più adeguato settaggio del ventilatore.

Nieman et al. in una recentissima *review* hanno illustrato i vari metodi fisiologici utilizzati in letteratura per il settaggio personalizzato della PEEP al fine di evitare

fenomeni di sovradistensione alveolare o atelectrauma<sup>63</sup>.

**Gli studi attuali sono volti a ricercare metodiche ventilatorie personalizzate basate su misurazioni funzionali del paziente, tali da permettere il più adeguato settaggio del ventilatore.**

Allo stato attuale però non sono stati individuati ancora degli strumenti sicuramente efficaci e agevolmente applicabili anche in Centri poco avvezzi alle tecniche di ricerca sperimentale, che permettano di impostare ventilazioni meccaniche totalmente personalizzate sul paziente.

## Conclusioni e indicazioni pratiche

Sicuramente dalla prima definizione di ARDS sono stati compiuti enormi sforzi tesi alla comprensione del fenomeno e alla sua gestione clinica. Potremmo riassumere le suddette problematiche come segue.

Il paziente affetto da ARDS presenta una grave insufficienza respiratoria ipossiémica, non correggibile con alti flussi di O<sub>2</sub>; la ventilazione artificiale, che è attualmente il trattamento standard, può determinare un danno polmonare (VILI) che ne condiziona sfavorevolmente l'*outcome*. Svariate strategie di trattamento, ventilatorio e non, vengono attualmente applicate al fine di minimizzare il VILI.

Ad oggi possiamo affermare con una buona dose di certezza, dettata dalle numerose evidenze, che i pilastri fondamentali su cui basare un corretto approccio al paziente con ARDS siano riassunti in Figura 3.

### Suggerimenti per una corretta gestione dei pazienti con ARDS in ventilazione artificiale:

- volume tidale non superiore a 6 mL/kg/peso corporeo ideale con valutazioni frequenti sia della clinica sia delle misure statiche e dinamiche del sistema respiratorio per prevederne l'andamento clinico;
- applicazione "mandatoria" di una PEEP (con valori elevati nelle forme più gravi);
- ventilazione in pronazione per i pazienti più gravi e miorsoluzione temporanea;
- valutazione della responsività alle manovre di reclutamento (pur senza un chiaro livello di evidenza nella loro applicazione routinaria);
- considerare tempestivamente la possibilità di centralizzare il paziente verso centri ECMO ad elevate specificità ed intensità di cure.

## Bibliografia

- 1 ARDS Definition Task Force. Ranieri VM, Thompson BT, Rubenfeld G, et al. *Acute Respiratory Distress Syndrome: the Berlin definition*. JAMA 2012;307:2526-33.
- 2 Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. *The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification and supplementary material*. Intensive Care Med 2012;38:1573-82.
- 3 Gattinoni L, Pesenti A. *The concept of "baby lung"*. Intensive Care Med 2005;31:776-84.
- 4 Gattinoni L, Marini JJ, Pesenti A, et al. *The "baby lung" became an adult*. Intensive Care Med 2016;42: 663-73.
- 5 Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, et al. *Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome*. Am Rev Respir Dis 1985;132:485-9.
- 6 Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al.; The LUNG SAFE Investigators and the ESICM Trials Group. *Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries*. JAMA 2016;315:788-800.
- 7 Rocco PR, Dos Santos C, Pelosi P. *Pathophysiology of ventilator-associated lung injury*. Curr Opin Anaesthesiol 2012;25:123-30.
- 8 D'Avignon PD, Hedenstrom G, Hedman C. *Pulmonary complications in respiratory patients*. Acta Med Scand 1956;154(Suppl. S316):86-90.
- 9 Kolobow T. *Volutrauma, barotrauma and ventilator-induced lung injury: lessons learned from animal research laboratory*. Crit Care Med 2004;32:1961-2.
- 10 Pingleton SK. *Complications of acute respiratory failure*. Am Rev Respir Dis 1988;137:1463-93.
- 11 Hubmayr RD. *Volutrauma and regional ventilation revisited*. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:1388-9.
- 12 Dreyfuss D, Saumon G. *Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies*. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:294-323.
- 13 Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. *High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure*. Am Rev Respir Dis 1988;137:1159-64.
- 14 Slutsky AS, Tremblay LN. *Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor?* Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1721-5.
- 15 Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. *Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial*. JAMA 1999;282:54-61.
- 16 Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. *Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome*. JAMA 2000;284:43-4.
- 17 Tremblay LN, Slutsky AS. *Pathogenesis of ventilator-induced lung injury: trials and tribulations*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2005;288:L596-8.
- 18 Parsons PE, Matthay MA, Ware LB, Eisner MD. National Heart, Lung, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. *Elevated plasma levels of soluble TNF receptors are associated with morbidity and mortality in patients with acute lung injury*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2005;288:L426-31.
- 19 Uhlig S. *Ventilation-induced lung injury and mechanotransduction: stretching it too far?* Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2002;282:L892-6.
- 20 Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. *Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med 1998;338:347-54.
- 21 Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al. The Multi-center Trial Group on Tidal Volume Reduction in ARDS. *Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:1831-8.
- 22 Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med 1998;338:355-61.
- 23 Yoshida T, Uchiyama A, Fujino Y. *The role of spontaneous effort during mechanical ventilation: normal lung versus injured lung*. J Intensive Care 2015;3:18.
- 24 The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med 2000;342:1301-8.
- 25 Terragni PP, Slutsky AS, Gattinoni L, et al. *Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:160-6.
- 26 Bellani G, Foti G, Patroniti N, et al. *Lungs of patients with acute respiratory distress syndrome show diffuse inflammation in normally aerated regions: a [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET/CT study*. Crit Care Med 2009;37:2216-22.
- 27 Gattinoni L. *Ultra-protective ventilation and hypoxemia*. Crit Care 2016;20:130.
- 28 Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R. *Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study*. Crit Care Med 1994;22:1530-9.
- 29 Slutsky AS, Ranieri VM. *Ventilator-induced lung injury*. N Engl J Med 2013;369:2126-36.
- 30 Briel M, Slutsky AS, Brochard L, et al. *Higher vs lower positive end expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome*. JAMA 2010;303:865-73.
- 31 Slutsky AS, Hudson LD. *PEEP or no PEEP — Lung recruitment may be the solution*. N Engl J Med 2006;354:1839-41.
- 32 Borges JB, Kacmarek RM, Carvalho CR, et al. *Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:268-78.
- 33 Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. *Lung recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med 2006;354:1775-86.
- 34 Dasenbrook EC, Needham DM, Brower RG, et al. *Higher PEEP in patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis*. Respir Care 2011;56:568-75.
- 35 Grasso S, Fanelli V, Cafarelli A, et al. *Effects of high versus low positive end-expiratory pressures in acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:1002-8.
- 36 Goligher EC, Villar J, Slutsky AS. *Positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome: when should we turn up the pressure?* Crit Care Med 2014;42:448-50.
- 37 Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, et al. *Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med 2015;372:747-55.
- 38 Santa Cruz R, Rojas JI, Nervi R, et al. *High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome*. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD009098.
- 39 Lachman B. *Open up the lung and keep the lung open*. Intensive Care Med 1992;18:319-21.
- 40 Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al.; Lung Open Ventilation Study Investigators. *Ventilation strategy using low tidal*

- volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:637-45.
- 41 Zin WA, Milic Emili J. *Esophageal pressure measurement*. In: Hamid Q, eds. *Physiologic basis of respiratory disease*. Hamilton ON, Canada: BC Decker, 2005: 639-47.
- 42 Grasso S, Terragni P, Mascia L, et al. *Airway pressure-time curve profile (stress index) detects tidal recruitment/hyperinflation in experimental acute lung injury*. *Crit Care Med* 2004;32:1018-27.
- 43 Güldner A, Ball L, Insorsi A, et al. *Comparative effects of volutrauma and atelectrauma on lung inflammation in experimental Acute Respiratory Distress Syndrome*. *Crit Care Med* 2016;44:854-65.
- 44 Hess DR. *Recruitment maneuvers and PEEP titration*. *Respir Care* 2015;60:1688-704.
- 45 Chiumello D, Algieri I, Grasso S, et al. *Recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome and during general anesthesia*. *Minerva Anestesiologica* 2016;82:210-20.
- 46 Terragni P, Ranieri MV, Brazzi L. *Novel approaches to minimize ventilator-induced lung injury*. *Current Opin Crit Care* 2015;21:20-5.
- 47 Cressoni M, Chiumello D, Carlesso E, et al. *Compressive forces and computed tomography-derived positive end-expiratory pressure in Acute Respiratory Distress Syndrome*. *Anaesthesiology* 2014;121:572.
- 48 Das A, Haque M, Chikhani M, et al. *Hemodynamic effects of lung recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome*. *BMC Pulm Med* 2017;17:34.
- 49 Constantin JM, Grasso S, Chanques G, et al. *Lung morphology predicts response to recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome*. *Crit Care Med* 2010;38:1108-17.
- 50 Hodgson C, Goligher EC, Young ME, et al. *Recruitment manoeuvres for adults with acute respiratory distress syndrome receiving mechanical ventilation*. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD006667.
- 51 Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L. *Prone position in acute respiratory distress syndrome*. *Eur Respir J* 2002;20:1017-28.
- 52 Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. *PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome*. *N Engl J Med* 2013;368:2159-68.
- 53 Fanelli V, Ranieri MV, Mancebo J, et al. *Feasibility and safety of low-flow extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate ultra-protective ventilation in patients with moderate acute respiratory distress syndrome*. *Crit Care* 2016;20:36.
- 54 Cove ME, MacLaren G, Federspiel WJ, Kellum JA. *Bench to bedside review: extracorporeal carbon dioxide removal, past present and future*. *Crit Care* 2012;16:232-41.
- 55 Morelli A, Del Sorbo L, Pesenti A, et al. *Extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO2R) in patients with acute respiratory failure*. *Intensive Care Med* 2017;43:519-30.
- 56 Gattinoni L, Kolobow T, Damia G, et al. *Extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO2R) a new form of respiratory assistance*. *Int J Artif Organs* 1979;2:183-5.
- 57 Romagnoli S, Ricci Z, Ronco C. *Novel extracorporeal therapies for combined renal-pulmonary dysfunction*. *Semin Nephrol* 2016;36:71-7.
- 58 Batchinsky AI, Jordan BS, Regn D, et al. *Respiratory dialysis: reduction in dependence on mechanical ventilation by veno-venous extracorporeal CO2 removal*. *Crit Care Med* 2011;39:1382-7.
- 59 Del Sorbo L, Pisani L, Filippini C, et al. *Extracorporeal CO2 removal in hypercapnic patients at risk of noninvasive ventilation failure: a matched cohort study with historical control*. *Crit Care Med* 2015;43:120-7.
- 60 Del Sorbo L, Fan E, Nava S, Ranieri VM. *ECCO2R in COPD exacerbation only for the right patients and with the right strategy*. *Intensive Care Med* 2016;42:1830-1.
- 61 Combes A, Pesenti A, Ranieri VM. *Fifty years of research in ARDS. Is extracorporeal circulation the future of acute respiratory distress syndrome management?* *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1161-70.
- 62 Gattinoni L, Tonetti T, Quintel M. *How best to set the ventilator on extracorporeal membrane lung oxygenation*. *Curr Opin Crit Care* 2017;23:66-72.
- 63 Nieman GF, Satalin J, Andrews P, et al. *Personalizing mechanical ventilation according to physiologic parameters to stabilize alveoli and minimize ventilator induced lung injury (VILI)*. *Intensive Care Med* 2017;5:8.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.