

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 13, 2008

VOL. 359 NO. 20

Ventilazione meccanica guidata dalla pressione esofagea nel danno polmonare acuto

Daniel Talmor, M.D., M.P.H., Todd Sarge, M.D., Atul Malhotra, M.D., Carl R. O'Donnell, Sc.D., M.P.H., Ray Ritz, R.R.T., Alan Lisbon, M.D., Victor Novack, M.D., Ph.D., e Stephen H. Loring, M.D.

RIASSUNTO

Premessa

La sopravvivenza dei pazienti con danno polmonare acuto (ALI) o sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) è stata migliorata dall'applicazione di una ventilazione a volume corrente ridotto e dall'uso di una pressione positiva di fine espirazione (PEEP); tuttavia, si sono incontrate delle difficoltà nella determinazione del livello ottimale di PEEP. In questo studio pilota, abbiamo stimato la pressione transpolmonare mediante impiego di cateteri a palloncino esofagei. Abbiamo ipotizzato che l'uso di misure di pressione pleurica, nonostante i limiti tecnici relativi all'accuratezza, potesse permetterci di individuare un valore di PEEP che mantenesse l'ossigenazione ed evitasse al tempo stesso il danno polmonare indotto da fenomeni ripetitivi di sovradistensione e collasso alveolare.

Metodi

Pazienti con ALI o ARDS sono stati randomizzati e sottoposti a ventilazione meccanica con PEEP impostata in base alle misure di pressione esofagea (gruppo "pressione esofagea") o in base alle raccomandazioni sullo standard di cura fornite dall'ARDS Network (gruppo di controllo). L'end-point primario era il miglioramento dell'ossigenazione. Gli end-point secondari comprendevano la compliance del sistema respiratorio e alcuni outcome clinici.

Risultati

Lo studio è stato interrotto dopo il reclutamento di 61 pazienti per raggiungimento dei criteri di interruzione anticipata. Il rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ a 72 ore è risultato superiore di 88 mmHg nel gruppo "pressione esofagea" rispetto al gruppo di controllo (intervallo di confidenza 95%, da 78.1 a 98.3; $P = 0.002$). Questo effetto si è mantenuto per tutto il periodo di follow-up (a 24, 48 e 72 ore; $P=0.001$, analisi della varianza per misure ripetute). Anche la compliance del sistema respiratorio è risultata significativamente migliore a 24, 48 e 72 ore nel gruppo "pressione esofagea" ($P = 0.01$, analisi della varianza per misure ripetute).

Conclusioni

In confronto allo standard di cura attuale, una strategia ventilatoria che utilizzi le pressioni esofagee per stimare la pressione transpolmonare migliora in misura significativa l'ossigenazione e la compliance. Studi clinici multicentrici sono necessari per determinare se questo approccio debba essere adottato su larga scala. (ClinicalTrials.gov numero NCT00127491)

Department of Anesthesia, Critical Care, and Pain Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center (D.T., T.S., R.R., A.L., S.H.L.); Division of Pulmonary and Critical Care and the Division of Sleep Medicine, Brigham and Women's Hospital (A.M.); Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center (C.R.O.); Harvard Clinical Research Institute (V.N.); e Harvard Medical School (D.T., T.S., A.M., C.R.O., A.L., S.H.L.) — tutti a Boston.

Le richieste di estratti devono essere inviate a: Dr. D. Talmor, Department of Anesthesia, Critical Care, and Pain Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, 1 Deaconess Rd., CC- 470, Boston, MA 02215, o all'indirizzo dtalmor@bidmc.harvard.edu.

Questo articolo (10.1056/NEJMoa0708638) è stato pubblicato presso www.nejm.org in data 11 Novembre 2008.

N Eng J Med 2008;359:2095-104 - Copyright© 2008 Massachusetts Medical Society

Le recenti evoluzioni dell'applicazione pratica della ventilazione meccanica hanno migliorato la sopravvivenza dei pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), ma la mortalità resta inaccettabilmente elevata. Se, da un lato, l'uso di volumi correnti ridotti ha dato prova di benefici evidenti nei pazienti con ARDS, non è ancora ben chiaro come scegliere il livello di pressione positiva di fine espirazione (PEEP).¹⁻⁴ Idealmente, la ventilazione meccanica dovrebbe fornire una pressione traspolmonare (data dalla pressione delle vie aeree meno la pressione pleurica) che mantenga un buon livello di ossigenazione e al tempo stesso minimizzi fenomeni ripetitivi di sovradistensione e collasso alveolare responsabili di danno polmonare.⁵ I pazienti in condizioni critiche, tuttavia, mostrano una marcata variabilità nei valori di pressione addominale e pleurica^{6,7}; di conseguenza, per un dato livello di PEEP, la pressione traspolmonare può variare in modo imprevedibile da paziente a paziente.⁷

Abbiamo stimato la pressione pleurica con impiego di un catetere a palloncino esofageo. Questa tecnica, pur essendo stata validata nei soggetti sani e negli animali, ma non è mai stata applicata sistematicamente nei pazienti in terapia intensiva. La nostra idea era di impostare la PEEP in base alle caratteristiche meccaniche del polmone e della parete toracica di ogni singolo paziente.⁸⁻¹⁰ Abbiamo ipotizzato che nei pazienti con una stima di pressione pleurica elevata sottoposti a ventilazione meccanica convenzionale, l'ipoinflazione potesse essere causa di ipossiemia. In questi pazienti, un aumento della PEEP finalizzato a mantenere una pressione traspolmonare positiva potrebbe migliorare l'aereazione e l'ossigenazione senza causare una sovradistensione. Al contrario, nei pazienti con pressione pleurica ridotta, il mantenimento di un basso livello di PEEP terrebbe bassa la pressione traspolmonare, evitando la sovradistensione e minimizzando gli effetti emodinamici avversi di una PEEP elevata.¹¹

Riportiamo i risultati di uno studio pilota controllato randomizzato su pazienti con danno polmonare acuto (ALI) o ARDS. Lo studio ha confrontato una ventilazione meccanica guidata da misure di pressione esofagea con una ventilazione meccanica condotta secondo le raccomandazioni dell'ARDS Network (ARDSNet).¹² Abbiamo valutato l'ipotesi che l'ossigenazione dei pazienti possa essere migliorata regolando la PEEP in modo da mantenere pressioni traspolmonari positive.

METODI

Pazienti

Lo studio è stato condotto nelle unità di terapia intensiva medica e chirurgica del Beth Israel Deaconess Medical Center di Boston. Il protocollo è stato approvato dal comitato di revisione dell'istituzione, ed è stato ottenuto il consenso informato dai pazienti o dai loro familiari più prossimi. Nessun soggetto commerciale fornitore di apparecchi o dispositivi ha avuto alcun ruolo in questo studio.

Sono stati inclusi nello studio pazienti con ALI o ARDS, secondo le definizioni della American-European Consensus Conference.¹³ I criteri di esclusione comprendevano danno esofageo recente o altra condizione patologica dell'esofago, fistola broncopleurica maggiore, e trapianto di organo solido.

Misure e protocollo sperimentale

Durante il trattamento, i soggetti sono stati tenuti in posizione supina, con elevazione a 30 gradi della testa del letto. Durante la ventilazione meccanica, sono stati registrati i dati di pressione delle vie aeree, volume corrente e flusso aereo. Durante la ventilazione meccanica, abbiamo introdotto un catetere a palloncino esofageo ad una profondità di 60 cm dagli incisivi per la misura della pressione

gastrica; successivamente, il catetere è stato ritirato fino ad una profondità di 40 cm per registrare la pressione esofagea. Il posizionamento del palloncino nello stomaco era confermato da un aumento transitorio della pressione in risposta ad una delicata compressione dell'addome, mentre il posizionamento in esofago, quando il catetere veniva ritirato, era confermato da una variazione qualitativa del tracciato di pressione (cioè da un aumento dell'artefatto cardiaco). In un terzo circa dei pazienti, non è stato possibile introdurre il palloncino nello stomaco; in questi casi, il posizionamento esofageo era confermato dalla presenza di un artefatto cardiaco e dalle variazioni della pressione transpolmonare durante la ventilazione meccanica. È stata misurata la pressione parziale espiratoria mista di CO₂ per consentire il calcolo dello spazio morto fisiologico. Dopo queste misure iniziali, i pazienti sono stati randomizzati secondo uno schema di randomizzazione a blocchi ed assegnati al gruppo "pressione esofagea" o al gruppo di controllo.

Ogni paziente è stato sottoposto ad una manovra di reclutamento in condizioni di sedazione profonda o paralisi, allo scopo di standardizzare il volume polmonare;¹⁴ durante la manovra, la pressione delle vie aeree è stata aumentata a 40 cmH₂O per 30 secondi. Quando necessario, è stata utilizzata una pressione più bassa per mantenere la pressione transpolmonare (cioè la differenza tra pressione delle vie aeree e pressione esofagea) nel range fisiologico (<25 cmH₂O con il paziente in posizione supina).¹⁵ Dopo la manovra di reclutamento, i pazienti sono stati sottoposti a ventilazione meccanica secondo il gruppo di assegnazione.

Nei pazienti del gruppo "pressione esofagea", la ventilazione meccanica è stata impostata in base alle misure iniziali di pressione esofagea. Il volume corrente è stato impostato a 6 ml/kg di peso corporeo predittivo. Nei maschi, il peso corporeo predittivo è stato calcolato con la formula $50 + 0.91 \times (\text{altezza in cm} - 152.4)$, nelle femmine con la formula $45.5 + 0.91 \times (\text{altezza in cm} - 152.4)$. La PEEP è stata regolata in modo da ottenere una pressione transpolmonare compresa tra 0 e 10 cmH₂O a fine espirazione, secondo una tabella basata sulla PaO₂ e sulla FiO₂ (Fig. 1). Abbiamo previsto anche una limitazione del volume corrente finalizzata a mantenere la pressione transpolmonare inferiore a 25 cmH₂O a fine inspirazione; in realtà, la pressione transpolmonare molto raramente si è avvicinata a questo limite e pertanto il volume corrente non è mai stato ridotto a questo scopo.

I pazienti del gruppo di controllo sono stati trattati secondo la strategia a volume corrente ridotto riportata dallo studio ARDSNet del National Heart, Lung, and Blood Institute.¹² Questa strategia prevede un volume corrente di 6 ml/kg di peso corporeo predittivo e una PEEP impostata in base alla PaO₂ e FiO₂ del paziente (Fig. 1).

In entrambi i gruppi, la ventilazione meccanica aveva come obiettivi una PaO₂ tra 55 e 120 mmHg o una saturazione arteriosa di ossigeno (misurata mediante pulsossimetria) tra 88 e 98%, un pH arterioso tra 7.30 e 7.45, e una PaCO₂ tra 40 e 60 mmHg, in base alle tabelle riportate alla Figura 1. Per limitare la necessità di frequenti modifiche delle impostazioni del ventilatore, in entrambi i gruppi gli obiettivi di ossigenazione sono stati allargati, adottando un range di valori di PaO₂ più ampio (55-120 mmHg) rispetto a quello indicato nello studio ARDSNet (55 – 80 mmHg).

Sia nel gruppo di trattamento che nel gruppo di controllo, tutte le misure sono state ripetute 5 minuti dopo l'inizio della ventilazione e successivamente a 24, 48, e 72 ore. Inoltre, le misure sono state ripetute tutte le volte che si sono modificate le impostazioni del ventilatore per cambiamenti clinicamente significativi delle condizioni del paziente.

I trattamenti diversi dalla ventilazione meccanica sono stati applicati dai medici dello staff residente dell'unità di terapia intensiva, che non erano a conoscenza dei dati di pressione esofagea ottenuti. Per evitare complicanze, questi medici hanno seguito dei protocolli come guida per la rianimazione emodinamica,¹⁶ la sedazione, lo svezzamento dalla ventilazione, ed altri interventi standard legati

all'assistenza ventilatoria.¹⁷ Questi standard di cura sono stati applicati in modo energico in entrambi i gruppi. Dopo le misure effettuate a 72 ore, i dati di pressione misurati sono stati messi a disposizione dei curanti, che erano comunque liberi di tenerne o non tenerne conto nelle decisioni relative al trattamento e alla gestione della ventilazione.

L'end-point primario dello studio era l'ossigenazione arteriosa, misurata dal rapporto PaO₂/FiO₂ a 72 ore dalla randomizzazione. Gli end-point secondari comprendevano indici di meccanica polmonare e di scambi gassosi (compliance del sistema respiratorio e rapporto spazio morto fisiologico/volume corrente), ed alcuni outcome clinici (numero di giorni liberi da ventilazione meccanica a 28 giorni, durata della degenza in terapia intensiva, e mortalità entro 28 giorni e 180 giorni dall'inizio del trattamento).

Gruppo "pressione esofagea"														
FiO ₂	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8	0.8	0.9	0.9	1.0		
P _{Le_{exp}}	0	0	2	2	4	4	6	6	8	8	10	10		
Gruppo di controllo														
FiO ₂	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	20-24

Figura 1. Impostazioni del ventilatore secondo il protocollo di studio.

Per il gruppo di trattamento, tenere la PaO₂ tra 55 e 120 mmHg (o tenere la saturazione di ossigeno, misurata mediante pulsossimetro, tra 88 e 98%) utilizzando le impostazioni del ventilatore riportate su una singola colonna. Impostare la PEEP ad un livello che consenta di ottenere una pressione transpolmonare durante occlusione a fine espirazione (P_{Le_{exp}}) compresa tra 0 e 10 cmH₂O, e di mantenere una pressione transpolmonare durante occlusione a fine inspirazione inferiore a 25 cmH₂O. Per il gruppo di controllo, tenere la PaO₂ tra 55 e 120 mmHg (o tenere la saturazione di ossigeno, misurata mediante pulsossimetro, tra 88 e 98%) utilizzando le impostazioni del ventilatore riportate su una singola colonna. Impostare la PEEP e il volume corrente a livelli che consentano di ottenere una pressione delle vie aeree durante occlusione a fine inspirazione inferiore a 30 cmH₂O. In entrambi i gruppi, applicare una ventilazione a pressione controllata o a volume controllato con un rapporto tempo inspiratorio-tempo espiratorio tra 1:1 e 1:3 per minimizzare la desincronizzazione tra il paziente e il ventilatore, un volume corrente di 6±2 ml/kg di peso corporeo predittivo e una frequenza respiratoria di 35 respiri al minuto o inferiore. Le manovre di reclutamento polmonare sono ammesse per contrastare un'ipossiemia episodica dopo aspirazione o deconnessione accidentale delle vie aeree, ma non come intervento di routine.

Analisi statistica

Nella valutazione del rapporto PaO₂/FiO₂ a 72 ore, abbiamo stabilito a priori di considerare clinicamente importante una variazione del rapporto PaO₂/FiO₂ del 20% circa, tenuto conto degli errori di misura. Per determinare le dimensioni del campione, abbiamo scelto di considerare una differenza media minima tra i gruppi pari a 40 nel rapporto PaO₂/FiO₂. Adottando un approccio conservativo, abbiamo stimato una deviazione standard di 100 (equivalente ad un coefficiente di variazione del 250%); sulla base di questa stima, sarebbe necessario un campione di 100 pazienti per gruppo per rilevare una differenza di 40 nel rapporto PaO₂/FiO₂ con potenza statistica dell'80% e un valore alfa a due code di 0.05. Per l'incertezza della stima della deviazione standard, abbiamo elaborato il disegno dello studio con l'aiuto di un comitato per il monitoraggio e la sicurezza dei dati, i cui membri non erano coinvolti nella cura dei pazienti né nella raccolta dei dati. Ai membri del comitato è stato chiesto di effettuare un'analisi ad interim dopo il reclutamento di 60 pazienti, momento in cui avrebbero potuto raccomandare l'interruzione anticipata dello studio se avessero riscontrato un effetto molto marcato in base al livello critico di significatività (P≤0.02), calcolato utilizzando la funzione d'uso alfa di Lan-DeMets con il limite di Pocock. I membri del comitato hanno anche partecipato alla stesura di questo articolo.

Le variabili continue con distribuzione normale sono presentate come valori medi (\pm DS) e confrontate mediante t-test di Student. Le variabili continue con distribuzioni non normali sono presentate come valori mediani e range interquartili, e confrontate mediante test di Mann–Whitney. Le variabili categoriche dicotomiche o nominali sono confrontate mediante test del chi quadro con approssimazione normale, o mediante test esatto di Fisher, a seconda del caso. Abbiamo valutato l'andamento nel tempo delle misure respiratorie confrontando il gruppo di controllo con il gruppo "pressione esofagea" a 24, 48, e 72 ore mediante test F con un solo grado di libertà per un modello lineare generale con misure ripetute. Per la valutazione delle differenze tra i gruppi a 72 ore e 24 ore abbiamo utilizzato il test di ipotesi sequenziale. Quando è stata identificata una differenza statisticamente significativa a 72 ore, abbiamo eseguito un'analisi per misure ripetute e poi abbiamo confrontato i valori a 24 ore. Per confrontare la sopravvivenza a 180 giorni nei due gruppi è stata applicata l'analisi di Kaplan–Meier con test dei ranghi logaritmici.

In una singola analisi pre-specificata, abbiamo adattato il rischio relativo in base allo score APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) per stimare l'effetto del gruppo di assegnazione sul rischio di morte entro 28 giorni dall'inizio del trattamento. Il rischio relativo è stato stimato in base alla regressione di Poisson con *conservative robust error variance*.^{18,19} Per quanto riguarda la mortalità entro 180 giorni dall'inizio del trattamento, abbiamo applicato un modello di regressione proporzionale di Cox per confrontare il gruppo di trattamento con il gruppo di controllo, con adattamento del rischio in base allo score APACHE II al momento dell'ammissione. È stato considerato statisticamente significativo un valore P a due code inferiore a 0.05.

RISULTATI

I pazienti assegnati ai due gruppi presentavano caratteristiche di base corrispondenti (Tabella 1). La maggior parte dei pazienti in entrambi i gruppi avevano patologie gravi, con uno score APACHE II medio (\pm DS) di 26.6 ± 6.4 e una mediana di due insufficienze d'organo (range interquartile da uno a tre). In un paziente del gruppo "pressione esofagea" non siamo riusciti a raggiungere una sedazione sufficiente ad ottenere misure stabili di pressione esofagea; questo paziente è stato incluso nell'analisi sulla base del principio "intention-to-treat". In nessuno dei due gruppi si sono verificati eventi avversi né incidenti di barotrauma.

Lo studio è stato interrotto dopo il reclutamento di 61 pazienti, in quanto l'analisi ad interim prevista dal protocollo ha evidenziato il raggiungimento del criterio di interruzione pre-specificato. Il rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ a 72 ore è risultato superiore di 88 mmHg nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica guidata da misure di pressione esofagea, rispetto ai pazienti del gruppo di controllo (intervallo di confidenza 95% [CI], da 78.1 a 98.3; $P = 0.002$) (Tabella 2).

Misure fisiologiche

Le impostazioni del ventilatore e le misure fisiologiche di base erano simili nei due gruppi (Tabella 2). Quarantanove pazienti (80%), compreso l'unico paziente che non siamo riusciti a sedare adeguatamente, rispondevano ai criteri di ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg) (vedi Tabella 1 dell'Appendice Supplementare disponibile con il testo completo di questo articolo all'indirizzo www.nejm.org), e non vi erano differenze significative tra i due gruppi nel valore basale di $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Durante il primo giorno di trattamento, il volume corrente medio è stato ridotto di 67 ml nel gruppo di controllo ($P < 0.001$, t-test per dati appaiati) e di 44 ml nel gruppo "pressione esofagea" ($P < 0.001$, t-test per dati appaiati).

L'ossigenazione e la compliance del sistema respiratorio hanno mostrato un miglioramento nel gruppo "pressione esofagea", diversamente dal gruppo di controllo, mentre il rapporto spazio morto/volume corrente non ha evidenziato differenze significative tra i gruppi nelle prime 72 ore (Figura 2C). Durante le prime 72 ore, il rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ è migliorato di 131 mmHg (CI 95%, 79 - 182) nel gruppo "pressione esofagea" e di 49 mmHg (CI 95%, 12 - 86) nel gruppo di controllo (Tabella 2). Il più elevato rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ nel gruppo "pressione esofagea" rispetto al gruppo di controllo è risultato evidente dopo 24 ore ($P = 0.04$) (Figura 2A). La compliance del sistema respiratorio è migliorata significativamente ed è risultata superiore nel gruppo "pressione esofagea" rispetto al gruppo di controllo ($P = 0.01$; analisi della varianza per misure ripetute a 24, 48 e 72 ore) (Figura 2B).

Al primo giorno di trattamento, in tutti i pazienti del gruppo di controllo tranne uno la PEEP è stata modificata in misura inferiore a 5 cmH_2O , mentre i pazienti del gruppo "pressione esofagea" hanno avuto un aumento variabile e spesso sostanziale della PEEP (Tabella 3); questo secondo gruppo di pazienti si è inoltre caratterizzato per una PEEP significativamente più elevata a 24, 48, e 72 ore (Figura 2D e Figura 1 dell'Appendice Supplementare). A distanza di 24 ore, la differenza di PEEP tra i due gruppi ha raggiunto i 7.7 cmH_2O (CI 95%, 5.5 - 9.9), con una PEEP media di 18.7 ± 5.1 cmH_2O nel gruppo "pressione esofagea", sebbene in 3 su 31 pazienti di questo gruppo il livello iniziale di PEEP fosse stato ridotto sulla base della pressione transpolmonare iniziale. A 24, 48 e 72 ore, la pressione transpolmonare media a fine espirazione è risultata superiore a zero nel gruppo "pressione esofagea", mentre è rimasta negativa nel gruppo di controllo ($P < 0.001$, analisi della varianza per misure ripetute) (Figura 2E). La pressione di plateau delle vie aeree durante occlusione a fine inspirazione è risultata più elevata nel gruppo "pressione esofagea" che nel gruppo di controllo ($P = 0.003$, analisi della varianza per misure ripetute) (Figura 2F e Figura 1 dell'Appendice Supplementare). Tuttavia, le pressioni transpolmonari durante occlusione a fine inspirazione non hanno mai superato i 24 cmH_2O e non hanno mostrato differenze significative tra i due gruppi ($P = 0.13$, analisi della varianza per misure ripetute) (Figura 2G).

Tabella 1. Caratteristiche di base dei pazienti.*

Caratteristica	Gruppo Pressione Esofagea (N=30)	Gruppo Trattamento Convenzionale (N=31)	Valore P
Sesso maschile, n. (%)	19 (63)	17 (55)	0.44
Età, anni	54.5±16.1	51.2±23.0	0.52
Razza bianca, n. (%)†	26 (87)	27 (87)	0.96
Peso corporeo predittivo, kg	67.1±8.9	63.2±11.1	0.14
Score APACHE II all'ammissione	26.3±6.4	26.8±6.5	0.76
Danno fisiologico primario, n. (%)‡			0.54
Polmonare	7 (23)	5 (16)	
Addominale	13 (43)	11 (35)	
Trauma	6 (20)	9 (29)	
Sepsi	3 (10)	2 (6)	
Altro	1 (3)	4 (13)	
Insufficienza d'organo (basale), n (%)			
Cardiaca	10 (33)	10 (32)	0.93
Renale	19 (63)	16 (52)	0.36
Neurologica	12 (40)	12 (39)	0.92
Epatica	11 (37)	10 (32)	0.72
Ematologica	7 (23)	5 (16)	0.48
Gas del sangue arterioso (basale)			
pH	7.34±0.09	7.32±0.08	0.34
PaCO ₂ , mmHg	42±8	40±8	0.23
PaO ₂ , mmHg§	91±25	107±44	0.09
Bicarbonato, mmol/litro	24±5	22±4	0.05
Variabili emodinamiche (basale)			
Lattato, mg/dl	3.1±3.5	3.4±3.3	0.83
Frequenza cardiaca, battiti/min	98±26	100±19	0.71
Pressione arteriosa sistolica, mmHg	108±18	107±18	0.80
Pressione arteriosa diastolica, mmHg	58±11	54±11	0.20
Pressione venosa centrale, mmHg	16±5	16±4	0.96

* I valori ± indicano valori medi ±DS. APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. PaCO₂ = pressione parziale arteriosa di anidride carbonica. PaO₂ = pressione parziale arteriosa di ossigeno.

† La razza è stata determinata dai ricercatori.

‡ Il danno polmonare comprendeva polmonite (nove pazienti), polmonite da aspirazione (due), e inalazione di fumo (uno). Il danno addominale comprendeva occlusione intestinale (quattro pazienti), chirurgia addominale (quattro), pancreatite (quattro), colangite (due), perforazione del piccolo intestino (tre), rottura di aneurisma aortico o chirurgia per aneurisma aortico (due), sanguinamento gastrointestinale (uno), malattia di Crohn (uno), epatopatia allo stadio terminale (uno), infarto intestinale (uno), e viscere perforato (uno). I traumi comprendevano incidenti stradali (cinque pazienti), politraumi (otto), ferita addominale da arma da fuoco (uno), e trauma cranico (uno). La categoria "Altro" comprendeva overdose (tre pazienti), emorragia intraventricolare (uno), e insufficienza respiratoria ipossica (uno).

§ Per l'interpretazione della PaO₂, i valori di FiO₂ erano i seguenti: per il gruppo "pressione esofagea", valore mediano 0.6 e range interquartile 0.5 - 0.8; per il gruppo "trattamento convenzionale", valore mediano 0.7 e range interquartile 0.6 - 1.0.

Tabella 2. Misure di funzionalità respiratoria basali e a 72 ore.*

Misura	Dato basale			Dato a 72 ore†		
	Gruppo Pressione Esofagea (N=30)	Gruppo Trattamento Convenzionale (N=31)	Valore P	Gruppo Pressione Esofagea (N=29)	Gruppo Trattamento Convenzionale (N=29)	Valore P
PaO ₂ /FiO ₂	147±56	145±57	0.89	280±126	191±71	0.002
Compliance sistema respiratorio (ml/cmH ₂ O)	36±12	36±10	0.94	45±14	35±9	0.005
Rapporto spazio morto fisiologico/volume corrente	0.67±0.11	0.67±0.09	0.95	0.61±0.09	0.64±0.10	0.27
PaO ₂ (mmHg)	91±25	107±44	0.09	124±44	101±33	0.03
FiO ₂	0.66±0.17	0.77±0.18	0.02	0.49±0.17	0.57±0.18	0.07
PEEP (cmH ₂ O)	13±5	13±3	0.73	17±6	10±4	<0.001
Volume corrente (ml)	484±98	491±105	0.80	472±98	418±80	0.03
Volume corrente (ml/kg di peso corporeo predittivo)	7.3±1.3	7.9±1.4	0.12	7.1±1.3	6.8±1	0.31
Frequenza respiratoria (resp/min)	26±6	24±6	0.32	26±6	28±5	0.20
Tempo inspiratorio (sec)	0.8±0.1	0.9±0.2	0.19	0.8±0.1	0.8±0.1	0.27
PEEP _{totale} (cmH ₂ O)	14±5	15±4	0.67	18±5	12±5	<0.001
Pressione inspiratoria di picco (cmH ₂ O)	35±8	35±7	0.85	32±8	28±7	0.007
Pressione media vie aeree (cmH ₂ O)	20±6	20±4	0.88	22±6	16±5	0.001
Pressione di plateau (cmH ₂ O)	29±7	29±5	0.79	28±7	25±6	0.07
Pressione transpolmonare a fine inspirazione (cmH ₂ O)	7.9±6.0	8.6±5.4	0.61	7.4±4.4	6.7±4.9	0.58
Pressione transpolmonare a fine espirazione (cmH ₂ O)	-2.8±5.0	-1.9±4.7	0.49	0.1±2.6	-2.0±4.7	0.06
Pressione esofagea a fine inspirazione (cmH ₂ O)	21.2±4.9	20.7±5.1	0.68	21.7±7.2	17.9±5.2	0.03
Pressione esofagea a fine espirazione (cmH ₂ O)	17.2±4.4	16.9±5.0	0.79	18.4±5.9	14.3±4.9	0.008

* I valori ± indicano valori medi ±DS. FiO₂ = frazione inspiratoria di ossigeno, PaO₂ = pressione parziale arteriosa di ossigeno, PEEP = pressione positiva di fine espirazione applicata dal ventilatore, PEEP_{totale} = pressione delle vie aeree misurata durante un'occlusione a fine espirazione.

† Sono forniti i valori relativi ai 29 pazienti sopravvissuti in ogni gruppo di studio.

Tabella 3. Modifiche della PEEP all'inizio della ventilazione secondo il protocollo.*

Gruppo	Modifica della PEEP				
	da -1 a -6 cmH ₂ O	0 - 5 cmH ₂ O	6 - 10 cmH ₂ O	11 - 15 cmH ₂ O	16 - 20 cmH ₂ O
	<i>Numero di pazienti</i>				
Gruppo Pressione Esofagea	3	9	12	4	2
Gruppo di controllo	12	18	1	0	0

*PEEP = pressione positiva di fine espirazione applicata

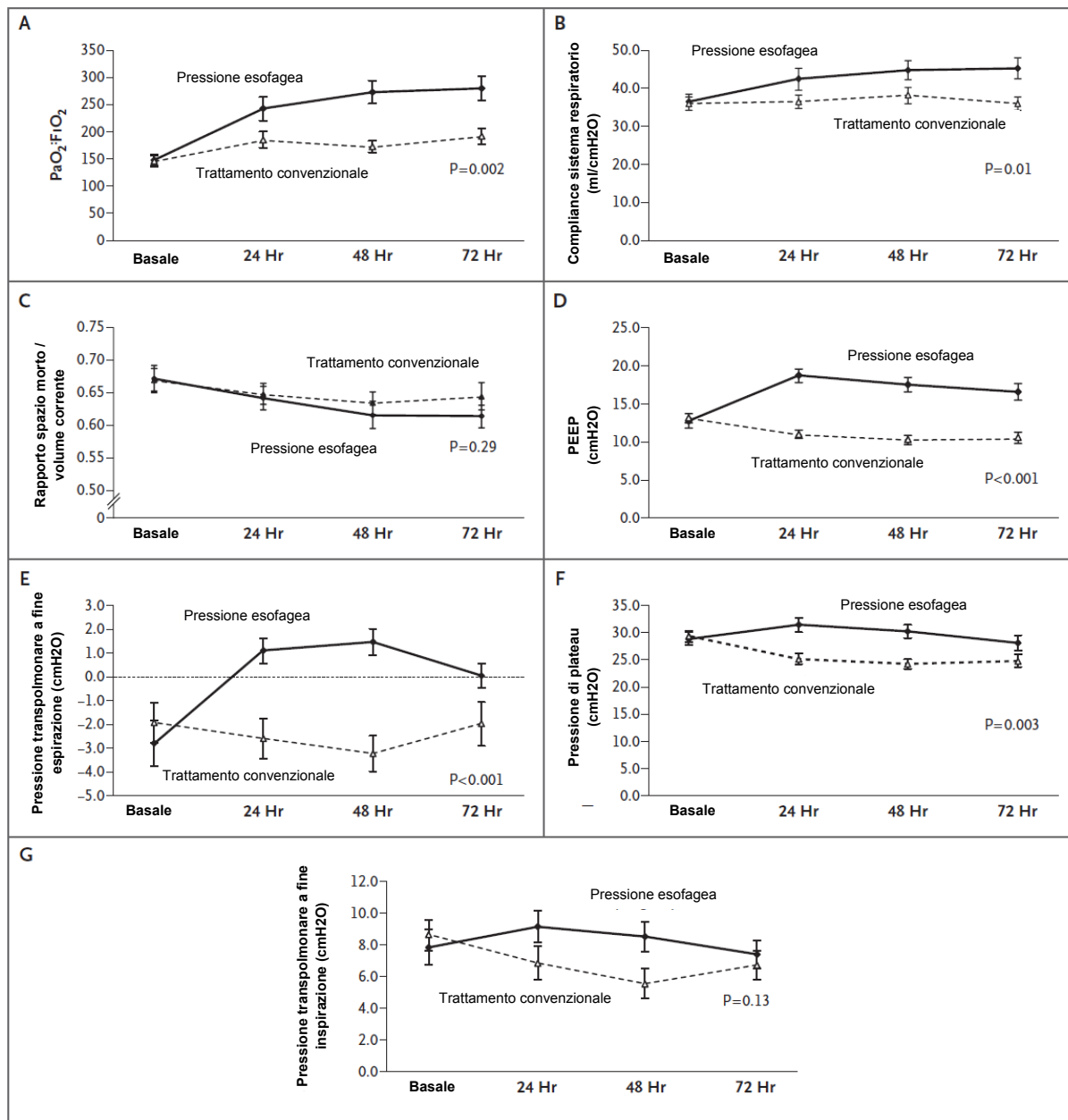


Figura 2. Misure respiratorie basali e a 24, 48, e 72 ore nel gruppo “Pressione Esofagea” e nel gruppo “Trattamento Convenzionale”. Sono indicati i valori medi e gli errori standard. I valori P sono stati calcolati mediante analisi della varianza per misure ripetute. Nel riquadro A è rappresentato il rapporto PaO_2/FiO_2 , nel riquadro B la compliance del sistema respiratorio, nel riquadro C il rapporto spazio morto/volume corrente, nel riquadro D la PEEP, nel riquadro E la pressione traspolmonare a fine espirazione, nel riquadro F la pressione di plateau e nel riquadro G la pressione traspolmonare a fine inspirazione.

Tabella 4. Outcome clinici.*

Outcome	Gruppo Pressione Esofagea (N=30)	Gruppo Trattamento Convenzionale (N=31)	Valore P
Mortalità a 28 giorni, n. (%)	5 (17)	12 (39)	0.055
Mortalità a 180 giorni, n. (%)	8 (27)	14 (45)	0.13
Durata degenza in ICU, giorni			0.16
Mediana	15.5	13.0	
Range interquartile	10.8 – 28.5	7.0 – 22.0	
N. giorni non in ICU a 28 giorni			0.96
Mediana	5.0	4.0	
Range interquartile	0.0 – 14.0	0.0 – 16.0	
N. giorni liberi da vent. meccanica a 28 giorni			0.50
Mediana	11.5	7.0	
Range interquartile	0.0 – 20.3	0.0 – 17.0	
N. giorni di ventilazione tra i pz. sopravvissuti			0.71
Mediana	12.0	16.0	
Range interquartile	7.0 – 27.5	7.0 – 20.0	

*Per i pazienti che a 28 giorni risultavano deceduti è stato assegnato un valore di 0 giorni. ICU = Unità di Terapia Intensiva

Outcome clinici

Alla Tabella 4 sono presentati gli outcome clinici, tutti corrispondenti ad end-point secondari pre-specificati. Non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi nei giorni liberi da ventilazione meccanica conteggiati a 28 giorni, né nella durata della degenza in terapia intensiva. La mortalità a 28 giorni nell'intera coorte studiata è stata di 17 pazienti su 61 (28%). Come prevedibile, lo score APACHE II all'ammissione era più elevato nei pazienti successivamente deceduti che nei pazienti sopravvissuti (31.5±4.5 vs. 24.7±6.1, P<0.001). Tuttavia, il valore basale del rapporto PaO₂/FiO₂ era simile nei sopravvissuti e nei non sopravvissuti (153.2±53.7 e 143.8±58.0 mmHg, rispettivamente; P=0.56).

La mortalità a 28 giorni è risultata più bassa nel gruppo “pressione esofagea” che nel gruppo di controllo, sebbene la differenza non sia risultata significativa (rischio relativo, 0.43; CI 95%, 0.17 - 1.07; P=0.06). L'analisi multivariata ha mostrato che, dopo aggiustamento in base allo score APACHE II basale (rischio relativo per punto di score, 1.16; CI 95%, 1.09 - 1.23; P<0.001), il protocollo seguito nel gruppo “pressione esofagea” si è associato ad una mortalità a 28 giorni significativamente più bassa, rispetto al protocollo di trattamento convenzionale (rischio relativo, 0.46; CI 95%, 0.19 - 1.0; P = 0.049).

La mortalità a 180 giorni non ha evidenziato differenze significative tra i due gruppi; la stima del rischio relativo di morte nel gruppo “pressione esofagea” era di 0.59 (CI 95%, 0.29 - 1.20) rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, il grafico secondo Kaplan–Meier delle probabilità di sopravvivenza (vedi Figura 2 dell'Appendice Supplementare) mostra una separazione tra le curve che persiste a 180 giorni. Il modello di regressione di Cox ha mostrato che, dopo aggiustamento in base allo score APACHE II basale (rapporto di rischio per punto, 1.12; CI 95%, 1.04 - 1.22), il rapporto di rischio di mortalità a 180 giorni era di 0.52 nel gruppo “pressione esofagea” (CI 95%, 0.22 - 1.25) rispetto al gruppo di controllo.

DISCUSSIONE

Con questo studio, abbiamo accertato che è fattibile effettuare misure ripetute di pressione esofagea, e che tali misure hanno una precisione ed una qualità adeguate per poter essere utilizzate come guida nella gestione ventilatoria dei pazienti da sottoporre a ventilazione meccanica. I pazienti con ALI o ARDS trattati in questo modo hanno mostrato un miglioramento significativo dell'ossigenazione, dimostrato dal rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, e un miglioramento significativo della compliance del sistema respiratorio. Si noti che questi miglioramenti sono stati ottenuti senza un aumento della pressione transpolmonare a fine inspirazione sopra il range fisiologico. Inoltre, in questo gruppo di pazienti in condizioni fortemente critiche, tali miglioramenti della funzionalità polmonare si sono associati ad una tendenza verso un miglioramento della sopravvivenza a 28 giorni.

Numerosi modelli animali di danno polmonare acuto hanno mostrato che una riduzione del volume o della pressione polmonare a fine espirazione può essere dannosa, anche quando il volume corrente o la pressione di picco sono controllati.²⁰⁻²⁴ In questi modelli, l'aumento della PEEP può avere effetti protettivi.^{25,26} Tuttavia, nei pazienti con ARDS è risultato molto difficoltoso ottenere una regolazione efficace della PEEP sulla base delle caratteristiche fisiologiche del singolo paziente. Per esempio, nello studio ARDSNet sulla strategia a volume corrente ridotto, la PEEP e la FiO_2 sono state impostate in base all'ossigenazione arteriosa, senza tenere conto della meccanica del polmone e della parete toracica.¹² Il successivo studio ALVEOLI (Assessment of Low Tidal Volume and Elevated End-Expiratory Volume to Obviate Lung Injury, ClinicalTrials.gov number, NCT00000579) ha confrontato una PEEP più elevata con una PEEP standard, dove entrambi i livelli di PEEP erano regolati in base all'ossigenazione del paziente, e da tale confronto non sono emersi benefici associati ad una PEEP alta.¹ Il recente studio LOV (Lung Open Ventilation NCT00182195) ha adottato un approccio simile per l'impostazione della PEEP, anche in questo caso senza benefici.² Lo studio EXPRESS (Expiratory Pressure Study, NCT00188058) ha aumentato la PEEP nel gruppo di trattamento in modo da raggiungere una pressione di plateau di 28 - 30 cmH_2O . Questo studio ha evidenziato miglioramenti nei giorni liberi da ventilazione meccanica, nei giorni liberi da insufficienza d'organo, nell'ossigenazione e nella compliance del sistema respiratorio, ma non un cambiamento significativo nel tasso di sopravvivenza.³ Altri studi, compresi quelli che hanno utilizzato il punto più basso della massima curvatura della curva pressione-volume o lo stress index, hanno ottenuto risultati eterogenei.²⁷⁻³¹

I risultati deludenti di questi studi pregressi possono essere in parte dovuti all'inclusione di pazienti con pressione pleurica o intra-addominale elevata^{32,33} e con pressione esofagea elevata.⁷ In questi pazienti, i polmoni possono risultare di fatto compressi a causa delle elevate pressioni pleuriche, con collasso degli alveoli a fine espirazione, nonostante livelli di PEEP che in altri pazienti sarebbero adeguati. Utilizzando misure di pressione esofagea per determinare la PEEP, è possibile che abbiamo evitato fenomeni ripetitivi di collasso e sovradistensione alveolare.⁵ In questo studio pilota, la PEEP è stata abbassata in 3 su 30 pazienti del gruppo di trattamento (PEEP determinata in base alla pressione esofagea) e in 12 su 31 pazienti del gruppo di controllo (trattati secondo il protocollo ARDSNet). È ancora più importante notare che la PEEP è stata aumentata di oltre 5 cmH_2O in 18 pazienti del gruppo di trattamento (PEEP determinata in base alla pressione esofagea) e in un solo paziente del gruppo di controllo, trattato secondo il protocollo ARDSNet (Tabella 3). Pertanto, la differenza fondamentale tra i due approcci sembra essere costituita dal fatto che la misura della pressione esofagea identifica i pazienti che traggono beneficio da livelli di PEEP più elevati di quelli che sarebbero usati normalmente. Non è stato rilevato alcun evento avverso legato a questa strategia, ma bisogna

considerare che, per le limitate dimensioni dello studio, sarebbe stato possibile rilevare solo eventi avversi ricorrenti con una frequenza molto alta.

Attualmente, si osserva una certa diffidenza nei confronti dell'uso di misure di pressione esofagea nei pazienti critici in posizione supina, principalmente a causa di possibili artefatti associati alla posizione corporea e alle condizioni patologiche del polmone.³⁴ Sebbene curve pressione transpolmonare-volume siano state utilizzate per caratterizzare la patologia polmonare, non è comune impiegare misure di pressione esofagea per gestire la ventilazione meccanica nei pazienti con ALI o ARDS.³⁵ Tuttavia, probabilmente gli artefatti nelle misure di pressione esofagea non sono di grandezza tale da mascherare le differenze di pressioni esofagea e pleurica nei pazienti con ALI o ARDS. Per esempio, la differenza media della pressione esofagea misurata tra posizione eretta e posizione supina, legata al peso del cuore, è risultata di 2.9 ± 2.1 cmH₂O,¹⁰ e le alterazioni meccaniche del polmone patologico possono ridurre le escursioni della pressione esofagea durante la ventilazione di qualche centimetro d'acqua.³⁴ Per contro, nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta, si è osservato che la pressione esofagea misurata a fine espirazione variava in un range compreso tra 4 e 32 cmH₂O.⁷

Il nostro studio presenta diversi limiti. Si tratta di uno studio monocentrico, condotto su un piccolo campione da uno staff esperto di fisiologia; sebbene siano stati reclutati pazienti medici e chirurgici con varie patologie, i risultati ottenuti non possono essere generalizzati fino a quando non saranno confermati in uno studio più ampio, dotato della potenza necessaria a rilevare variazioni di end-point clinici appropriati. Poiché il nostro end-point primario era l'ossigenazione, fattore che notoriamente viene migliorato dalla PEEP applicata,³⁶ e i miglioramenti dell'ossigenazione del paziente si sono associati ad una mortalità invariata o addirittura aumentata quando sono stati ottenuti al prezzo di un aumento delle pressioni delle vie aeree, con il nostro studio non si può essere certi di un outcome favorevole fino a quando questo non sarà dimostrato da uno studio più ampio.^{2,3,12}

In conclusione, nei pazienti con ALI o ARDS, la regolazione dei parametri della ventilazione meccanica in base alla pressione transpolmonare stimata del paziente può comportare un beneficio clinico. Questo approccio lascia intravedere una possibilità di miglioramento della funzionalità polmonare e della sopravvivenza, che giustifica la prosecuzione della ricerca in questa direzione.

Questo studio è stato parzialmente supportato con un contributo del National Heart, Lung and Blood Institute (HL-52586)

Il dott. Malhotra ha dichiarato di ricevere un compenso per attività di consulenza da Respironics. Il sig. Ritz ha dichiarato di ricevere un compenso per attività di consulenza da INO Therapeutic e un compenso come speaker da Tri-anim; ha dichiarato inoltre di far parte dell'Advisory Board di Cardinal Health e Respironics. Non è stato riferito alcun altro potenziale conflitto di interessi relativo a questo articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive endexpiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:327-36.
2. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. 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.
3. Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:646-55.
4. Grasso S, Fanelli V, Cafarelli A, et al. Effects of high versus low positive endexpiratory pressures in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1002-8.
5. Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest* 1999;116:Suppl: 9S-15S.
6. Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multicenter epidemiological study. *Crit Care Med* 2005;33:315-22.
7. Talmor D, Sarge T, O'Donnell CR, et al. Esophageal and transpulmonary pressures in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2006;34:1389-94.
8. Milic-Emili J, Mead J, Turner JM, Glauser EM. Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons. *J Appl Physiol* 1964;19:207-11.
9. Pelosi P, Goldner M, McKibben A, et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:122-30.
10. Washko GR, O'Donnell CR, Loring SH. Volume-related and volume-independent effects of posture on esophageal and transpulmonary pressures in healthy subjects. *J Appl Physiol* 2006;100:753-8.
11. Beyer J, Beckenlechner P, Messmer K. The influence of PEEP ventilation on organ blood flow and peripheral oxygen delivery. *Intensive Care Med* 1982;8:75-80.
12. 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.
13. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
14. Nishida T, Suchodolski K, Schettino GP, Sedeek K, Takeuch M, Kacmarek RM. Peak volume history and peak pressure-volume curve pressures independently affect the shape of the pressure-volume curve of the respiratory system. *Crit Care Med* 2004;32:1358-64.
15. Colebatch HJ, Greaves IA, Ng CK. Exponential analysis of elastic recoil and aging in healthy males and females. *J Appl Physiol* 1979;47:683-91.
16. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med* 2006;34:1025-32.
17. Resar R, Pronovost P, Haraden C, Simmonds T, Rainey T, Nolan T. Using a bundle approach to improve ventilator care processes and reduce ventilator-associated pneumonia. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2005;31:243-8.
18. McNutt LA, Wu C, Xue X, Hafner JP. Estimating the relative risk in cohort studies and clinical trials of common outcomes. *Am J Epidemiol* 2003;157:940-3.
19. Zou G. A modified Poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol* 2004;159:702-6.
20. Chiumello D, Pristine G, Slutsky AS. Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:109-16.
21. Faridy EE, Permutt S, Riley RL. Effect of ventilation on surface forces in excised dogs' lungs. *J Appl Physiol* 1966;21:1453-62.
22. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1327-34.
23. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures: protection by positive endexpiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:556-65.
24. Wyszogrodski I, Kyei-Aboagye K, Taesch HW Jr, Avery ME. Surfactant inactivation by hyperventilation: conservation by end-expiratory pressure. *J Appl Physiol* 1975;38:461-6.
25. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997;99:944-52.
26. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, et al. Injurious mechanical ventilation and endorgan epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2003;289:2104-12.
27. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A. A high positive endexpiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2006;34:1311-8.

28. Maggiore SM, Jonson B, Richard JC, Jaber S, Lemaire F, Brochard L. Alveolar derecruitment at decremental positive endexpiratory pressure levels in acute lung injury: comparison with the lower inflection point, oxygenation, and compliance. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:795-801.
29. Jonson B, Richard JC, Straus C, Mancebo J, Lemaire F, Brochard L. Pressure-volume curves and compliance in acute lung injury: evidence of recruitment above the lower inflection point. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1172-8.
30. 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.
31. Harris RS, Hess DR, Venegas JG. An objective analysis of the pressure-volume curve in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:432-9.
32. Malbrain ML. Abdominal pressure in the critically ill: measurement and clinical relevance. *Intensive Care Med* 1999;25: 1453-8.
33. Chievey-Williams S, Dinner L, Puddicombe A, Field D, Lovell AT, Goldstone JC. Central venous and bladder pressure reflect transdiaphragmatic pressure during pressure support ventilation. *Chest* 2002;121: 533-8.
34. de Chazal I, Hubmayr RD. Novel aspects of pulmonary mechanics in intensive care. *Br J Anaesth* 2003;91:81-91.
35. Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, Valenza F, Vagginelli F, Chiumello D. Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. *Eur Respir J Suppl* 2003;47:15s-25s.
36. Villar J, Perez-Mendez L, Lopez J, et al. An early PEEP/FIO₂ trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:795- 804.