

ARTICOLO DI REVIEW

Target di pressione transpolmonare per prevenire il danno polmonare indotto dal ventilatore

T. SARGE, D. TALMOR

Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Harvard, Cambridge, MA, USA

RIASSUNTO. La sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e il danno polmonare indotto dal ventilatore (VILI) continuano a rappresentare delle sfide importanti per i medici che si occupano della gestione dei pazienti critici. Le ricerche attualmente in corso sull'ARDS puntano sulle strategie di ventilazione per migliorare l'outcome di questi pazienti. In questa review, metteremo in evidenza i limiti legati ad una gestione della ventilazione basata esclusivamente sulle pressioni delle vie aeree. In particolare, sarà presa in considerazione la meccanica polmonare di base, con i parametri di compliance della parete toracica e pressione transpolmonare. Questa review suggerisce che alterazioni della compliance toracica e della pressione transpolmonare possono spiegare la mancanza di efficacia osservata in recenti studi clinici sulla gestione ventilatoria. Presenteremo un metodo per stimare la pressione pleurica e la pressione transpolmonare in base alla misura della pressione esofagea. La quantificazione di queste variabili e la personalizzazione della gestione ventilatoria in base alle caratteristiche fisiologiche di ogni paziente possono essere utili ai medici intensivisti nel trattamento dei pazienti con ARDS.

Parole chiave: Danno polmonare – Sindrome da distress respiratorio dell'adulto – Danno polmonare indotto dal ventilatore

È ben noto che la ventilazione meccanica a pressione positiva può peggiorare il danno polmonare acuto (ALI). Questo tipo di danno, definito danno polmonare indotto dal ventilatore (VILI), dipende da diversi meccanismi tra cui l'alternanza ciclica di sovradistensione e collasso alveolare associata al respiro tidale generato dal ventilatore. Il danno da sovradistensione, o "volutrauma", risulta da uno stress eccessivo a fine inspirazione, presumibilmente dovuto ad una eccessiva pressione transpolmonare.^{1,2} D'altro canto, l'"atelectrauma" è causato dalla ripetuta apertura e chiusura di unità alveolari a fine espirazione,³ presumibilmente indotta da livelli di pressione positiva di fine espirazione (PEEP) inadeguati a prevenire il dereclutamento. Infine, il danno meccanico porta al rilascio di mediatori biologici che possono danneggiare ulteriormente il polmone e causare danni ad altri organi. Questo tipo di danno è stato definito "biotrauma".¹⁻³

Ventilazione polmonare protettiva

Un'estesa attività di ricerca è stata intrapresa per comprendere a fondo e minimizzare definitivamente i meccanismi del VILI. In particolare, il National Institute of Health ARDS Network ha dimostrato una riduzione della mortalità del 22% quando i pazienti erano ventilati con volumi correnti (V_T) pari a 6 ml/kg di peso corporeo ideale rispetto a 12 ml/kg, e le pressioni di plateau (P_{plat}) erano mantenute inferiori a 30 cmH₂O.⁴ Questo studio ha definito chiaramente una strategia di "protezione polmonare" per minimizzare gli effetti del "volutrauma".

Uno studio successivo condotto dai ricercatori dell'ARDS Network (studio ALVEOLI) ha provato ad affrontare il meccanismo dell'"atelectrauma" valutando gli effetti di una PEEP alta rispetto ad una PEEP più bassa.⁵ Dati preclinici significativi suggeriscono che minimizzando il dereclutamento degli alveoli a fine espirazione con livelli elevati di PEEP si attenuerebbe l'atelectrauma. In questo studio, pazienti con diagnosi di ALI/ARDS, già sottoposti ad una strategia a volume corrente ridotto, sono

stati randomizzati a ricevere una PEEP alta o una PEEP bassa, impostata in base a due diverse tabelle che tenevano conto esclusivamente dell'ossigenazione del paziente. Il livello medio di PEEP nei due gruppi è risultato di circa 14 cmH₂O nel gruppo PEEP alta e di circa 8 cmH₂O nel gruppo PEEP bassa. Gli autori non sono riusciti a dimostrare un miglioramento dell'end-point primario, rappresentato dalla mortalità in terapia intensiva, con una strategia a PEEP elevata.⁵

Grasso e collaboratori hanno ipotizzato che lo studio ALVEOLI non sia riuscito a cogliere gli effetti benefici di una PEEP elevata perché il protocollo di studio non prevedeva di individualizzare la PEEP sulle caratteristiche del sistema respiratorio dei singoli pazienti.⁶ Mediante misure degli scambi gassosi e della meccanica respiratoria in una piccola casistica di pazienti, gli autori hanno dimostrato che l'applicazione di livelli elevati di PEEP in base al protocollo ALVEOLI dava luogo ad una risposta ampiamente variabile. Più specificatamente, solo 9 su 19 pazienti hanno mostrato una risposta favorevole alla PEEP elevata, dimostrata dal reclutamento alveolare (accertato mediante curve pressione-volume tracciate durante insufflazione tidale a basso flusso), dall'aumento del rapporto PaO₂/FiO₂ e da una riduzione dell'elastanza polmonare statica.⁶ Al contrario, i rimanenti 10 pazienti (definiti "non reclutanti") non hanno dato segni di miglioramento in nessuna di queste misure, anzi alcuni hanno addirittura manifestato un aumento dell'elastanza polmonare quando sottoposti a PEEP elevata. Gli autori hanno concluso che l'applicazione randomizzata di una PEEP elevata non solo non è riuscita ad ottenere il reclutamento in molti pazienti, ma potrebbe addirittura indurre una sovradistensione rischiando di annullare gli effetti benefici della strategia a volume corrente ridotto.⁶

Nel corso dell'ultimo anno, sono stati pubblicati due altri studi controllati randomizzati multicentrici che hanno confrontato livelli alti e bassi di PEEP in pazienti con ARDS. Nello studio LOV, Meade e collaboratori hanno randomizzato 983 pazienti sottoponendoli a livelli "convenzionali" di PEEP (PEEP media 9.8 cmH₂O) o ad un approccio di tipo "open lung", dove la PEEP veniva aumentata ma sempre sulla base di una tabella predeterminata FiO₂-PEEP (PEEP media 14.6 cmH₂O).⁷ I metodi applicati in questo studio erano simili a quelli dello studio ALVEOLI, con la differenza che erano consentite manovre di reclutamento nel gruppo di trattamento (gruppo "open-lung").⁷ Le pressioni di plateau sono state mantenute a livelli <30 cmH₂O e <40 cmH₂O rispettivamente nel gruppo di controllo e nel gruppo di trattamento. Non sono emerse differenze statisticamente significative per quanto riguarda l'end-point primario, rappresentato dalla mortalità ospedaliera da qualsiasi causa.⁷

Nello studio EXPRESS, Mercat e collaboratori hanno randomizzato 767 pazienti con ARDS sottoponendoli ad una strategia con PEEP moderata (5-9 cmH₂O) o ad una strategia con PEEP elevata, dove la PEEP veniva aumentata fino a raggiungere una pressione di plateau di 28-30 cmH₂O.⁸ Il protocollo di studio era veramente originale in quanto, nel gruppo di trattamento, la PEEP veniva impostata in base ad una variabile quantitativa di meccanica respiratoria, e non semplicemente in base all'ossigenazione. L'applicazione del protocollo ha dato luogo a livelli di PEEP in giorno 1 pari a 15.8 vs 6.4 cmH₂O rispettivamente nel gruppo di studio e nel gruppo di controllo.⁸ L'end-point primario era la mortalità a 28 giorni e gli end-point secondari erano la mortalità ospedaliera a 60 giorni, i giorni liberi da ventilazione meccanica e i giorni liberi da insufficienza d'organo. I risultati non hanno mostrato differenze significative né nella mortalità a 28 giorni né nella mortalità ospedaliera.⁸ Tuttavia, il gruppo di trattamento ha evidenziato un numero mediano più elevato di giorni liberi da ventilazione meccanica (7 giorni vs 3 giorni (P=0.04)) e di giorni liberi da insufficienza d'organo (6 giorni vs 2 giorni (P=0.04)).⁸ Sebbene lo studio EXPRESS abbia utilizzato variabili fisiologiche di meccanica respiratoria ed abbia dimostrato un miglioramento in alcuni importanti endpoint secondari, l'uso delle pressioni di plateau per regolare la PEEP può ancora avere il difetto di non tenere conto di altre importanti variabili del sistema respiratorio, come per esempio l'elastanza della parete toracica.

Due studi precedenti avevano confrontato gli effetti della PEEP impostata 2 cmH₂O al di sopra del punto di flesso inferiore sulla curva pressione-volume del sistema respiratorio (P_{flex}), rispetto a quelli di una PEEP più bassa. Negli studi condotti da Amato e collaboratori⁹ e da Villar e collaboratori¹⁰, queste strategie di PEEP sono difficili da interpretare in quanto, in entrambi gli studi, il gruppo di controllo è stato sottoposto a volumi correnti che oggi sarebbero considerati potenzialmente dannosi. Inoltre, la misura dei loop pressione-volume statico e quasi statico e la determinazione di P_{flex} per l'impostazione della PEEP si sono dimostrate alquanto problematiche.¹¹ Un altro limite di P_{flex} risulta dal fatto che, anche a livelli di pressione ben superiori al P_{flex} della curva pressione-volume, la respirazione si associa ancora ad un sostanziale reclutamento-dereclutamento polmonare.¹² Inoltre, questa tecnica non consente di distinguere gli effetti della parete toracica sulla pressione delle vie aeree e sulla forma della relazione pressione-volume.^{13,14}

Pressione pleurica e pressione transpolmonare

La mancanza di consenso sul metodo migliore per determinare la PEEP ottimale ha portato qualcuno a concludere che l'impostazione e la gestione della “PEEP ottimale” rappresenta una sorta di “sacro graal” per i medici che devono affrontare la gestione dei pazienti con ALI.¹⁵ Se è vero che l'impostazione della PEEP in base alla misura delle pressioni delle vie aeree può risultare adeguata nella maggior parte dei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica, sappiamo che la pressione delle vie aeree rappresenta solo un surrogato ipersemplificato delle pressioni che effettivamente agiscono sulle due componenti del sistema respiratorio, il polmone e la parete toracica. È oggi ampiamente riconosciuto che la meccanica della parete toracica può risultare gravemente alterata nei pazienti critici.^{13,14,16,17} È ovvio che, nella continua ricerca di migliori strategie di protezione polmonare, non deve essere ignorato il contributo fornito dall'elastanza della parete toracica. L'elastanza della parete toracica (E_{cw}) e l'elastanza del polmone (E_L) si combinano formando l'elastanza del sistema respiratorio totale (E_{tot}) in base all'equazione $E_{tot} = E_{cw} + E_L$.¹⁶

Per delineare queste due variabili è necessaria un'approfondita comprensione dell'intero sistema respiratorio e, in particolare, della pressione presente nel punto che separa il polmone dalla parete toracica, cioè la pressione pleurica (P_{pl}). La pressione di distensione del polmone è denominata pressione transpolmonare (P_L); con le vie aeree in condizioni statiche, la pressione transpolmonare equivale semplicemente alla differenza tra la pressione alveolare (P_{alv}) e la pressione pleurica (P_{pl}), cioè ($P_L = P_{alv} - P_{pl}$). La pressione alveolare può essere approssimata alla pressione all'apertura delle vie aeree (P_{ao}) durante manovre statiche (cioè manovre di pausa respiratoria a fine espirazione e fine inspirazione). Se la pressione pleurica è nota, l'elastanza della parete toracica può essere estratta dall'elastanza totale, in base all'equazione $P_{pl} = P_{ao} \times E_{cw}/E_{tot}$.¹⁶ La maggiore difficoltà sta nell'ottenere misure di P_{pl} accurate e riproducibili. Alcuni autori hanno rilevato una correlazione tra pressioni addominali ed elastanza della parete toracica.^{14,16,17} Tuttavia, l'elastanza della parete toracica dipende anche da altre componenti, come la cassa toracica, l'elastanza del diaframma e i versamenti pleurici. In modelli sperimentali, è possibile inserire dei trasduttori di pressione direttamente nel torace ed ottenere misure dirette di pressione pleurica.¹⁸ Tuttavia, evidentemente questo non è fattibile nella pratica clinica. Un'alternativa proposta consiste nell'ottenere misure di pressione pleurica basate sulla misura della pressione nell'esofago.^{14,19}

Stima della pressione pleurica nell'ARDS

Nei soggetti sani e nei pazienti in respirazione spontanea e in posizione eretta, l'esofago e lo spazio pleurico sono molto vicini (Figura 1). Ciò ha consentito di stimare la P_{pl} partendo da misure di pressione esofagea (P_{es}) ottenute con un trasduttore di pressione basato su catetere a palloncino.²⁰ Tuttavia, questo metodo è stato raramente applicato in pazienti con danno polmonare acuto, probabilmente a causa della diffusa convinzione che, in questi pazienti, gli artefatti legati al cuore e al peso del mediastino rendono la P_{es} un parametro inaffidabile per la stima della P_{pl} .²¹ Washko e collaboratori hanno studiato l'ampiezza e la variabilità degli effetti posturali sulla pressione esofagea nei soggetti sani.¹⁹ Questi autori hanno riscontrato che la pressione transpolmonare in rilassamento (P_{Lrel}) era mediamente pari a 3.7 ± 2.0 cmH₂O in posizione eretta e -3.3 ± 3.2 cmH₂O in posizione supina. Il 58% circa della riduzione di P_{Lrel} tra la posizione eretta e la posizione supina era dovuto ad una corrispondente riduzione del volume di rilassamento. La restante differenza di 2.9 cmH₂O corrisponde ai valori già precedentemente attribuiti ad un presunto artefatto posturale. Gli autori hanno concluso che, nei pazienti con danno polmonare acuto, le differenze posturali della pressione transpolmonare stimata ad un determinato volume polmonare sono modeste rispetto al range effettivo di P_L . Gli autori raccomandano di aggiungere una correzione di 3 cmH₂O alla P_L stimata mediante misura della P_{es} per contrastare gli effetti della posizione supina.¹⁹

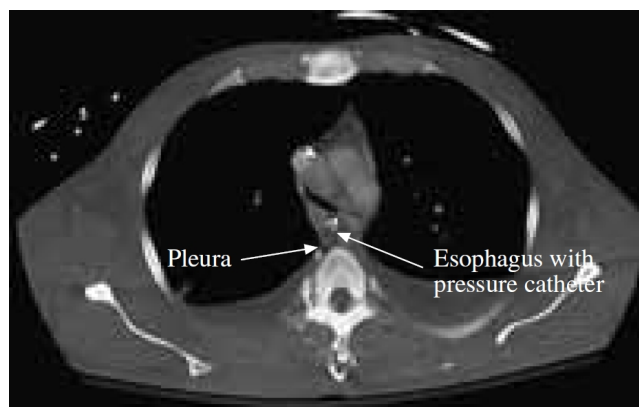


Figura 1. Questa TC del torace mostra la vicinanza dell'esofago, con un catetere a palloncino al suo interno, rispetto allo spazio pleurico, e l'altezza dell'esofago rispetto al torace.

In una casistica di pazienti con ARDS, Gattinoni e collaboratori hanno utilizzato misure di P_{es} effettuate a vari livelli di PEEP per definire due diversi sottotipi di ALI/ARDS, caratterizzati da ARDS polmonare o extrapolmonare, con forti differenze nella meccanica respiratoria.²² Gli autori hanno osservato che l'elastanza polmonare era marcatamente più elevata nei pazienti con ARDS polmonare, mentre l'elastanza della parete toracica risultava aumentata in modo anomalo nei pazienti con ARDS extrapolmonare. La pressione intra-addominale era più elevata nei pazienti con ARDS extrapolmonare che nei pazienti con ARDS polmonare, ed era significativamente correlata con l'elastanza della parete toracica.²²

Pelosi e collaboratori hanno riportato una casistica di esperimenti su animali, in cui hanno confrontato le pressioni ottenute nell'esofago con quelle registrate da trasduttori di pressione posizionati direttamente nella parete toracica. Gli autori hanno trovato una buona correlazione tra la P_{es} e la P_{pl} misurata nel tratto mediano della parete toracica, in cani con danno polmonare in posizione supina.¹⁸

In uno studio osservazionale su pazienti con ALI/ARDS,¹⁴ Talmor e collaboratori hanno osservato che la P_{es} era in media pari a 17.5 ± 5.7 cmH₂O a fine espirazione e 21.2 ± 7.7 cmH₂O a fine inspirazione, e

che non era significativamente correlata con l'indice di massa corporea né con l'elastanza della parete toracica. La P_L stimata era di 1.5 ± 6.3 cmH₂O a fine espirazione, 21.4 ± 9.3 cmH₂O a fine inspirazione, e 18.4 ± 10.2 cmH₂O durante una manovra statica a fine inspirazione. È interessante notare che, in molti pazienti, la P_L calcolata in base alla P_{es} era un numero negativo; ciò suggerisce che un numero significativo di pazienti ventilati continua ad avere un ciclico collasso di unità polmonari a fine espirazione.¹⁴

In base a queste osservazioni, si è ipotizzato che la P_{es} , corretta per un artefatto di posizione come descritto da Washko e collaboratori, fornisca una stima effettiva della P_{pl} nei pazienti critici come nei soggetti sani, e possa pertanto essere utilizzata per una stima della P_L durante manovre statiche, come guida per l'impostazione della PEEP e la prevenzione dell'“atelectrauma” a fine espirazione.^{14,19} Nonostante il limite rilevato da Pelosi, cioè che i valori assoluti non sono sempre risultati correlati con le misure dirette di pressione pleurica in tutte le regioni del polmone,¹⁸ gli studi di Gattinoni, Pelosi e Talmor sono concordanti per quanto riguarda la stima di P_L basata su P_{es} .^{14,18,22}

Misure di pressione esofagea nella pratica clinica

Dopo aver posizionato il catetere a palloncino nel tratto mediano dell'esofago con la tecnica da noi precedentemente descritta,^{14,23} vengono eseguite manovre statiche di occlusione delle vie aeree a fine inspirazione e fine espirazione in modo da ottenere misure statiche di P_L con la correzione applicata da Washko e collaboratori, in base alla seguente equazione: $P_L = P_{ao} - P_{es} + 5$ cmH₂O. Queste misure sono rappresentate graficamente dalla Figura 2 alla Figura 4. I pazienti in cui la P_{es} è più alta della P_{ao} a fine espirazione (cioè, la P_L stimata è negativa a fine espirazione) sono considerati a rischio di dereclutamento di importanti segmenti polmonari ad ogni respiro tidal. Talmor e collaboratori hanno ipotizzato che il dato inaspettato di una P_L negativa in pazienti sottoposti a ventilazione meccanica, rispondenti ai criteri di ALI, possa essere dovuto a vari meccanismi.¹⁴ Per esempio, la chiusura della via aerea prossimale durante l'espirazione può causare un intrappolamento di gas negli alveoli; in questo caso, la vera pressione alveolare e la P_{es} sono superiori alla P_{ao} , e di conseguenza la P_L stimata è negativa.¹⁴ Inoltre, le variazioni regionali della pressione pleurica possono fare sì che la P_{es} (e quindi la P_{pl} a metà altezza del polmone) sia più alta della P_{pl} in prossimità delle zone non dipendenti del polmone; in questo caso, una parte del polmone è ventilata anche in presenza di una stima di P_L negativa a metà polmone.¹⁴ In altre parole, una P_L stimata negativa non significa necessariamente che ci sia un vuoto all'interno della cavità toracica, ma può esprimere semplicemente i limiti ben noti del calcolo della P_L “relativa”. La pressione esofagea rappresenta una stima della pressione pleurica globale (come osservato da Pelosi e collaboratori¹⁸) esattamente come la pressione delle vie aeree rappresenta una stima della pressione alveolare globale, in entrambi i casi con i limiti ben noti. Nonostante tutte queste considerazioni, una P_L “negativa” relativa a queste variabili stimate sembra derivare da un'ipoinflazione a fine espirazione, e generalmente indica una responsività alla PEEP senza evidenza di iperinflazione in base alle variabili di meccanica respiratoria o alla risposta delle citochine.^{14,23,24} Per esempio, in un paziente con ARDS secondaria ad una pancreatite severa e con pressione vescicale elevata, è molto comune vedere un tracciato come quello riprodotto alla Figura 4, che mostra polmoni caratterizzati da una compliance normale in presenza di misure di P_{es} molto elevate, condizioni che portano ad un tracciato di P_L marcatamente negativo a fine espirazione (Figura 4).

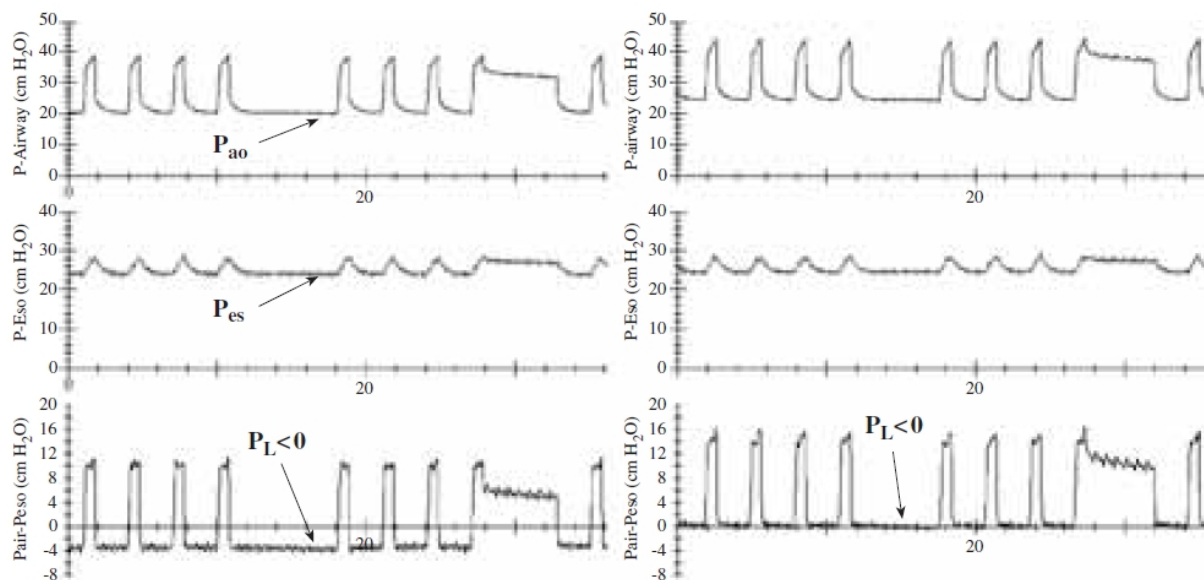


Figura 2. Due misure seriali ottenute con manovre di occlusione statica in un paziente con ALI. Indicano la pressione esofagea (P_{es}), la pressione all'apertura delle vie aeree (P_{ao}) e la pressione transpolmonare ($P_L = P_{ao} - P_{es}$). Questa figura mostra anche l'effetto dell'aumento della PEEP, con il conseguente aumento di P_L sopra lo zero a fine espirazione. Si ipotizza che ciò consenta di ridurre le atelettasie e l'atelectrauma.

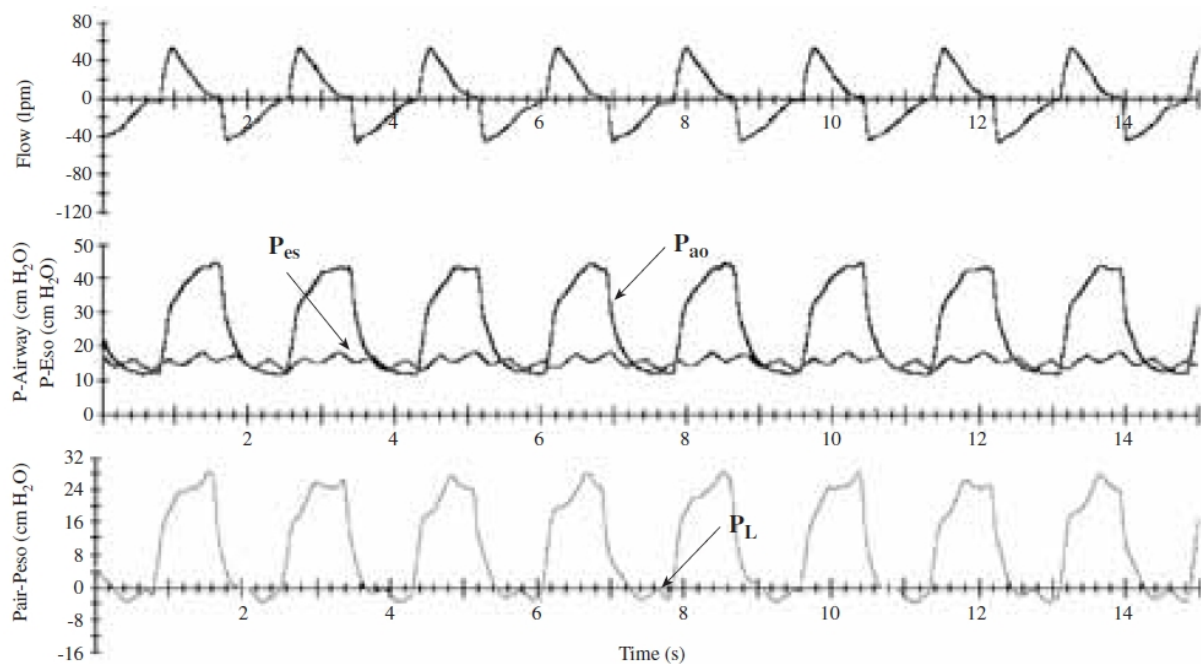


Figura 3. In un paziente con ALI, questo tracciato è un esempio di polmoni non complianti e di una parete toracica normalmente compliant, con il tracciato di P_{es} sovrapposto a quello di P_{ao} . Il tracciato P_{es} indica una buona posizione del pallone, come dimostrano le oscillazioni cardiache visibili. Al contrario, le variazioni respiratorie di P_{es} sono modeste nonostante l'ampia variazione di P_{ao} ad ogni respiro (da ~ 12 cmH₂O a fine espirazione a ~ 40 cmH₂O a fine inspirazione). Si noti anche che, in questo paziente, la pressione transpolmonare a fine espirazione è vicina a zero, come indicato dalla freccia riportata accanto alla sigla P_L . Ciò indica che, in base alle nostre osservazioni, questo paziente probabilmente non avrebbe beneficio da un ulteriore aumento della PEEP.

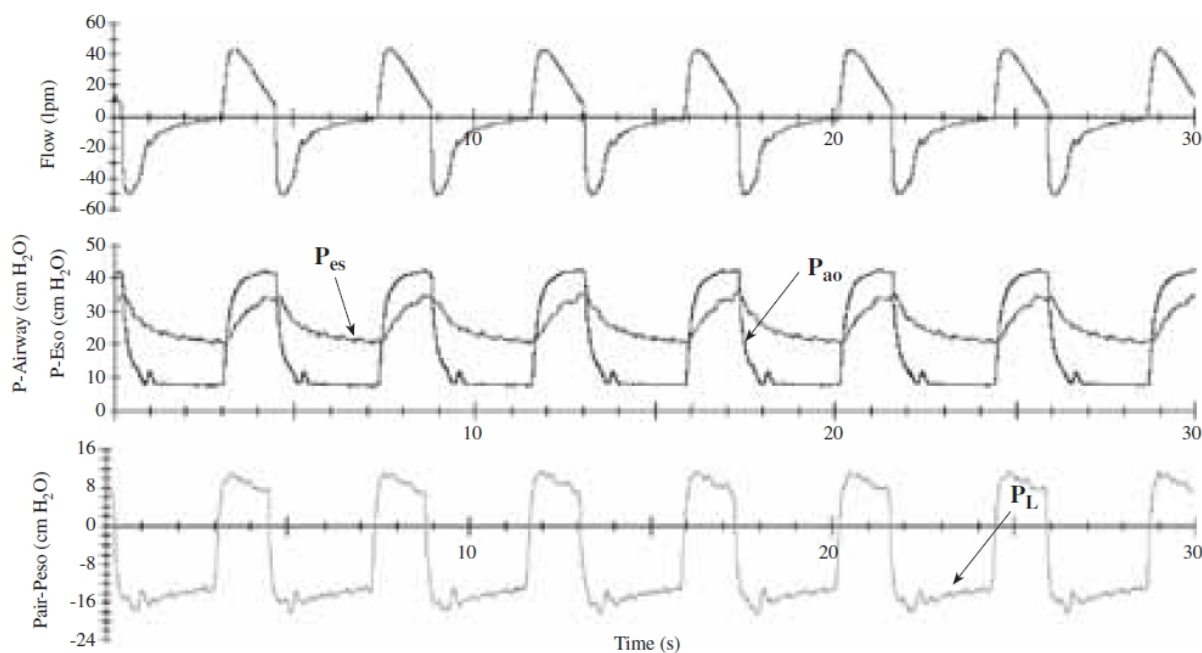


Figura 4. Al contrario della Figura 3, questa figura mostra un paziente con ARDS extrapolmonare, con una parete toracica non compliant e polmoni complianti. Si notino le misure di P_{es} molto elevate (>20 cmH₂O); tuttavia, all'opposto che in Figura 3, si osserva una marcata variazione ed elevazione della P_{es} ad ogni respiro tidale, ed un aumento della P_{ao} . Si noti anche la P_L fortemente negativa a fine espirazione. Secondo le osservazioni nostre e di Gattinoni, ciò indica che questo paziente risponderebbe in modo favorevole ad un aumento della PEEP.

Trasferendo queste osservazioni nella pratica clinica, Talmor e collaboratori hanno teorizzato che la pressione esofagea possa essere utilizzata come guida per l'impostazione della PEEP nei pazienti con ARDS. Incorporando questa teoria in un protocollo, recentemente abbiamo pubblicato uno studio monocentrico su 61 pazienti randomizzati a ricevere una PEEP impostata secondo la tabella ARDSnet o secondo la P_L , stimata in base alla pressione esofagea, in modo da mantenere $P_L > 0$ cmH₂O durante manovre statiche a fine espirazione. L'end-point primario era l'ossigenazione del paziente. A differenza degli altri studi, il nostro protocollo non richiedeva di aumentare la PEEP nel gruppo di trattamento e, di fatto, in alcuni pazienti la PEEP è stata ridotta. Tuttavia, in generale, i livelli di PEEP erano nettamente più elevati nel gruppo di trattamento, con valori medi di PEEP a 72 ore pari a 17 ± 6 vs 10 ± 4 cmH₂O rispettivamente nel gruppo di studio e nel gruppo di controllo. Lo studio è stato interrotto per raggiungimento dei criteri di interruzione anticipata, con il risultato di un rapporto PaO_2/FiO_2 a 72 ore significativamente diverso, cioè superiore di 88 mmHg nel gruppo di trattamento rispetto al gruppo di controllo (intervallo di confidenza 95%, 78.1 – 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 con impostazione della PEEP guidata dalla pressione esofagea. Talmor e collaboratori hanno concluso che questo metodo può essere utile, efficace e sicuro.

Conclusioni

Livelli elevati di PEEP hanno mostrato di avere effetti protettivi per il polmone in numerosi modelli animali di ARDS, mentre gli studi clinici non hanno prodotto risultati coerenti in termini di benefici.^{5,9} Differenze di P_{pl} non misurate possono aver contribuito a determinare gli outcome negativi in questi studi. La mancata considerazione della P_{pl} può indurre all'applicazione di una PEEP troppo bassa o troppo alta in alcuni pazienti, e può portare ad interpretare erroneamente elevate pressioni di plateau

delle vie aeree come evidenza di sovradistensione polmonare.^{25,26} La misura della P_{es} per stimare la pressione transpolmonare può consentire la personalizzazione delle impostazioni del ventilatore in modo da adattarle alle caratteristiche meccaniche individuali del polmone e della parete toracica. Questo approccio individualizzato può ridurre il rischio di un ulteriore danno polmonare nell'ARDS.^{21,25,27} In un piccolo studio clinico, l'uso delle misure di pressione esofagea per la stima della pressione pleurica si è dimostrato sicuro ed efficace.²³ Studi multicentrici randomizzati di più ampio respiro sono necessari per validare ulteriormente un'impostazione della PEEP guidata dalla pressione transpolmonare, a sua volta stimata in base alla pressione esofagea.

BIBLIOGRAFIA

1. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:294-323.
2. Dos Santos CC, Slutsky AS. Invited review: mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective. *J Appl Physiol* 2000;89:1645-55.
3. Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest* 1999;116(1 Suppl):9S-15S.
4. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
5. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, *et al.* Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:327-36.
6. Grasso S, Fanelli V, Cafarelli A, Anaclerio R, Amabile M, Ancona G *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.
7. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ *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.
8. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL *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.
9. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G *et al.* Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347-54.
10. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory 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.
11. 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(2 Pt 1):432-9.
12. Crotti S, Mascheroni D, Caironi P, Pelosi P, Ronzoni G, Mondino M *et al.* Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:131-40.
13. Mergoni M, Martelli A, Volpi A, Primavera S, Zuccoli P, Rossi A. Impact of positive end-expiratory pressure on chest wall and lung pressure-volume curve in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(3 Pt 1):846-54.
14. Talmor D, Sarge T, O'Donnell CR, Ritz R, Malhotra A, Lisbon A *et al.* Esophageal and transpulmonary pressures in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2006;34:1389-94.
15. Gentile MA, Cheifetz IM. Optimal positive end-expiratory pressure: The search for the Holy Grail continues. *Crit Care Med* 2004;32:2553-4.
16. Gattinoni L, Chiumello D, Carlesso E, Valenza F. Bench-to-bedside review: chest wall elastance in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care* 2004;8:350-5.
17. Hess DR, Bigatello LM. The chest wall in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:94-102.
18. Pelosi P, Goldner M, McKibben A, Adams A, Eccher G, Caironi P *et al.* Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:122-30.
19. 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.
20. Benditt JO. Esophageal and gastric pressure measurements. *Respir Care* 2005;50:68-75; discussion 75-77.
21. de Chazal I, Hubmayr RD. Novel aspects of pulmonary mechanics in intensive care. *Br J Anaesth* 2003;91:81-91.
22. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:3-11.
23. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A *et al.* Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 2008;359:2095-104.
24. Talmor D, Sarge T, Legedza A, O'Donnell CR, Ritz R, Loring SH *et al.* Cytokine release following recruitment maneuvers. *Chest* 2007;132:1434-9.
25. Matthay MA, Bhattacharya S, Gaver D, Ware LB, Lim LH, Syrkina O *et al.* Ventilator-induced lung injury: in vivo and in vitro mechanisms. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283:L678-82.
26. Terragni PP, Rosboch GL, Lisi A, Viale AG, Ranieri VM. How respiratory system mechanics may help in minimising ventilator-induced lung injury in ARDS patients. *Eur Respir J (Suppl)* 2003;42:15s-21s.
27. Milic-Emili J, Mead J, Turner JM, Glauser EM. Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons. *J Appl Physiol* 1964;19:207-21.

Ricevuto il 21 Aprile 2009 – Accettato per la pubblicazione il 27 Aprile 2009

Indirizzare la corrispondenza a: D. Talmor MD MPH, Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, 1 Deaconess Rd. CC-470, Boston MA 002215. Email: dtalmor@bidmc.harvard.edu