

C. Bonetto
P. Terragni
V.M. Ranieri

L'elevato volume corrente induce ALI/ARDS nei polmoni normali?

Ricevuto il 2 Maggio 2005
Accettato il 4 Maggio 2005
Pubblicato online il 2 Giugno 2005
© Springer-Verlag 2005

Questa ricerca è stata supportata da MURST COFIN 2002-2005

C. Bonetto · P. Terragni · V.M. Ranieri (✉)
Dipartimento di Anestesia e Rianimazione
Ospedale S. Giovanni Battista-Molinette
Università di Torino
Corso Dogliotti 14, 10126 Torino, Italia
e-mail: marco.ranieri@unito.it
Tel.: +39(011)6334001
Fax.: +39(011)6960448

Gajic e coll. [1] riportano che nei pazienti che non avevano ARDS ma erano in ventilazione meccanica per intervento chirurgico, sepsi, aspirazione, polmonite o trauma, l'uso di elevati volumi correnti (>700 ml) ed elevate pressioni di piccolo inspiratorio (>30 cmH₂O) nelle prime 48 ore di ricovero in UTI è associato alla comparsa dei criteri di definizione dell'ARDS. Questi risultati supportano il concetto che, nei polmoni sani, lo stiramento indotto dalla ventilazione meccanica possa causare il danno polmonare indotto dal ventilatore (VILI) [2]?

In tutti i tipi di insufficienza respiratoria acuta la ventilazione meccanica è la principale terapia di supporto per ripristinare sufficienti riserve di ossigeno agli organi periferici. È stato in precedenza descritto, indipendentemente dalla rottura alveolare, un aumento della permeabilità alveolo-capillare indotto dalla ventilazione meccanica tramite sovra-distensione polmonare (volotrauma) e/o peggioramento del danno polmonare attraverso il reclutamento-dereclutamento degli alveoli collassati (atelectrauma) e l'eventuale danno ancora più insidioso che si manifesta con l'attivazione dei processi infiammatori (biotrauma) [2].

La base teorica del VILI deriva dallo studio pionieristico di Mead e coll. [3], che hanno esaminato la distribuzione

intrapolmonare della pressione in un modello di polmone comprendente alveoli normali e collassati; in questo modello polmonare l'inflazione indotta dal volume corrente induceva (a) un'iperinflazione della quota di alveoli costantemente raggiunti dalla ventilazione e (b) il continuo reclutamento e dereclutamento della quota di alveoli collassati. In queste circostanze se il volume corrente erogato generava una pressione di apertura delle vie aeree di 30 cmH₂O, nella zona compresa fra gli alveoli iperinflati e quelli normali e fra gli alveoli continuamente dereclutati-reclutati e le regioni normalmente espanse, la pressione interstiziale veniva amplificata fino a 140 cmH₂O [3]. Questa amplificazione locale della pressione può generare una alterazione meccanica con due meccanismi: la forza di attrito e la rottura dovuta a tensione [4].

La forza di attrito è una forma di stress meccanico che si sviluppa quando l'aria si muove lungo una superficie cellulare, generando quindi una forza parallela alla membrana che induce una deformazione tangenziale della cellula. Nei polmoni danneggiati lo sviluppo della forza di attrito è associato alla ciclica apertura e chiusura delle piccole vie aeree indotta dal reclutamento-dereclutamento delle unità alveolari. I polmoni danneggiati con una distribuzione eterogenea delle lesioni possono essere soggetti ad uno stress regionale molto più grande rispetto ai polmoni omogenei. L'occlusione delle piccole vie aeree indotta dall'essudato o dalla formazione di materiale sulle pareti richiede una pressione delle vie aeree maggiore per ripristinarne l'apertura, inducendo una forza di attrito e conseguente danno, particolarmente se il ciclo si ripete continuamente [4, 5].

La rottura dovuta a tensione dipende dallo sviluppo di uno eccessivo stress di parete, definito come rapporto fra tensione e spessore della parete alveolare. Lo stiramento limitato della barriera alveolo-capillare può spiegare un tale meccanismo di stress meccanico. È noto che l'elevata pressione delle vie aeree fra alveolo e letto vascolare durante la ventilazione con pressione positiva provoca il passaggio di aria attraverso la superficie epiteliale, lungo il rivestimento broncovascolare, e poi nei tessuti interstiziali. L'endotelio,

così vicino alla superficie epiteliale, è soggetto alla rottura dovuta alla tensione determinata dalle forze derivanti dalle pressioni transpolmonare ed intravascolare. La tensione locale o regionale indotta dall'infrazione polmonare può indurre un aumento delle pressioni transmurali del microcircolo con rottura dei capillari e modificazione della barriera alveolo-capillare. Le forze generate dalla ventilazione meccanica possono quindi interagire con quelle derivanti dalla perfusione del circolo polmonare con conseguente aumento del danno polmonare [4, 6].

Questi dati quindi esprimono il concetto che (a) tutte le caratteristiche fisiopatologiche della ARDS (l'alterazione del rapporto ventilazione/perfusione e la compliance ridotta, l'edema polmonare, l'atelettasia, l'infiammazione polmonare) possono peggiorare per un'inappropriata impostazione dei parametri di ventilazione, dovuta alla distribuzione disomogenea delle regioni polmonari normali associate alle regioni con aree di consolidamento ed atelettasia e regioni che possono essere reclutate/dereclutate a seconda della particolare strategia di ventilazione utilizzata [7]; (b) i polmoni normali, omogenei non dovrebbero essere influenzati dall'impostazione dei parametri di ventilazione altrimenti dannosi per il polmone disomogeneo [4, 8].

I polmoni di pazienti in fase di guarigione dopo un'intervento di chirurgia addominale sono asimmetrici lungo l'asse verticale con regioni relativamente normali collocate nelle zone non-dipendenti, aree di polmone parzialmente collassate e/o collocate nelle zone intermedie di riempimento alveolare, e aree di consolidamento polmonare situate nelle regioni più dipendenti [9]. Anche in questi pazienti la ventilazione meccanica può quindi generare in teoria una forza di attrito e una rottura dovuta a tensione legate al reclutamento-dereclutamento degli alveoli atelettasici e all'iperinflazione degli alveoli normali [4]. Comunque, Wrigge e coll. [10, 11] hanno riscontrato, nei pazienti sottoposti ad interventi chirurgici minori, che la ventilazione meccanica con volumi correnti di 0.8-1.2 l non induceva alcun aumento rilevante dei mediatori dell'infiammazione.

Come nei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia addominale, i polmoni dei pazienti dopo bypass cardiopolmonare (CPB) per chirurgia cardiaca sono asimmetrici lungo l'asse verticale, con regioni normali, aree di polmone parzialmente collassato e/o riempimento alveolare, e aree di consolidamento polmonare situate nelle regioni rispettivamente, non-dipendenti, intermedie, e più dipendenti [12]. In uno studio recente eseguito in pazienti sottoposti a venti-

lazione meccanica dopo CPB per chirurgia cardiaca, abbiamo osservato che le concentrazioni polmonari e plasmatiche dei mediatori dell'infiammazione aumentavano dopo 6 ore di ventilazione con volumi correnti di 10-12 ml/kg (di peso corporeo) e 2-3 cmH₂O di PEEP, e diminuivano dopo 6 ore di ventilazione con volumi correnti di 8 ml/kg (di peso corporeo misurato) e 10 cmH₂O di PEEP [13].

Sono quindi necessarie due condizioni perchè lo stress dovuto alla ventilazione meccanica induca uno stimolo infiammatorio rilevante: (a) le condizioni meccaniche che determinano l'attivazione di forze meccaniche quali la forza di attrito e la rottura dovuta a tensione; (b) la presenza di uno stimolo infiammatorio primitivo rappresentato dalle cause sottostanti di ARDS [14], dal CPB [13] ad altre condizioni di riperfusione-ischemia come il trapianto polmonare [15]. Dati preliminari di Wrigge e coll. [16] indicano, nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca, una riduzione dei mediatori dell'infiammazione polmonare indotta dalla ventilazione con bassi volumi correnti, soprattutto nei pazienti nei quali il CPB induceva un aumento più rilevante della concentrazione polmonare dei mediatori dell'infiammazione.

I polmoni dei pazienti inclusi nello studio di Gajic e coll. mostravano le condizioni di ventilazione e lo stimolo primitivo infiammatorio necessari per lo sviluppo del VILI? Il gruppo che sviluppava l'ARDS 48 ore dopo il ricovero in UTI mostrava un rapporto PaO₂/FIO₂ inferiore con un'incidenza di polmonite superiore rispetto al gruppo senza sviluppo di ARDS. Inoltre, l'insufficienza respiratoria acuta dovuta ad intervento chirurgico, aspirazione, sepsi, polmonite, e trauma sono associati ad una sovra-espressione della risposta infiammatoria [17]. I dati dello studio di Gajic e coll. possono quindi confermare che lo stiramento indotto dalla ventilazione meccanica può attivare il VILI nei polmoni già danneggiati ed infiammati sebbene la natura osservazionale dello studio non fornisca risposte definitive. Comunque, più importante rispetto alla comprensione dei meccanismi di base coinvolti nel VILI, questo studio conferma che l'uso di elevati volumi correnti è associato ad un serio e severo peggioramento della prognosi clinica nei pazienti in ventilazione meccanica. Finchè non saranno disponibili studi futuri, si dovrebbe porre estrema attenzione sulla scelta dei parametri di ventilazione che inducano pressioni di plateau superiori a 30 cmH₂O nei pazienti senza ARDS [1, 18], e la strategia protettiva del National Institute of Health deve essere il "gold standard" dei trattamenti di ventilazione nei pazienti con ARDS [19, 20].

Bibliografia

1. Gajic O, Frutos Vivar F, Estaban A, Hubmayr RD, Anzueto A (2005) Ventilators settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* (<http://dx.doi.org/10.1007/s005-2625-1>)
2. Sibilla S, Tredici S, Porro A, Irace M, Guglielmi M, Nicolini G, Tredici G, Valenza F, Gattinoni L (2002) Equal increases in respiratory system elastance reflect similar lung damage in experimental ventilator-induced lung injury. *Intensive Care Med* 28:196-203
3. Mead J, Takishima T, Leith D (1970) Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 28:596-608
4. Terragni PP, Rosboch GL, Lisi A, Viale AG, Ranieri VM (2003) How respiratory system mechanics may help in minimizing ventilator-induced lung injury in ARDS patients. *Eur Respir J* 42:15s-21s

5. Gefen A, Elad D, Shiner RJ (1999) Analysis of stress distribution in the alveolar septa of normal and simulated emphysematic lungs *J Biomech* 32:891–897
6. West JB, Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R (1991) Stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol* 70:1731–1742
7. Patroniti N, Bellani G, Manfio A, Maggioni E, Giuffrida A, Foti G, Pesenti A (2004) Lung volume in mechanically ventilated patients: measurement by simplified helium dilution compared to quantitative CT scan *Intensive Care Med* 30:282–289
8. Stüber F, Wrigge H, Schroeder S, Wetegrove S, Zinserling J, Hoeft A, Putensen C (2002) Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury *Intensive Care Med* 28:834–841
9. Hedenstierna G, Santesson J, Baehrendtz S (1984) Variations of regional lung function in acute respiratory failure and during anaesthesia. *Intensive Care Med* 10:169–177
10. Wrigge H, Zinserling J, Stuber F, von Spiegel T, Hering R, Wetegrove S, Hoeft A, Putensen C (2000) Effects of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function. *Anesthesiology* 93:1413–1417
11. Wrigge H, Uhlig U, Zinserling J, Behrends-Callsen E, Ottersbach G, Fischer M, Uhlig S, Putensen C (2004) The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery *Anesth Analg* 98:775–781
12. Hachenberg T, Tenling A, Nystrom SO, Tyden H, Hedenstierna G (1993) Ventilation-perfusion inequality in patients undergoing cardiac surgery *Anesthesiology* 80:509–519
13. Zupanicich E, Paparella D, Turani F, Munch C, Rossi A, Massaccesi S, Ranieri VM (2005) Mechanical ventilation affects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* (in press)
14. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS (1999) Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome. A randomized controlled trial *JAMA* 282:54–61
15. Perrot M de, Imai Y, Volgyesi GA, Waddell TK, Liu M, Mullen JB, McRae K, Zhang H, Slutsky AS, Ranieri VM, Keshavjee S (2002) Effect of ventilator-induced lung injury on the development of reperfusion injury in a rat lung transplant model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 124:1137–1144
16. Wrigge H, Uhlig U, Zinserling J, Menzenbach J, Uhlig S, Putensen C (2003) Inflammatory effects of lower tidal volume ventilation after cardiac surgery *Intensive Care Med* 29: S82
17. Bien MY, Hseu SS, Yien HW, Kuo BI, Lin YT, Wang JH, Kou YR (2004) Breathing pattern variability: a weaning predictor in postoperative patients recovering from systemic inflammatory response syndrome *Intensive Care Med* 30:241–247
18. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, Adesanya AO, Festic E, Caples SM, Rana R, St Sauver JL, Lymp JF, Afessa B, Hubmayr RD (2004) Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation *Crit Care Med* 32:1817–1824
19. Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) 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* 342:1301–1308
20. Sakr Y, Vincent J-L, Reinhart K, Groeneveld J, Michalopoulos A, Sprung CL, Artigas A, Ranieri VM on behalf of the “Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients” investigators (2005) High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury *Chest* (in press)