

Staffieri F.

Tidal volume for mechanical ventilation of healthy lungs

VRA 2009; 7(1):1-10

Dott. Francesco Staffieri, DVM, PhD: Clinical Anaesthetist, Sezione di Chirurgia Veterinaria, Università degli Studi di Bari, Facoltà di Medicina Veterinaria, Bari, Italy.

Received from Sezione di Chirurgia Veterinaria, Università degli Studi di Bari, Facoltà di Medicina Veterinaria, Bari, Italy. Submitted for publication January 27, 2009. Accepted for publication March 23, 2009.

Address correspondence to Dott. Staffieri: Sezione di Chirurgia Veterinaria, Università degli Studi di Bari, Facoltà di Medicina Veterinaria, S.P. per Casamassima km 3, 70010 Valenzano, Bari, Italy. E-mail: f.staffieri@veterinaria.uniba.it

Schultz MJ, Haitzma JJ, Slutsky AS, Gajic O.

What tidal volumes should be used in patients without acute lung injury?

Anesthesiology 2007; 106:1226-1231

PAPER SUMMARY, COMMENTS AND COMPARATIVE ASPECTS

Intermittent Positive Pressure Ventilation (IPPV) at our days is the gold standard treatment for patients requiring mechanical ventilation during general anesthesia and intensive care.¹ The principal goals of IPPV are: improve tissue oxygenation, reduce hypercapnia and the related respiratory acidosis and reduce the work of breathing of the patient.¹ Despite its important therapeutic functions, IPPV represents an un-physiological condition for the respiratory system and the thoracic cavity. During IPPV the pressure developed in the respiratory system during a respiratory cycle is overall positive while during spontaneous ventilation the pressure is mainly negative.¹ Most of our understanding in physiology and pathophysiology of mechanical ventilation came from studies regarding the ventilation support in human patients affected by Acute Lung Injury (ALI) and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), pathological condition where IPPV represents the most effective treatment. The term 'Acute Lung Injury' (ALI) refers to an acute change in lung function, typically in gas exchange, in the prevention of abnormal water or solute accumulation in the air spaces. This lung injury, identified histologically as diffuse alveolar damage, is the result of structural changes in the alveolocapillary unit. Injury to the alveolocapillary membrane inevitably disrupts the endothelial barrier, leading to the development of noncardiogenic pulmonary edema through increased vascular permeability. As the air spaces fill with fluid, the gas exchange and mechanical properties of the lung deteriorate. When the injury is severe, the clinical manifestations are those of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).¹ The European-American Consensus Conference on ARDS developed the following working definition of ALI/ARDS:

- Acute onset of respiratory distress (< 72h)
- Presence of bilateral infiltrates at the chest radiographs

- Severe impairment of gas exchange with the ratio between PaO_2 and FiO_2 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) < 300 for the ALI and < 200 for the ARDS, regardless of the level of PEEP
- Absence of clinical evidence of increased left atrial pressure (pulmonary-artery occlusion pressure < 18 mm Hg, or chest radiograph or other clinical data)²

Ventilator-Induced Lung Injury (VILI) is defined as an acute lung injury directly induced by mechanical ventilation.³ Insights in the pathophysiology of VILI came from several animal studies that showed that mechanical ventilation with larger tidal volumes (V_t) rapidly results in pulmonary changes that mimic ARDS.^{3,4} Injurious ventilatory settings resulted in development of diffuse alveolar damage with pulmonary edema, the recruitment and activation of inflammatory cells, local production of inflammatory mediators (e.g. cytokines), and leakage of such mediators into the systemic circulation.³ The propensity to injury is related partly to the inhomogeneity in distensibility of the injured lung. Webb and Tierney were the first to demonstrate that mechanical ventilation could cause pulmonary edema in intact animals.⁵ They were able to show in rats subjected to positive airway pressure ventilation that pulmonary edema was more severe and occurred more rapidly when the animals were ventilated with 45 cmH₂O than with 30 cmH₂O peak airway pressure. Animals ventilated for 1 h with 14 cmH₂O peak airway pressure did not develop edema.⁵ It was later confirmed that ventilation with high airway pressure produces capillary permeability alterations, non hydrostatic pulmonary edema and tissue damage resembling that observed during ARDS.⁴ Further studies demonstrated that VILI depended mainly on lung volume and especially on the end-inspiratory volume. The respective roles of increased airway pressure and increased lung volume on the development of VILI were clarified by showing that mechanical ventilation of intact rats with large or low tidal volume, but with identical peak airway pressures (45 cmH₂O) did not result in the same lung alterations. Pulmonary edema and cellular ultrastructural abnormalities were encountered only in rats subjected to high V_t and not in those in which lung distention was limited by thoraco-abdominal strapping. Consequently, it was suggested that the term 'volutrauma' would be more appropriate than barotrauma in this situation.⁶

Based on these new researches the concept of a gentle ventilation (protective ventilation) in ARDS was developed. Moreover when Gattinoni started to study the morphology of the ARDS lung with the computed tomography the concept of 'protective ventilation' obtained also an anatomical background.⁷ The CT images shown that in patient affected by ARDS the aerated lung is small because part of the lung is atelectatic (non aerated) for the pathological process. The area of the lung that receives the tidal volume administered by the ventilator is small ('baby lung') and ventilation with conventional tidal volumes (12 – 15 ml kg⁻¹) resulted in hyperinflation of the 'baby (healthy) lung' with the consequent development of VILI and thus a further derangement of the lung function. Amato et al in 1998 found reduced 28-day mortality and faster liberation from mechanical ventilation with a lung protective ventilatory strategy.⁸ Two years later the large, multicenter, prospective ARDS network trial unambiguously confirmed that mechanical ventilation

with lower V_t of 6 ml kg⁻¹ predicted body weight (PBW) rather than traditional V_t (12 ml kg⁻¹ PBW) resulted in a significant increase in the number of the ventilator-free days and a reduction of in-hospital mortality. The guidelines established by the ARDS network (ARDSnetwork protocol) are:

- V_t 6 ml kg⁻¹ PBW
- A plateau pressure (that correspond to the airway pressure after an end-inspiratory pause of 4 seconds; P_{plat}) ≤ 30 cmH₂O)
- An oxygenation goal of a PaO_2 between 55 and 80 mmHg
- The titration of the FiO_2 and the positive end-expiratory pressure at the lowest levels in order to reach the oxygenation goal.²

Hypercapnia is the most clinical significant consequence of the lung protective ventilation, that at the beginning hampered the diffusion of the new ventilatory strategy in the clinical practice. Hypercapnia induce respiratory acidosis and increase the drive of spontaneous ventilation, thus the patient requires more treatments for the correction of the acidosis and more sedation. But several studies indubitably demonstrated that these collateral effects are reasonable costs to pay considering the benefits obtained applying a lung protective ventilation. Moreover the stimulation of the sympathetic system induced by hypercapnia can have a beneficial effect on the hemodynamic conditions of the patient.^{9,10}

The tidal volume that should be used in patients undergoing general anesthesia with healthy lungs is still an open discussion. Although average V_t in non selected mechanically ventilated patients have declined to approximately 10 ml kg⁻¹ PBW,¹¹⁻¹³ many patients are still exposed to relatively large V_t .^{14,15} In addition to the theoretical arguments advanced above, there are clinical data suggesting that patients without a diagnosis of ALI/ARDS may benefit from lower V_t . In a large international prospective observational study, Esteban et al. determined the survival of patients receiving mechanical ventilation and the relative importance of factors influencing survival.¹¹ Among the conditions independently associated with increased mortality were characteristics present at the start of mechanical ventilation and occurring over the course of mechanical ventilation, but also factors related to patient management. Plateau pressures greater than 35 cm H₂O were associated with an increased risk for death. Although not definitive (the higher plateau pressures may simply have been an indication that the patients were sicker), this study suggested that V_t were too large (per lung size) in these patients, thereby causing an exaggeration of lung injury and eventually death.

In a single-center observational cohort study, Gajic et al. reported a significant variability in the initial V_t settings in mechanically ventilated patients without ALI/ARDS.¹⁴ Of patients ventilated for 2 days or longer who did not have ALI/ARDS at the onset of mechanical ventilation, 25% developed ALI/ARDS within 5 days of mechanical ventilation. In a multivariate analysis, the main risk factors associated with the development of lung injury were the use of large V_t , transfusion of blood products, acidemia, and a history of restrictive lung disease. The odds ratio of developing ALI was 1.3 for each milliliter above 6 ml kg⁻¹ PBW. Interestingly, female patients were ventilated with

larger Vt (per predicted body weight) and tended to develop lung injury more often. The investigators explored this association in a large sample of patients prospectively enrolled in the aforementioned multicenter international study on mechanical ventilation,¹¹ and found development of ARDS to be associated with the initial ventilator settings.¹⁶ Large Vt (odds ratio 2.6 for Vt > 700 ml) and high peak airway pressure (odds ratio 1.6 for peak airway pressure > 30 cm H₂O) were independently associated with development of ARDS in patients who did not have ARDS at the onset of mechanical ventilation ('late ARDS'). Deleterious effects of large Vt have also been suggested in patients who were ventilated for only several hours. Fernandez et al. collected intraoperative Vt of pneumonectomy patients.¹⁷ Of these patients, 18% developed postoperative respiratory failure; in half of the cases, these patients developed ALI/ARDS consensus criteria. Patients who developed respiratory failure had been ventilated with larger intraoperative Vt than those who did not (median, 8.3 vs. 6.7 ml kg⁻¹ PBW; P < 0.001). In a multivariate logistic regression analysis, larger intraoperative Vt, in addition to larger volumes of intraoperative fluid, was identified as a risk factor of postoperative respiratory failure. Similar findings were found in a recent study by Michelet et al.¹⁸ In this study, 52 patients undergoing planned esophagectomy for cancer were randomly assigned to a conventional ventilation strategy (Vt of 9 ml kg⁻¹ during two-lung and one-lung ventilation; no PEEP) or a protective ventilation strategy (Vt of 9 ml kg⁻¹ during two-lung ventilation, reduced to 5 ml kg⁻¹ during one-lung ventilation; PEEP of 5 cm H₂O throughout the operative time). Patients who received protective strategy had lower blood levels of interleukin (IL)-1, IL-6, and IL-8 at the end of one-lung ventilation and 18 h after surgery. Protective strategy also resulted in higher arterial oxygen tension/fraction of inspired oxygen ratio during one-lung ventilation and 1 h after surgery and in a reduction of postoperative mechanical ventilation duration. Several other investigators have prospectively tested the hypothesis that mechanical ventilation settings could be deleterious and induce or alter pulmonary inflammation in patients without lung injury at the onset of mechanical ventilation. The strongest evidence for benefit of protective lung ventilation in patients without ALI/ARDS comes from a randomized clinical trial in postoperative patients.¹⁹ Intubated mechanically ventilated patients in the surgical intensive care unit were randomly assigned to mechanical ventilation with Vt of 12 ml kg⁻¹ actual body weight or lower Vt of 6 ml kg⁻¹. The incidence of pulmonary infection tended to be lower, and duration of intubation and duration of ICU stay tended to be shorter for non neurosurgical and non cardiac surgical patients randomly assigned to the lower Vt strategy, suggesting that morbidity may be decreased. Importantly, use of lower Vt seemed to be safe. Indeed, although use of lower Vt was associated with a statistically significant decrease in oxygenation, this was clinically irrelevant. Wrigge et al. randomly assigned patients without previous lung injury scheduled for elective surgery with general anesthesia to receive mechanical ventilation with either large Vt (15 ml kg⁻¹) or lower Vt (6 ml kg⁻¹) without the use of PEEP, or lower Vt with PEEP of 10 cm H₂O.²¹ Initiation of mechanical ventilation for 1 h caused no consistent changes in plasma levels of vari-

ous mediators, and no differences were found among the three study groups. Similar results came from a study by Koner et al.²² Wrigge et al. also studied the effects of mechanical ventilation on inflammatory responses during major thoracic or abdominal surgery.²³ Patients undergoing elective thoracotomy or laparotomy were randomly assigned to receive either mechanical ventilation with Vt of 12 or 15 ml kg⁻¹, respectively, and no PEEP, or Vt of 6 ml kg⁻¹ with PEEP of 10 cm H₂O. In this study, neither time course nor concentrations of pulmonary or systemic mediators differed between the two ventilatory settings within 3 h. In contrast to the reports that did not show any deleterious effects of larger Vt in patients with noninjured lungs, other articles have demonstrated the injurious effects of large Vt.^{20,21,24,25} Wrigge et al. reported on the effect of postoperative mechanical ventilation with lower Vt on inflammatory responses induced by cardiopulmonary bypass surgery.²¹ In this study, immediately after surgery, mechanical ventilation was applied for 6 h with either Vt of 6 or 12 ml kg⁻¹ PBW. The time course of inflammatory mediators did not differ significantly between the ventilatory strategies, although in bronchoalveolar lavage fluid sampled after 6 h of initiation of mechanical ventilation tumor necrosis factor levels were significantly higher in patients ventilated with large Vt. Similar results were found by Zupancich et al.,²⁵ who randomly assigned elective coronary artery bypass patients to ventilation after surgery with large Vt/low PEEP (10–12 ml kg⁻¹ and 2–3 cm H₂O) or low Vt/high PEEP (8 ml kg⁻¹ and 10 cm H₂O). Bronchoalveolar lavage fluid and plasma was obtained before sternotomy, immediately after cardiopulmonary bypass separation, and after 6 h of mechanical ventilation. IL-6 and IL-8 levels in the bronchoalveolar lavage fluid and plasma significantly increased before sternotomy in both groups but further increased only in patients ventilated with large Vt and low PEEP. Reis Miranda et al. randomly assigned patients undergoing elective cardiopulmonary bypass to conventional ventilation with Vt of 6–8 ml kg⁻¹ PBW and PEEP of 5 cm H₂O, or lung-protective ventilation with Vt of 4–6 ml kg⁻¹ PBW and PEEP of 10 cm H₂O.²⁰ IL-8 levels decreased more rapidly in the lung-protective group in the 3 days after the operation. Choi et al. randomly assigned patients scheduled for an elective surgical procedure (lasting > 5 h) to mechanical ventilation with either large Vt (12 ml kg⁻¹) and no PEEP, or lower Vt and PEEP of 10 cm H₂O.²⁴ In contrast to lung-protective mechanical ventilation, the use of larger Vt promoted procoagulant changes, potentially leading to fibrin depositions within the airways. With the use of lower Vt, these procoagulant changes were largely prevented.

Many mechanically ventilated critically ill patients are at risk of developing ALI/ARDS. Such patients may have lung injury but do not yet fulfill the ALI/ARDS consensus criteria at the start of mechanical ventilation. Patients with pneumonia or restrictive lung disease and those undergoing lung resection are among those at particular risk of ALI and ventilator-induced lung injury. Furthermore, in subjects without ALI but who have a predisposing condition, one or more 'subsequent hits' can result in full-blown lung injury. Because non protective forms of mechanical ventilation may initiate or exacerbate pulmonary inflammation, use of large Vt may induce the 'primary hit' or

form a 'second or third hit.' Consequently, differences in results from the several pathophysiologic studies on ventilator-associated lung injury in healthy lungs may be explained. Longer periods of mechanical ventilation,^{24,25} with or without extrapulmonary 'hits',^{21,25} may cause more injury than shorter periods of mechanical ventilation with no extrapulmonary challenges.^{21,23} It is important to emphasize that 'lower Vt' in fact are 'normal Vt.' Mammals have a normal Vt of 6.3 ml kg⁻¹.

The inconsistent results of the aforementioned randomized studies do not definitively support the use of lower Vt. Most of the studies favoring a protective ventilation regimen in non-ALI patients measured surrogate markers such as inflammatory mediators instead of clinical outcome measures. Only three retrospective studies identified large Vt as a risk factor of respiratory failure. Therefore, although likely, clinical relevance of these results is not proven, and prospective studies ought to be performed. It may be important to distinguish between mechanical ventilation in the operating room and the intensive care unit. Patients in the operating room are mechanically ventilated for a much shorter time than those in the intensive care unit. Furthermore, as stated above, a multiple hit theory can be suggested in which repeated challenges (including mechanical ventilation) lead to the clinical picture of ALI/ARDS. Both surgical patients and critically ill patients are at risk for several causes of lung injury. However, these may not be the same for both patient groups, and each challenge may have different effects in both groups. Finally, much of our knowledge on the importance of using lower Vt falls back on research in the field of ALI/ARDS; the cellular response to injury, however, is different depending on the priming of pulmonary cells by ischemia or inflammation. Both processes can occur in the perioperative period. Therefore, it remains to be determined whether we need to ventilate patients in the operating room and in the intensive care unit equally (i.e., with lower Vt). Nevertheless, while awaiting the results of further prospective studies, we recommend avoidance of high plateau pressures and high VT in patients who do not have ALI/ARDS at the onset of mechanical ventilation. These recommendations are based on expert opinion, as well as currently available evidence cited in this review. Future studies are mandatory to confirm our recommendations. These recommendations do not take into account specific ventilator management of patients with obstructive lung diseases; problems encountered in these patients (dynamic hyperinflation) are not discussed in this review. The main objective of lung-protective mechanical ventilation strategies is to minimize regional end-inspiratory stretch, thereby decreasing alveolar damage as well as alveolar inflammation/decompartmentalization. In many patients with normal lungs (e.g., patients undergoing short-term ventilation during low-risk surgical procedures, those with muscle weakness) the end-inspiratory stretch may be relatively low even with a VT of 10 ml kg⁻¹ PBW. In these patients, if the plateau pressure is low (e.g., < 15 cm H₂O) and they are not breathing spontaneously, lower Vt are probably not indicated; in fact, it may lead to atelectasis, especially if PEEP is low or not used at all. If plateau pressures increase (e.g., > 15–20 cm H₂O), Vt should be decreased to approximately 6 ml kg⁻¹ PBW. Sufficient PEEP must be used to minimize atelectasis and maintain oxy-

genation. It is important to realize that plateau pressures may be misleading in some occasions: in patients with significant spontaneous breathing efforts, plateau pressures may be low, but the trans-alveolar pressures and lung over-distension may still be high because of large negative pleural pressures. Conversely, in patients who have decreased chestwall compliance (increased intraabdominal pressure, obesity), plateau pressures may be high without there being pulmonary overdistension. Finally, the use of lower Vt could improve the hemodynamic tolerance of mechanical ventilation and in this way may improve outcome. Moreover, by decreasing the need for fluids, this beneficial hemodynamic effect could contribute to the decreased incidence of secondary ALI/ARDS. So far, no studies have been performed addressing this issue. In conclusion, patients without ALI/ARDS may also be at risk for ventilator-associated lung injury. The association with the potentially injurious initial ventilator settings, in particular large VT, suggests that ARDS in mechanically ventilated patients is in part a preventable complication. Prospective studies are required to further evaluate optimal ventilator management strategies for patients without ALI/ARDS at the onset of mechanical ventilation.

There are no clinical studies in veterinary patients about the effect of different tidal volumes during mechanical ventilation of healthy lungs. I like to stress one concept that came out from the human studies reported above: the use of a high tidal volume vs a low tidal volume + PEEP strategy in healthy lung during general anesthesia doesn't really affect the gas exchange of the patients. The difference between the two strategies is the impact on the lung structure and physiology in terms of lung injury. It is important to understand that the use of low tidal volumes has to be combined with the use of adequate levels of PEEP in order to avoid the negative effects of low tidal volume. If a healthy lung is ventilated with a Vt of 6 ml kg⁻¹ with 0 PEEP undoubtedly it will develop pulmonary atelectasis, with an important derangement for gas exchange (low PaO₂ and hypercapnia). The application of an adequate amount of PEEP increases the functional residual capacity, increasing the volume of the lung, thus this allow us to reduce the tidal volume without interfering significantly with lung aeration. Based on the experience of the author the use of tidal volumes of 8–12 ml kg⁻¹ with a at least a level of peep of 3–5 cmH₂O represents a good compromise in dogs and cats between the large tidal volumes still reported in most of the veterinary literature (15 – 20 ml kg⁻¹) and all the concerns about the hemodynamic impact of PEEP. The routine use of PEEP has still many concerns in the veterinary practice because of its hemodynamic interactions. Several experimental human studies, many of them performed in dogs, clearly demonstrated that the hemodynamic alterations induced by the application of peep in healthy subjects can be easily treated with and increase of fluid load and or the use of small amounts of inotropic drugs (dopamine, dobutamine).

Another important point is that most of the studies and guidelines in human medicine regarding the Vt consider the Predicted Body Weight (PBW), and below is reported the formula for the calculation of the PBW in human patients:

Males: PBW (kg) = 50 + 2.3 (height (in) – 60)

Females: PBW (kg) = 45.5 + 2.3 (height (in) – 60)

this formula takes into account the height of the patient with a difference between male and female. So basically patients with the same height are ventilated with the same V_t independently from the real weight. Even if there are still some discussions in human medicine about the adequacy of PBW for the calculation of V_t in ventilated patients, we should consider that in veterinary patients this aspect is not even considered, in all books and articles the V_t is calculated with the real body weight. Considering the incidence of obesity in our patients we can have an idea about the impact that a different approach for calculation of V_t can have in animal patients. At the knowledge of the author there is not yet a formula to calculate the ideal body weight in dogs and cats and this represents a very interesting field for future researches.

In conclusion the impact that this article can have in veterinary practice regards the consideration that V_t is not just a calculation but has an important impact on the respiratory physiology of the patients.

References

1. Haitsma JJ. Physiology of mechanical ventilation. *Crit Care Clin* 2007; 23:117–134
2. 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; 342:1301–1308
3. Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. *Eur Respir J* 2003; 22:2s–9s
4. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator induced lung injury - Lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:294–323
5. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures - Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110:556–565
6. 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; 137:1159–1164
7. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of “baby lung”. *Intensive Care Med* 2005; 31: 776–784
8. Amato MBP, Barbas CSV, Madeiros DM, et al. Effects of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 347–354
9. Cheng IW, Eisner MD, Thompson BT, et al. Acute effects of tidal volume strategy on hemodynamics, fluid balance, and sedation in acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33:63–70
10. Kahn JM, Andersson L, Karir V, et al. Low tidal volume ventilation does not increase sedation use in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33:766–771
11. Esteban A, Anzueto A, Alia I, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1450–1458
12. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; 287:345–355
13. Wongsurakiat P, Pierson DJ, Rubenfeld GD. Changing pattern of ventilator setting in patients without acute lung injury. Changes over 11 years in a single institution. *Chest* 2004; 126:1281–1291
14. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, et al. Ventilator associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004; 32:1817–1824
15. Wolthuis EK, Korevaar JC, Spronk P, et al. Feedback and education improve physician compliance in use of lung-protective mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2005; 31:540–546
16. Gajic O, Fruto-Vivar F, Esteban A, et al. Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2005; 31:922–926
17. Fernandez-Perez ER, Keegan MT, Brown DR, et al. Intraoperative tidal volume as a risk factor for respiratory failure after pneumonectomy. *Anesthesiology* 2006; 105:14–18
18. Michelet P, D’Journo XB, Roch A, et al. Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: a randomized controlled study. *Anesthesiology* 2006; 105:911–919
19. Lee PC, Helmsmoortel CM, Cohn SM, Fink MP. Are low tidal volumes safe? *Chest* 1990; 97:430–434
20. Reis Miranda D, Gommers D, Struijs A, et al. Ventilation according to the open lung concept attenuates pulmonary inflammatory responses in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28:889–895
21. Wrigge H, Uhlig U, Zinserling J, et al. The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery. *Anesth Analg* 2004; 98:775–781
22. Koner O, Celebi S, Balci H, et al. Effects of protective and conventional mechanical ventilation on pulmonary function and systemic cytokine release after cardiopulmonary bypass. *Intensive Care Med* 2004; 30:620–626
23. Wrigge H, Zinserling J, Stuber F, et al. Effects of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function. *Anesthesiology* 2000; 93:1413–1417
24. Choi G, Wolthuis EK, Bresser P, et al. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents alveolar coagulation in patients without lung injury. *Anesthesiology* 2006; 105:689–695
25. Zupancich E, Paparella D, Turani F, et al. Mechanical ventilation effects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130:378–383

Quale volume tidale usare per la ventilazione meccanica?

Staffieri F.

Schultz MJ, Haitsma JJ, Slutsky AS, Gajic O.

What tidal volumes should be used in patients without acute lung injury?

Anesthesiology 2007; 106:1226-1231

BREVE RIASSUNTO, CONSIDERAZIONI E APPROCCIO COMPARATO

La ventilazione a pressione positiva intermittente (IPPV), d'ora in poi "ventilazione a pressione positiva", è ai giorni nostri la tecnica di elezione per la ventilazione dei pazienti in anestesia generale e terapia intensiva.¹ Gli obiettivi della ventilazione a pressione positiva sono: aumentare l'ossigenazione tissutale, ridurre l'incidenza di ipercapnia che causa acidosi respiratoria e ridurre il lavoro respiratorio del paziente.¹ Nonostante le sue importanti funzioni terapeutiche, la ventilazione a pressione positiva rappresenta una condizione non-fisiologica sia per l'apparato respiratorio che per la cavità toracica. Durante la ventilazione a pressione positiva la pressione sviluppata nel sistema respiratorio durante il ciclo respiratorio è positiva, mentre durante la ventilazione spontanea è negativa.¹ Molto di quello che sappiamo sulla fisiologia e patofisiologia della ventilazione meccanica deriva da studi che riguardano il supporto ventilatorio in pazienti umani affetti da "danno polmonare acuto" (ALI) o "sindrome da distress respiratorio acuto" (ARDS), patologie in cui la ventilazione a pressione positiva rappresenta il trattamento più efficace.

Il termine danno polmonare acuto descrive un cambiamento improvviso nella funzionalità polmonare, e cioè degli scambi gassosi a livello alveolare, nel tentativo di prevenire un accumulo patologico di soluti o acqua nelle vie aeree. Questo danno polmonare, caratterizzato istologicamente da un diffuso danno alveolare, è il risultato di cambiamenti strutturali nell'unità alveolo-capillare. Il danno della membrana alveolo-capillare porta inevitabilmente alla distruzione funzionale della barriera endoteliale, determinando la formazione di un edema polmonare non-cardiogeno da aumentata permeabilità capillare. Più gli alveoli si riempiono di fluido, più lo scambio dei gas e le proprietà meccaniche del polmone si riducono, e quando il danno diventa grave si riscontrano le manifestazioni cliniche tipiche della Sindrome da Distress Respiratorio Acuto (ARDS).¹ La Consensus Conference mista (europea e americana) sulla ARDS ha stabilito i seguenti criteri per definire la sindrome da distress respiratorio acuto e il danno polmonare acuto (ALI/ARDS):

- insorgenza acuta di difficoltà respiratoria (<72h)
- presenza di infiltrato bilaterale all'esame radiografico del torace;
- grave alterazione degli scambi alveolari con un rapporto tra PaO_2 e FiO_2 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) <300 per il danno polmonare acuto e <200 per la sindrome da distress respiratorio acuto, indipendentemente dai livelli (cmH_2O) di PEEP applicati;
- assenza di segni clinici di un aumento della pressione atriale

sinistra (cioè pressione di occlusione dell'arteria polmonare <18 mmHg, o assenza di segni alle con radiografie del torace, o assenza di altri segni clinici patognomonic).²

Il "danno polmonare da ventilazione" (VILI) viene definito come un danno polmonare acuto causato dalla ventilazione meccanica stessa.³ Le nostre prime conoscenze sulla fisiopatologia del danno polmonare da ventilazione vengono da studi su animali che hanno dimostrato come la ventilazione meccanica con elevati volumi tidalici (V_t) porti rapidamente ad alterazioni polmonari che mimano la sindrome da distress respiratorio acuto.^{3,4} Impostazioni errate del ventilatore determinano lo sviluppo di danni alveolari diffusi caratterizzati da formazione di edema polmonare, reclutamento e attivazione di cellule infiammatorie, produzione locale di mediatori dell'infiammazione (ad es. citochine) ed il loro rilascio nella circolazione sistemica.³ Ciò che predispone al danno è la non omogeneità nella capacità di distensione del polmone danneggiato. Webb e Tierney sono stati i primi a scoprire che in animali sani la ventilazione meccanica può causare edema polmonare.⁵ Essi hanno dimostrato che in ratti sottoposti a ventilazione a pressione positiva intermittente l'edema polmonare è più grave ed insorge più rapidamente se si applicano pressioni di picco delle vie aeree di 45 cmH_2O piuttosto che con pressioni di 30 cmH_2O , mentre non si sviluppa per nulla in ratti ventilati per un'ora con pressioni di picco delle vie aeree pari a 14 cmH_2O .⁵ Successivamente si è visto che la ventilazione con elevate pressioni di picco delle vie aeree produce alterazioni della permeabilità capillare, edema polmonare di natura non idrostatica e danni tissutali sovrapponibili a quelli osservati in corso di ARDS.⁴ Ulteriori studi hanno poi dimostrato che il danno polmonare da ventilazione dipende principalmente dal volume polmonare, soprattutto quello di fine inspirazione. Sempre nel ratto si è dimostrato che la ventilazione meccanica con uguale pressione di picco delle vie aeree (45 cmH_2O) ma con diversi volumi tidalici, in un gruppo alto e nell'altro basso, provoca alterazioni polmonari diverse e ciò ha permesso di stabilire i rispettivi ruoli di pressione delle vie aeree e volume tidale nella genesi del danno polmonare da ventilazione. L'edema polmonare e le anomalie ultrastrutturali delle cellule sono state infatti rilevate solo nei ratti sottoposti ad elevati volumi tidalici, mentre non si sono riscontrate in quelli in cui la distensione toracopolmonare è stata limitata da un bendaggio toraco-addominale rigido ed inestensibile. Di conseguenza è stato suggerito che in questa situazione sarebbe più appropriato utilizzare il termine "volutrauma" piuttosto che "barotrauma".⁶

Sulla base di questi risultati si è introdotto per la sindrome da distress respiratorio acuto il concetto di una ventilazione delicata, chiamata "ventilazione protettiva". Inoltre, da quando Gattinoni ha iniziato a studiare la morfologia della sindrome da distress respiratorio acuto con la tomografia computerizzata, il concetto di ventilazione protettiva ha acquisito anche una base anatomica.⁷ Le immagini ottenute con la tomografia computerizzata hanno mostrato che in un paziente affetto da questa patologia la porzione di polmone che è areata è piccola mentre la porzione rimanente è atelettasica (collassata e non areata) a causa del processo patologico in atto. Pertanto la porzione di polmone che riceve il volume tidale è estremamente piccola, somiglia-

no come dimensioni al polmone di un bambino, e il volume tidale previsto dalla strategia di ventilazione convenzionale (12-15 ml kg⁻¹) risulta in un'iperinsufflazione della piccola porzione di polmone ancora sana, con il conseguente sviluppo di un danno polmonare da ventilazione e un ulteriore peggioramento della funzionalità polmonare. Amato e collaboratori nel 1998 hanno dimostrato nell'uomo una ridotta mortalità a 28 giorni e un più rapido svezzamento dalla ventilazione meccanica se si utilizza una ventilazione protettiva.⁸ Due anni dopo, lo studio prospettico multicentrico ARDS ha definitivamente confermato che la ventilazione meccanica con un volume tidale inferiore a 6 ml kg⁻¹ di peso magro riduce la mortalità intra-ospedaliera e il tempo (espresso in giorni) durante il quale la ventilazione meccanica è necessaria rispetto alla ventilazione meccanica con un volume tidale tradizionale di 12 ml kg⁻¹. Le successive linee guida emanate dal sopracitato gruppo di lavoro sull'ARDS (ARDS network protocol) stabiliscono l'utilizzo di:

- un volume tidale (Vt) pari a 6 ml kg⁻¹ di peso ideale (cioè peso magro);
- una pressione di plateau delle vie aeree (Pplat), che corrisponde alla pressione nelle vie aeree misurata al termine di una pausa di fine espirazione di 4 secondi, uguale o inferiore a 30 cmH₂O;
- il mantenimento della pressione parziale arteriosa di ossigeno (PaO₂) tra 55 and 80 mmHg;
- la continua regolazione della FiO₂ e della pressione positiva di fine espirazione (PEEP) ai valori più bassi che permettono il mantenimento della PaO₂ desiderata.²

L'ipercapnia è la conseguenza clinica più significativa della ventilazione polmonare protettiva, ed è il motivo per cui all'inizio questa tecnica ha avuto una scarsa diffusione clinica. L'ipercapnia induce acidosi respiratoria ed aumenta lo stimolo alla respirazione spontanea, richiedendo la correzione farmacologica dell'acidosi ed una sedazione più profonda. Tuttavia, numerosi studi hanno dimostrato che questi effetti collaterali sono di scarsa importanza clinica rispetto ai benefici indotti dalla ventilazione polmonare protettiva. Inoltre la stimolazione del sistema simpatico causata dall'ipercapnia può migliorare lo stato emodinamico del paziente.^{9,10}

Il volume tidale che dovrebbe essere utilizzato in pazienti con polmoni normali sottoposti ad anestesia generale è ancora oggetto di discussione. Sebbene il calcolo del volume tidale in pazienti da ventilare meccanicamente durante chirurgia di routine sia sceso a circa 10 ml kg⁻¹ di peso ideale,¹¹⁻¹³ a molti pazienti viene ancora somministrato volume tidale relativamente elevato.^{14,15}

In aggiunta ai motivi teorici sopra citati, ci sono numerosi dati clinici che suggeriscono che anche pazienti senza una diagnosi di ALI/ARDS possono trarre beneficio dall'applicazione di un volume tidale basso. In un ampio studio prospettico descrittivo, Esteban e collaboratori hanno studiato la sopravvivenza in sei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica e quali fattori l'hanno influenzata maggiormente.¹¹ Tra le condizioni associate che hanno favorito l'aumento della mortalità ma che sono indipendenti dalla ventilazione ci sono alcune caratteristiche presenti all'inizio e durante la ventilazione, ma anche fattori legati alla gestione del paziente. Pressioni di plateau delle vie

aeree maggiori di 35 cm H₂O sono state associate ad un aumento del rischio di decesso. Tuttavia lo studio non fornisce dati definitivi dal momento che in realtà l'elevata pressione di plateau potrebbe semplicemente indicare che i pazienti sottoposti a tali pressioni elevate erano in condizioni cliniche peggiori. Tuttavia nelle conclusioni esso ipotizza che i volumi tidalici utilizzati fossero troppo elevati per i polmoni di quei pazienti e che ciò abbia causato un peggioramento del danno polmonare ed il conseguente decesso del paziente.

In uno studio eseguito in un singolo ospedale, Gajic e collaboratori hanno trovato che esiste una notevole variabilità nell'impostazione del volume tidale in pazienti non affetti da danno polmonare acuto o sindrome da distress respiratorio acuto.¹⁴ Il 25% di questi pazienti ha sviluppato danno polmonare acuto o sindrome da distress respiratorio acuto entro 5 giorni dall'inizio della ventilazione meccanica. I principali fattori di rischio sono risultati essere l'uso di un volume tidale elevato, la trasfusione di sangue o suoi derivati, l'acidemia e la presenza in anamnesi di patologia polmonare restrittiva. Il rapporto di probabilità di sviluppare danno polmonare acuto è 1.3 per ogni millilitro di volume oltre i 6 ml kg⁻¹. Lo studio ha anche evidenziato che i pazienti di sesso femminile sono stati ventilati con volumi tidalici maggiori e hanno mostrato una maggiore propensione a sviluppare danno polmonare. Nei pazienti arruolati nello studio prospettico multicentrico sopra citato si è visto che la probabilità di sviluppare sindrome da distress respiratorio acuto è in relazione con l'impostazione iniziale dei parametri ventilatori.^{11,16} Un elevato volume tidale (probabilità 2.6 per volume tidale maggiore di 700 ml) ed elevate pressioni di picco nelle vie aeree (rapporto di probabilità 1.6 per pressioni di picco delle vie aeree maggiori di 30 cm H₂O) sono associate allo sviluppo di sindrome da distress respiratorio acuto in pazienti che non la presentavano all'inizio della ventilazione. Effetti dannosi causati da elevati volumi tidalici sono stati inoltre ipotizzati in pazienti ventilati solo per alcune ore. Fernandez e collaboratori hanno registrato i volumi tidalici intraoperatori di pazienti sottoposti a rimozione di parti di polmone.¹⁷ Il 18% di loro ha sviluppato insufficienza respiratoria nel postoperatorio, di cui la metà ha sviluppato danno polmonare acuto o sindrome da distress respiratorio acuto. I pazienti che hanno sviluppato un'insufficienza respiratoria sono quelli che stati ventilati con volumi tidalici intraoperatori elevati rispetto (8.3 contro 6.7 ml kg⁻¹ di peso ideale; p<0.001). L'analisi dei dati ha inoltre dimostrato che l'utilizzo intraoperatorio di volumi tidalici elevati e di elevati volumi di fluidi intravenosi rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di insufficienza respiratoria nel postoperatorio. Risultati simili si sono avuti in uno studio pubblicato recentemente da Michelet e collaboratori.¹⁸ In questo studio, 52 pazienti sottoposti ad una esofagectomia per la rimozione di un tumore, sono stati sorteggiati (randomizzati) per ricevere una ventilazione convenzionale (volume tidale di 9 ml kg⁻¹ senza PEEP sia durante la ventilazione bipolmonare che quella monopolmonare) o una ventilazione protettiva (volume tidale di 9 ml kg⁻¹ durante la ventilazione bipolmonare, ridotto a 5 ml kg⁻¹ con PEEP di 5 cm H₂O durante la ventilazione monopolmonare). Nei pazienti sottoposti a ventilazione protettiva si sono riscontrati livelli ematici più bassi di interleukina (IL)-1, IL-6, e

IL-8, sia al termine della ventilazione mono-polmonare che 18 ore dopo la chirurgia. La ventilazione protettiva ha garantito anche un più elevato rapporto tensione arteriosa/frazione inspirata di ossigeno ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) sia durante la ventilazione monopolmonare che un'ora dopo il termine della chirurgia, oltre ad una minor durata della ventilazione nel postoperatorio. Numerosi altri studi hanno indagato l'ipotesi che le impostazioni del ventilatore ad inizio ventilazione possano stimolare l'infiammazione polmonare in pazienti che non presentano danno polmonare prima di iniziare la ventilazione. La maggior testimonianza che la ventilazione protettiva può essere benefica nei pazienti senza danno polmonare acuto o sindrome da distress respiratorio acuto deriva da uno studio clinico randomizzato in pazienti intubati e ventilati in terapia intensiva nel postoperatorio.¹⁹ Essi sono stati sorteggiati per ricevere un tidaleco pari a 12 ml kg^{-1} oppure 6 ml kg^{-1} di peso corporeo effettivo. I pazienti sottoposti a neurochirurgia o a chirurgia non cardiaca che hanno ricevuto il volume tidaleco più basso hanno avuto minor incidenza di infezioni polmonari, oltre ad un più breve periodo un periodo di intubazione e di permanenza in terapia intensiva, suggerendo una riduzione della morbidità. E' importante notare anche che l'uso di un volume tidaleco basso è risultato sicuro. Infatti, sebbene l'uso di volumi tidalici più bassi sia stato associato con una diminuzione statisticamente significativa dell'ossigenazione, questa diminuzione è risultata clinicamente irrilevante. In un altro studio pazienti senza precedente danno polmonare sottoposti a chirurgia elettiva in anestesia generale sono stati sorteggiati per ricevere un volume tidaleco elevato (15 ml kg^{-1}) o basso (6 ml kg^{-1}) senza PEEP, e un volume tidaleco basso con una PEEP di $10 \text{ cm H}_2\text{O}$.²¹ Durante la prima ora di ventilazione meccanica non si sono riscontrati cambiamenti consistenti dei livelli plasmatici dei vari mediatori, né differenze significative tra i tre gruppi. Koner e collaboratori hanno ottenuto risultati simili.²² Wrigge e collaboratori hanno anche studiato gli effetti della ventilazione meccanica sulla risposta infiammatoria durante chirurgia toracica ed addominale maggiore.²³ Pazienti sottoposti a toracotomia o laparotomia elettive sono stati sorteggiati a ricevere un volume tidaleco di 12 o 15 ml kg^{-1} senza PEEP, oppure 6 ml kg^{-1} con una PEEP di $10 \text{ cm H}_2\text{O}$. Dopo 3 ore di ventilazione né l'andamento nel tempo né la concentrazione di mediatori polmonari o sistemici è stato differente tra i due modelli di ventilazione. Sebbene molti studi non abbiano evidenziato effetti dannosi della ventilazione con elevati volumi tidalici in pazienti senza danno polmonare pre-esistente, altri articoli ne hanno evidenziato le conseguenze deleterie.^{20,21,24,25} Wrigge e collaboratori hanno studiato gli effetti della ventilazione meccanica postoperatoria con basso volume tidaleco sulla risposta infiammatoria indotta dalla chirurgia di bypass cardiopolmonare.²¹ In questo studio, subito dopo la chirurgia i pazienti sono stati ventilati per 6 ore con un volume tidaleco di 6 oppure di 12 ml kg^{-1} di peso corporeo ideale. I livelli plasmatici di mediatori dell'infiammazione non sono risultati diversi tra i gruppi. Tuttavia dopo 6 ore di ventilazione la concentrazione di Tumor Necrosis Factor nel liquido di lavaggio broncoalveolare è risultata molto più alta nei pazienti ventilati con un volume tidaleco elevato. Risultati simili sono stati ottenuti da Zupancich e colleghi in pazienti sottoposti by-pass coronarico ventilati

nel postoperatorio con un tidaleco elevato ($10\text{-}12 \text{ ml kg}^{-1}$) e una PEEP bassa ($2\text{-}3 \text{ cmH}_2\text{O}$) oppure con tidaleco ridotto (8 ml kg^{-1}) e una PEEP elevata ($10 \text{ cmH}_2\text{O}$).²⁵ IL-6 e IL-8 sono risultati aumentati in maniera significativa in entrambi i gruppi prima della sternotomia, ma un ulteriore aumento si è registrato solo nei pazienti ventilati con volume tidaleco elevato e PEEP bassa. Reis Miranda e collaboratori hanno randomizzato pazienti sottoposti a bypass cardiopolmonare elettivo a ricevere un volume tidaleco di $6\text{-}8 \text{ ml kg}^{-1}$ di peso ideale e una PEEP di $5 \text{ cm H}_2\text{O}$ oppure una ventilazione polmonare protettiva con $4\text{-}6 \text{ ml kg}^{-1}$ e PEEP di $10 \text{ cm H}_2\text{O}$.²⁰ Nei tre giorni successivi all'intervento i livelli di IL-8 sono diminuiti più rapidamente nel gruppo sottoposto a ventilazione protettiva. Choi e collaboratori hanno sorteggiato pazienti sottoposti a chirurgia elettiva della durata maggiore di 5 ore ad essere ventilati con un volume tidaleco di 12 ml kg^{-1} senza PEEP oppure con un volume tidaleco ridotto e una PEEP di $10 \text{ cm H}_2\text{O}$.²⁴ L'uso di un volume tidaleco elevato hanno avuto effetti procoagulanti sul sistema emostatico che possono innescare un deposito di fibrina nelle vie aeree. Questi effetti non si sono verificati con l'impiego di un volume tidaleco ridotto.

Molti pazienti critici ventilati meccanicamente sono a rischio di sviluppare danno polmonare acuto o sindrome da distress respiratorio acuto. Questi pazienti hanno spesso un danno polmonare preesistente che non può essere classificato come danno polmonare acuto o sindrome da distress respiratorio acuto secondo la definizione della Consensus Conference. Soggetti con polmonite o patologie polmonari restrittive, oltre a quelli che devono essere sottoposti a resezione polmonare, sono più a rischio di sviluppare un danno polmonare acuto e da ventilatore. Inoltre, in pazienti senza una danno polmonare acuto, ma predisposti, uno o più "insulti successivi" possono precipitare in un danno polmonare. Poiché la ventilazione meccanica non protettiva può scatenare o esacerbare l'infiammazione polmonare, l'uso di volumi tidalici elevati andrebbe evitato perché rappresenta un "primo insulto" oppure, successivamente, un "secondo" o "terzo insulto". Questo spiega i diversi risultati a cui sono giunti i numerosi studi sulla fisiopatologia dei danni da ventilazione meccanica in polmoni sani. Periodi di ventilazione meccanica più lunghi,^{24,25} con o senza "insulti" extrapolmonari,^{21,25} possono causare più danno rispetto a periodi più brevi senza disturbi extrapolmonari.^{21,23}

E' importante sottolineare infatti che volumi tidalici ridotti sono da considerarsi fisiologici. I mammiferi infatti hanno volumi tidalici normali di 6.3 ml kg^{-1} .

I risultati inconsistenti degli studi randomizzati sopra menzionati, non giustificano in maniera definitiva l'uso di volumi tidalici ridotti. Infatti molti degli studi che auspicano l'utilizzo di una ventilazione protettiva in pazienti non affetti da danno polmonare acuto hanno misurato indicatori indiretti dell'efficacia di tale approccio (ad es. i mediatori dell'infiammazione) invece che l'esito clinico. Solo tre studi retrospettivi hanno identificato nell'utilizzo di volumi tidalici elevati un fattore di rischio per l'insufficienza respiratoria. Perciò, sebbene verosimile, la rilevanza clinica di questi risultati non è provata, e dovrebbero essere condotti degli studi prospettici. Potrebbe essere importante distinguere tra i pazienti ventilati in sala operatoria e pazienti

ventilati in terapia intensiva. I pazienti in sala operatoria sono ventilati per un periodo di tempo inferiore rispetto a quelli della terapia intensiva. Inoltre, come precedentemente detto, la teoria degli insulti multipli può spiegare come stimoli ripetuti (compresa la ventilazione meccanica) portino allo sviluppo di segni clinici di danno polmonare acuto o di sindrome da distress respiratorio acuto. Sia i pazienti chirurgici sia i malati critici sono a esposti a numerose cause di danno polmonare. In ogni caso, queste possono non essere le stesse per entrambi i gruppi di pazienti, e ogni insulto può avere effetti diversi in entrambi i gruppi. Infine, poichè molte delle nostre conoscenze sull'importanza di utilizzare volumi tidalici ridotti si basano su ricerche nel campo dell'ALI/ARDS, bisognerebbe considerare che l'effetto combinato sulle cellule polmonari di ischemia e infiammazione provoca una risposta diversa rispetto al solo insulto meccanico ... e nel periodo perioperatorio possono verificarsi entrambe le situazioni. Perciò rimane da determinare se dobbiamo ventilare allo stesso modo (cioè con un volume tidalico ridotto) sia i pazienti in sala operatoria che quelli in terapia intensiva. Non-dimeno, in attesa di ulteriori studi prospettici, raccomandiamo di evitare l'utilizzo di pressioni di plateau elevate e di elevati volumi tidalici in pazienti che non presentano danno polmonare acuto o sindrome da distress respiratorio acuto all'inizio della ventilazione meccanica. Queste raccomandazioni si basano sull'opinione di esperti, nonchè sui dati attualmente disponibili menzionati in questa review. Sono tuttavia necessari ulteriori studi per dare maggior forza alle nostre raccomandazioni. Quest'ultime non prendono in considerazione la particolare gestione della ventilazione in pazienti affetti da patologie polmonari ostruttive; i problemi che si incontrano in questi pazienti (ipe-rinflazione dinamica) non vengono discussi in questo articolo. Il principale obiettivo della ventilazione polmonare protettiva è minimizzare lo stiramento polmonare a fine espirazione, riducendo quindi sia i danni agli alveoli che l'infiammazione e la decompartmentalizzazione alveolare. In molti pazienti con polmoni normali (ad esempio pazienti sottoposti ad una ventilazione di breve durata in corso di procedure chirurgiche a basso rischio, pazienti con debolezza muscolare) lo stiramento a fine espirazione può essere relativamente basso anche con volumi tidalici pari a 10 ml kg⁻¹ di peso ideale. In questi pazienti, se la pressione di plateau è bassa (cioè inferiore a 15 cm H₂O) e non stanno respirando spontaneamente, volumi tidalici più bassi non sono probabilmente indicati dal momento che possono provocare atelettasia, specialmente se la PEEP è bassa o assente. Se la pressione di plateau aumenta (al di sopra di 15–20 cm H₂O), il volume tidalico dovrebbe essere diminuito fino a circa 6 ml kg⁻¹ di peso ideale. Si dovrebbe però utilizzare una PEEP sufficiente a minimizzare l'atelettasia e a mantenere l'ossigenazione. È importante comprendere però che la pressione di plateau in alcune occasioni può trarre in inganno. La pressione di plateau può essere bassa in pazienti che tentano di respirare spontaneamente durante la ventilazione meccanica, ma la pressione trans alveolare e la sovraddistensione polmonare potrebbero essere alte a causa di una pressione pleurica fortemente negativa. Viceversa, in pazienti con una compliance della parete toracica diminuita (come in caso di aumento della pressione intra-addominale o nell'obesità), le pressioni di plateau possono essere elevate sen-

za che ci sia una sovraddistensione polmonare. Infine, l'uso di volumi tidalici bassi può mitigare l'impatto emodinamico della ventilazione meccanica e diminuire la necessità di fluidi per mantenere l'equilibrio emodinamico del paziente migliorando quindi l'esito clinico e, forse, contribuendo a diminuire l'incidenza di danno polmonare acuto e sindrome da distress respiratorio acuto. Per ora, però, quest'ultimo effetto non è stato ancora dimostrato scientificamente. Concludendo, anche pazienti che non presentano un danno polmonare acuto o sindrome da distress respiratorio acuto possono essere a rischio di un danno polmonare associato alla ventilazione meccanica. Il fatto che danno polmonare acuto e sindrome da distress respiratorio acuto siano state associate a impostazioni iniziali del ventilatore potenzialmente dannose, e in particolare ad un elevato volume tidalico, suggerisce che l'ARDS è una complicanza in parte prevenibile nei pazienti ventilati meccanicamente. Sono necessari studi prospettici per valutare la gestione ottimale della ventilazione meccanica in pazienti che non presentano ALI/ARDS all'inizio della ventilazione.

Sebbene non ci siano a tutt'oggi studi clinici sugli effetti di differenti volumi tidalici durante ventilazione meccanica in pazienti veterinari con polmoni sani, mi preme sottolineare un concetto fondamentale che deriva dagli studi sopra riportati: l'utilizzo di volumi tidalici elevati o di volumi tidalici bassi con PEEP non incide realmente sullo scambio di gas del paziente con polmone normale sottoposto ad anestesia generale. La differenza nelle due strategie di ventilazione si riflette sulla struttura e sulla fisiologia polmonare in termini di danno polmonare. È importante sapere che l'uso di bassi volumi tidalici deve essere associato all'impiego di adeguati livelli di PEEP per evitare gli effetti negativi di un basso volume tidalico. Se un polmone sano viene ventilato con un VT di 6 ml kg⁻¹ e PEEP 0 cmH₂O sicuramente svilupperà atelettasia con una conseguente alterazione dello scambio di gas (bassa PaO₂ ed ipercapnia). L'applicazione di un'adeguata PEEP aumenta la capacità funzionale residua ed incrementando il volume del polmone ci permette di ridurre il volume tidalico senza interferire significativamente con la ventilazione alveolare. In base all'esperienza dell'Autore, l'uso di volumi tidalici di 8-12 ml kg⁻¹ con una PEEP di almeno 3-5 cmH₂O rappresenta un buon compromesso per i cani ed i gatti rispetto agli elevati volumi tidalici (15-20 ml kg⁻¹) e all'avversione per la PEEP ancora riportati in letteratura veterinaria. Sebbene in veterinaria l'uso della PEEP sia ancora additato come causa di importanti alterazioni emodinamiche, numerosi studi sperimentali, molti dei quali eseguiti su cani, hanno dimostrato chiaramente che le alterazioni emodinamiche indotte dall'applicazione della PEEP in pazienti sani possono essere facilmente trattate aumentando il carico di fluidi o somministrando basse dosi di farmaci inotropi (dopamina, dobutamina).

Un altro punto importante è rappresentato dal fatto che molti studi e linee guida in medicina umana calcolano il volume tidalico in base al "peso corporeo ideale" (Predicted Body Weight - PBW) o "massa magra" di cui di seguito se ne riporta la formula:

Uomini: PBW (kg) = 50 + 2.3 (altezza in pollici - 60)

Donne: PBW (kg) = 45.5 + 2.3 (altezza in pollici - 60)

Questa formula prende in considerazione l'altezza del paziente

con differenze tra gli uomini e le donne. Così, fondamentalmente, i pazienti con la stessa altezza vengono ventilati con lo stesso volume tidale indipendentemente dal peso reale. Sebbene in medicina umana l'adeguatezza del peso corporeo ideale nel calcolo del volume tidale sia ancora oggetto di discussione, dovremmo riflettere su come questo aspetto non sia stato mai nemmeno preso in considerazione nei pazienti veterinari e nei libri o negli articoli il volume tidale venga calcolato in base al peso misurato. Considerando l'incidenza dell'obesità nei nostri pazienti possiamo farci un'idea di quale impatto potrebbe avere calcolare in modo diverso il volume tidale dei nostri pazienti. L'autore non è a conoscenza di una formula per il calcolo del peso corporeo ideale nei cani e nei gatti e questo rappresenta un possibile campo di ricerca molto interessante. In conclusione, questo articolo vuole sottolineare il fatto che determinare il volume tidale in corso di ventilazione meccanica non è semplicemente una questione di calcolo, ma una questione di fisiologia respiratoria.

Bibliografia

1. Haitsma JJ. Physiology of mechanical ventilation. *Crit Care Clin* 2007; 23:117–134
2. 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; 342:1301–1308
3. Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. *Eur Respir J* 2003; 22:2s–9s
4. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator induced lung injury - Lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:294–323
5. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures - Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110:556–565
6. 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; 137:1159–1164
7. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med* 2005; 31: 776–784
8. Amato MBP, Barbas CSV, Madeiros DM, et al. Effects of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 347–354
9. Cheng IW, Eisner MD, Thompson BT, et al. Acute effects of tidal volume strategy on hemodynamics, fluid balance, and sedation in acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33:63–70
10. Kahn JM, Andersson L, Karir V, et al. Low tidal volume ventilation does not increase sedation use in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33:766–771
11. Esteban A, Anzueto A, Alia I, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1450–1458
12. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; 287:345–355
13. Wongsurakiat P, Pierson DJ, Rubenfeld GD. Changing pattern of ventilator setting in patients without acute lung injury. Changes over 11 years in a single institution. *Chest* 2004; 126:1281–1291
14. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, et al. Ventilator associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004; 32:1817–1824
15. Wolthuis EK, Korevaar JC, Spronk P, et al. Feedback and education improve physician compliance in use of lung-protective mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2005; 31:540–546
16. Gajic O, Fruto-Vivar F, Esteban A, et al. Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2005; 31:922–926
17. Fernandez-Perez ER, Keegan MT, Brown DR, et al. Intraoperative tidal volume as a risk factor for respiratory failure after pneumonectomy. *Anesthesiology* 2006; 105:14–18
18. Michelet P, D'Journo XB, Roch A, et al. Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: a randomized controlled study. *Anesthesiology* 2006; 105:911–919
19. Lee PC, Helmsmoortel CM, Cohn SM, Fink MP. Are low tidal volumes safe? *Chest* 1990; 97:430–434
20. Reis Miranda D, Gommers D, Struijs A, et al. Ventilation according to the open lung concept attenuates pulmonary inflammatory responses in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28:889–895
21. Wrigge H, Uhlig U, Zinserling J, et al. The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery. *Anesth Analg* 2004; 98:775–781
22. Koner O, Celebi S, Balci H, et al. Effects of protective and conventional mechanical ventilation on pulmonary function and systemic cytokine release after cardiopulmonary bypass. *Intensive Care Med* 2004; 30:620–626
23. Wrigge H, Zinserling J, Stuber F, et al. Effects of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function. *Anesthesiology* 2000; 93:1413–1417
24. Choi G, Wolthuis EK, Bresser P, et al. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents alveolar coagulation in patients without lung injury. *Anesthesiology* 2006; 105:689–695
25. Zupancich E, Paparella D, Turani F, et al. Mechanical ventilation effects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130:378–383