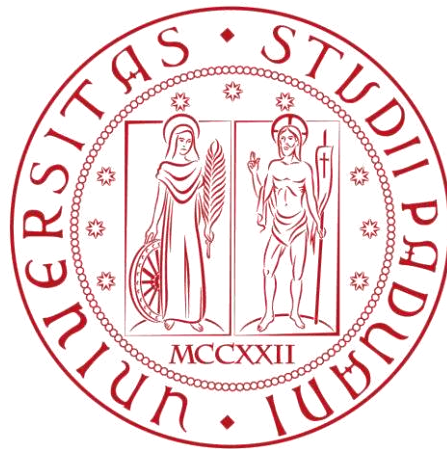


UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA



DIPARTIMENTO DI MEDICINA

Direttore: Prof. Roberto Vettor

ISTITUTO DI ANESTESIA E RIANIMAZIONE

Direttore: Prof. Paolo Navalesi

TESI DI LAUREA

**EFFETTO DI DIVERSE STRATEGIE DI MISURAZIONE DELLA PRESSIONE DI
FINE INSPIRO NELLE VIE AEREE SU DRIVING PRESSURE E MECHANICAL
POWER NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A VENTILAZIONE MECCANICA:
LO STUDIO P1P2 DECAY**

Relatore: Dott.ssa Annalisa Boscolo Bozza

Correlatore: Dott. Tommaso Pettenuzzo

Laureando: Francesco Uliana

1176893

Anno Accademico 2022/2023



SILVIA ZICHE

INDICE

Sommario

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	4
1. INTRODUZIONE.....	7
Definizioni.....	7
Volume corrente.....	7
Pressione di picco	7
Pressione di plateau.....	7
Pressione positiva di fine espirazione	7
Driving pressure.....	7
Mechanical power.....	8
Ventilazione meccanica	9
Definizione e scopi clinici.....	9
Complicanze associate	9
Il danno polmonare da ventilatore	10
Il volume corrente e la pressione di plateau	11
La driving pressure	11
Stress relaxation e pendelluft	12
Il mechanical power.....	12
L'eterogeneità parenchimale polmonare	13
P1P2 Decay.....	13
2. SCOPO DELLO STUDIO.....	16
Razionale dello studio.....	16
Obiettivi dello studio	16

3. MATERIALI E METODI.....	17
Centri partecipanti	17
Popolazione di studio.....	17
Metodologia	18
Outcome	20
Raccolta dati.....	21
Sicurezza ed eventi avversi e assicurazione.....	22
Aspetti economici	22
Aspetti etici.....	22
Consenso informato.....	23
Politica di pubblicazione e diffusione	23
Analisi statistica	23
4. RISULTATI	25
Caratteristiche della popolazione.....	25
Concordanza tra driving pressure e mechanical power misurata con P1 e con P2	27
Comparazione tra pressioni di plateau, driving pressure, mechanical power, compliance e resistenze	29
Regressioni multivariabili	35
Comparazione della mortalità	42
5. DISCUSSIONE.....	43
6. CONCLUSIONI.....	47
7. BIBLIOGRAFIA	48

RIASSUNTO

Introduzione: La ventilazione meccanica è un presidio fondamentale a sostenere la funzione polmonare in pazienti con insufficienza respiratoria acuta. Essa tuttavia presenta anche degli effetti avversi, tra cui il danno polmonare da ventilatore (ventilator-induced lung injury, VILI) con le sue componenti.

Stime affidabili di questi fenomeni statici sono la driving pressure ed il mechanical power, variabili derivanti dalle impostazioni della ventilazione meccanica e associate ad un aumento della mortalità, specie quando superiori a rispettivamente valori di 15 cmH₂O e 17 J/min. Per calcolare queste variabili è necessario misurare la pressione di fine inspirio, una stima della pressione elastica che si sviluppa a livello alveolare durante una pausa di fine inspirio. Recentemente sono stati identificati come agenti lesivi anche fenomeni precoci e dinamici come la dissipazione di energia nel parenchima polmonare in fase di espirazione, definito stress relaxation, ed il pendelluft, ossia la ridistribuzione dei gas durante la respirazione dai compartimenti più aerati, solitamente in posizione ventrale, verso quelli meno aerati dorsali. L'ipotesi dello studio è che una misura più precoci di pressione di fine inspirio nelle vie aeree, per esempio al primo punto di azzeramento del flusso (pressione P1), riesca a tener conto maggiormente di questi fenomeni dinamici precoci rispetto a misure tardive, tendenti a misurare tali valori alla fase di plateau (detta pressione P2). I dati in letteratura sono infatti contrastanti circa la migliore tempistica di misura della pressione di fine inspirio.

Scopo dello studio: Lo studio si pone come obiettivo primario il confronto tra driving pressure e mechanical power misurati con P1 e P2. L'obiettivo secondario è la correlazione di tali valori con variabili cliniche, quali durata della ventilazione meccanica invasiva e durata della degenza e mortalità in terapia intensiva.

Materiali e metodi: La misurazione dei valori pressori è avvenuta nel contesto di una pausa inspiratoria della durata di 5 secondi dopo il setting di variabili respiratorie standardizzate in paziente sottoposti a ventilazione meccanica invasiva entro 48 ore da ricovero in terapia intensiva. Sono state misurate la pressione automatica rilevata dal ventilatore meccanico (“P_{PAUSE}”), la pressione in corrispondenza dell’azzeramento del flusso (“P1”), la pressione dopo 0.5 secondi dall’azzeramento del flusso (“P0.5s”), dopo 2 secondi (“P2s”), dopo 3 secondi (“P3s”) e dopo 5 secondi (“P2”). A questa valutazione è seguita una pausa espiratoria di 5 secondi per la misurazione della pressione positiva di fine espirio intrinseca statica e dinamica. I dati derivanti dalla raccolta sono stati elaborati al fine di calcolare driving pressure, mechanical power, compliance e resistenze del sistema respiratorio per ogni tempistica di misura della pressione di fine inspirio. A queste misurazioni è seguita la raccolta di variabili ventilatorie, antropometriche, demografiche e cliniche.

Risultati: tutte le coppie di pressioni di fine inspirio, di driving pressure, di mechanical power e di compliance sono risultate differenti tra di loro in maniera statisticamente significativa con l’eccezione della coppia P_{PAUSE} e P1 e la coppia P2s e P3s. La differenza tra le pressioni di fine inspirio P1 e P2, detta P1P2 decay, è risultata essere determinata in maniera inversamente proporzionale dal volume corrente di fine inspirio. Lo stesso tipo di associazione è stata ritrovato tra differenza di driving pressure con P1 e P2 e volume corrente di fine inspirio, mentre tra questa prima variabile e la durata della ventilazione meccanica prima della valutazione vi è una correlazione diretta. Una ventilazione associata a valori di driving pressure misurati sia con P1 che con P2 < 15 cmH₂O è risultata un fattore protettivo per la mortalità in terapia intensiva con un Odds ratio = 0,08 (intervallo di confidenza al 95% = 0,01 – 0,56) ed una p = 0,012; una ventilazione associata ad almeno un valore di driving pressure calcolato con P1 o con P2 > 15 cmH₂O è risultato essere un fattore di rischio per la mortalità in terapia intensiva con un Odds ratio = 12,75 (intervallo di confidenza al 95% = 1,79 – 113,46) ed una p = 0.012.

Conclusioni: La tempistica di misurazione della pressione di fine inspirio influisce in maniera statisticamente significativa sul calcolo di compliance, resistenze, driving pressure e mechanical power. Impostazioni di ventilazione meccanica invasiva associati allo sviluppo di almeno una driving pressure calcolata con P1 e/o con P2 > 15 cmH₂O rappresentano un fattore di rischio per la mortalità.

ABSTRACT

Background

Mechanical ventilation is crucial to support patients with acute respiratory failure. However, it also presents adverse effects, including ventilator-induced lung injury (VILI) and its components.

Reliable estimations of these static phenomena are the driving pressure and mechanical power, which have been associated with increased mortality, when values of 15 cmH₂O and 17 J/min are exceeded, respectively. To calculate these variables, the measurement of end-inspiratory airway pressure, estimating the elastic pressure transmitted to the alveoli during inspiration, is necessary. Recently, early and dynamic phenomena have also been identified as injurious factors, such as energy dissipation in the lung parenchyma during expiration, known as stress relaxation, and pendelluft, which involves the redistribution of gases from the more aerated ventral compartments to the less aerated dorsal compartments during inspiration.

We hypothesize that earlier measurements of end-inspiratory airway pressure, for example at the first point of zero flow (known as pressure P1), more accurately account for these early dynamic phenomena, as compared to measurements performed at the plateau phase (known as pressure P2). It is still unclear which end-inspiratory airway pressure measurement is the best timing.

Objective

This study aims at comparing driving pressure and mechanical power measured with P1 and P2. The secondary objective is to correlate these values with clinical variables, such as the duration of invasive mechanical ventilation and intensive care unit length of stay and mortality.

Materials and methods:

The measurement of pressure values occurred during a 5-second inspiratory pause following the setting of standardized respiratory variables in invasively

mechanically ventilated patients within 48 hours of intensive care unit admission. The following pressures were measured: the pressure detected by the ventilator with an automatic end-inspiratory pause ("P_{PAUSE}"), the pressure at the point of zero flow ("P1"), the pressure 0.5 seconds after the point of zero flow ("P0.5s"), 2 seconds after ("P2s"), 3 seconds after ("P3s"), and 5 seconds after ("P2"). Following this assessment, a 5-second expiratory pause was conducted to measure dynamic and static intrinsic positive end-expiratory pressure. Driving pressure, mechanical power, compliance, and resistance for each timing of end-inspiratory airway pressure measurement were calculated. These measurements were followed by the collection of ventilatory, anthropometric, demographic, and clinical variables.

Results:

All pairs of end-inspiratory pressures, driving pressures, mechanical powers, and compliances were found to be statistically significantly different from each other, except for the pair P_{PAUSE} and P1, and the pair P2s and P3s.

The difference between the end-inspiratory pressures P1 and P2, also known as P1P2 decay, was found to be inversely proportional to the end-inspiratory tidal volume. The same type of association was observed between the difference in driving pressure with P1 and P2 and the end-inspiratory tidal volume. Furthermore, there was a direct correlation between the former and the duration of mechanical ventilation before the assessment.

Mechanical ventilation settings associated with driving pressure values measured with both P1 and P2 < 15 cmH₂O were found to be a protective factor for intensive care unit mortality, with an odds ratio of 0.08 (95% confidence interval = 0.01 - 0.56) and p = 0.012. On the other hand, settings associated with at least one driving pressure value calculated with P1 or P2 > 15 cmH₂O were found to be a risk factor for intensive care unit mortality, with an odds ratio of 12.75 (95% confidence interval = 1.79 - 113.46) and p = 0.012.

Conclusions

The timing of measurement of end-inspiratory airway pressure significantly affects the calculation of compliance, resistance, driving pressure, and mechanical power. A mechanical ventilation strategy developing at least one driving pressure value calculated with P1 and/or P2 > 15 cmH₂O is a risk factor for mortality.

1. INTRODUZIONE

Definizioni

Volume corrente

Anche chiamato volume tidale (dall'inglese tidal volume, TV), corrisponde al totale di aria inalata ed esalata normalmente con l'attività respiratoria.¹

In un uomo adulto sano e giovane è di circa 500 mL per inspirazione o 7 ml/kg di massa corporea.²

Pressione di picco

È la pressione più alta generata dal ventilatore meccanico per erogare il volume corrente prestabilito nella ventilazione a volume controllato. Varia in base alle resistenze delle vie aeree ed alla compliance polmonare. La pressione di picco ottimale per un adulto è inferiore a 40 cmH₂O.

Pressione di plateau

È la pressione nelle vie aeree alla fine di una pausa inspiratoria, utile per calcolare la driving pressure. La pressione di plateau correla con il danno alveolare dovuto alla pressione elastica sviluppata nel sistema respiratorio.

Pressione positiva di fine espirazione

Detta PEEP (dall'inglese positive end-expiratory pressure), è la pressione positiva che previene il collasso alveolare durante l'espirazione in ventilazione meccanica, tipicamente mediata da una valvola posta nel circuito. Gli scopi di mantenere tale pressione sono la diminuzione dell'atelettasia e degli shunt, garantendo un miglioramento negli scambi gassosi ed evitando ateletrauma. Nel trattamento dell'ARDS permette di ridurre i livelli di ossigeno necessari^{3,4} riducendo così il rischio di biotrauma da radicali liberi dell'ossigeno.⁵

Driving pressure

La driving pressure (DP) è la differenza tra la pressione di plateau e la PEEP:

$$DP = P.Plateau - PEEP$$

Può anche essere espressa come il rapporto tra il volume corrente e la compliance del sistema respiratorio. È considerata un buon indicatore di mortalità in pazienti con ARDS⁶ ed attualmente le raccomandazioni sono quelle di avere pressioni al di sotto di 13-15 cmH₂O.⁷

Mechanical power

Si definisce come il quantitativo di energia trasmessa al parenchima polmonare nell'unità di tempo. Questo si ricava partendo dalla prima legge della termodinamica che afferma che l'energia non può essere né creata né distrutta.⁸

L'energia in questione, mechanical energy, originariamente è elettrica e viene convertita dal ventilatore meccanico in energia potenziale, cinetica e calore per generare una pressione in grado di muovere un quantitativo d'aria noto come volume corrente. Questo trasferimento di energia può avere ripercussioni strutturali sul parenchima polmonare ad un livello tissutale e cellulare, contribuendo così al danno polmonare da ventilatore (*ventilator-induced lung injury, VILI*).⁸⁻¹⁰

Il mechanical power (MP) è dunque il risultato di un'equazione¹¹ che racchiude i dati della meccanica ventilatoria (volume, pressione, flusso e frequenza respiratoria):

$$MP = 0.098 \times RR \times TV \times [P. \text{ Picco} - 12 \times (\text{Pressione di plateau} - PEEP)]$$

Dove 0.098 è il fattore di conversione da cmH₂O l min⁻¹ in J/min, RR è la frequenza respiratoria (dall'inglese respiratory rate), TV è il volume corrente in litri, il termine (Pressione di plateau - PEEP) sta ad indicare la driving pressure. Il limite di tale formula risiede nel considerare la compliance del sistema respiratorio lineare al variare dei valori di volume e pressione considerati.¹²

Ventilazione meccanica

Definizione e scopi clinici

Dirca il 30% dei pazienti ricoverati in terapia intensiva richiede intubazione endotracheale e ventilazione meccanica invasiva in attesa che la terapia per la condizione che ha determinato l'insufficienza respiratoria sia efficace.¹³ Fin dall'epidemia di poliomielite degli anni '50 la ventilazione meccanica si è rivelata un efficace presidio medico per il sostegno o la sostituzione della funzione respiratoria di pazienti affetti da insufficienza respiratoria.¹⁴ Nello specifico gli obiettivi di tale pratica sono il miglioramento degli scambi gassosi trattando l'ipossia ed alleviando l'acidosi respiratoria acuta nel caso queste risultino refrattarie ad altri trattamenti, l'aiuto nel caso di distress cardiopolmonare riducendo il consumo di ossigeno degli atti respiratori ed attenuando l'impegno dei muscoli respiratori¹⁵, l'alterazione delle relazioni pressione/volume all'interno del parenchima polmonare prevenendo e revertendo l'atelettasia, migliorando la compliance polmonare e prevenendo ulteriori danni,¹⁶ e la riduzione del lavoro respiratorio per permettere la guarigione di polmoni e vie aeree ed evitare ulteriori complicanze anche fatali.

Complicanze associate

La complicanza più frequentemente associata alla ventilazione meccanica è la polmonite associata a ventilazione meccanica (*ventilator-associated pneumonia* VAP). Essa si definisce come l'insorgenza di una polmonite in un paziente dopo 48 ore dall'inizio della ventilazione meccanica, evidenziabile con la presenza di infiltrati polmonari di nuovo esordio visibili alla radiografia del torace ed evidenze cliniche di infezione, come febbre, espettorato purulento, leucocitosi o leucopenia ed un calo nell'ossigenazione.

Il danno meccanico al parenchima polmonare può essere riassunto sotto l'acronimo VILI, spiegato nel capitolo successivo.

Un ulteriore problema dovuto alla ventilazione meccanica è l'atrofia diaframmatica e dei muscoli respiratori accessori in caso di paziente miorilassato, profondamente sedato o eccessivamente assistito dal punto di vista respiratorio, misurate secondo parametri pressori, elettromiografia ed

ecografia.¹⁷ Questa atrofia muscolare si associa ad una minor probabilità quotidiana di estubazione e quindi ad una degenza in terapia intensiva più prolungata ed a maggiori complicanze.¹⁸

Il danno polmonare da ventilatore

La ventilazione meccanica rappresenta una terapia di supporto necessaria per garantire la sopravvivenza dei pazienti con insufficienza respiratoria, ma non rappresenta di per sé una cura.¹⁹ Come dimostrato da studi preclinici e clinici,^{20,21} tale forma di supporto può in taluni casi causare o aggravare la patologia polmonare, determinando VILI. I pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS) sono particolarmente a rischio di sviluppare VILI, ma anche i pazienti con forme di insufficienza respiratoria non associata ad ARDS possono essere a rischio di tale complicanza.²²

Nonostante la patogenesi del VILI non sia ancora del tutto chiarita, due meccanismi principali sono stati chiamati in causa: l'eccessiva distensione alveolare, causata da elevate pressioni transpolmonari e/o volumi correnti (barotrauma e volutrauma), e l'apertura e chiusura ripetitive delle unità alveolari (atelettrauma).^{20,22} Oltre all'effetto lesivo diretto sulle pareti alveolari, è stato ipotizzato che questi meccanismi possano determinare il rilascio di mediatori proinfiammatori (biotrauma),^{20,22} che potrebbero aggravare l'infiammazione polmonare e sistemica e contribuire all'insufficienza multiorgano. Particolarmente vulnerabili al danno da ventilatore sono le aree parenchimali non declivi e ancora ventilate (il cosiddetto "*baby lung*")²³ e le regioni di disomogeneità parenchimale polmonare,²⁴ dove, a causa del minore rapporto gas/parenchima rispetto alle zone circostanti, la sovradistensione meccanica sarebbe ulteriormente amplificata.²³

Nel complesso questi agenti lesivi sono riassumibili con il termine ergotrauma, il quale identifica un danno dovuto all'energia meccanica in senso lato²⁵. Questo ha portato a considerare il *mechanical power* come il dato più attendibile per avere una visione globale dei fattori contribuenti al VILI.

Il volume corrente e la pressione di plateau

Nei pazienti con ARDS la prevenzione del VILI mediante la limitazione delle pressioni e dei volumi di ventilazione ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza dei pazienti.²⁶ In virtù dei risultati di numerosi studi clinici, le più recenti linee guida internazionali riguardanti la ventilazione meccanica dei pazienti con ARDS prescrivono il mantenimento di volumi di ventilazione di 4–8 mL per chilogrammo di peso ideale e di una pressione di plateau, ovvero la pressione misurata nel sistema respiratorio durante una pausa di fine inspirio di 0,5 secondi in assenza di flusso, inferiore a 30 cmH₂O.²⁷

Queste impostazioni di ventilazione rappresentano surrogati del rischio di volutrauma e barotrauma rispettivamente. Tuttavia queste variabili non sono predittori ideali del rischio di VILI. Da un lato il volume corrente in quanto tale non tiene conto della capacità funzionale residua, ovvero il volume polmonare teleespiratorio, non consentendo quindi di stimare con precisione il rischio di volutrauma, che risente non tanto del volume corrente, quanto del rapporto tra volume corrente e capacità funzionale residua.²⁸ Dall'altro la pressione di plateau del sistema respiratorio ha due componenti, una associata all'espansione polmonare e un'altra associata all'espansione della gabbia toracica. La misura della pressione di plateau come pressione totale del sistema respiratorio non consente pertanto di isolare la componente derivante dall'espansione polmonare, l'unica realmente associata al rischio di VILI.²⁸

Un'altra impostazione della ventilazione cui viene attribuito un ruolo nella determinazione del VILI è la PEEP, anche se l'effetto sulla mortalità nei pazienti con ARDS è più controverso.²⁸

La driving pressure

Più recentemente un ruolo importante nella patogenesi del VILI è stato attribuito alla differenza tra pressione di plateau e PEEP totale, quest'ultima misurata nel sistema respiratorio dopo una pausa di fine espirio.²⁹ Tale differenza, nota come *driving pressure*, rappresenta la variazione di pressione al di sopra della PEEP necessaria per ottenere il volume corrente in un

paziente senza sforzi inspiratori spontanei e racchiude informazioni relative a volutrauma, barotrauma e atelutrauma in un'unica variabile facilmente misurabile al letto del paziente.²⁹ Dal momento che la proporzione di parenchima polmonare disponibile per la ventilazione correla direttamente con la *compliance* statica del sistema respiratorio e la *driving pressure* può essere espressa anche come rapporto tra volume corrente e *compliance* statica del sistema respiratorio, la *driving pressure* rappresenta un'approssimazione del volume corrente normalizzato per la proporzione di polmone ventilato e quindi una stima più attendibile del rischio di VILI rispetto al volume corrente per chilogrammo di peso corporeo predetto del paziente, che tiene conto solamente della dimensione prevista dei polmoni del paziente.²⁹

L'incremento della *driving pressure* è stato associato al peggioramento della prognosi nei pazienti con e senza ARDS.^{6,30,31} Alcuni studi osservazionali hanno identificato nel valore di 15 cmH₂O la soglia oltre la quale aumenta significativamente il rischio di mortalità nei pazienti con ARDS,^{6,32} ma altri hanno evidenziato come un valore soglia di sicurezza per la *driving pressure* non si possa identificare.³³ In altri termini, tanto minore è la *driving pressure*, tanto minore potrebbe essere il rischio di mortalità del paziente.³³

Stress relaxation e pendelluft

Il polmone durante la ventilazione ha un comportamento meccanico viscoelastico, ovvero dissipa energia sia durante l'inspirio che durante l'espriro.³⁴ Questa dissipazione di energia può contribuire al VILI mediante due meccanismi: il rilascio della tensione parenchimale accumulata in fase di inspirio (*stress relaxation*) e la redistribuzione del volume di ventilazione agli alveoli con costante di tempo, ovvero il prodotto tra resistenza e *compliance*, più lunga, fenomeno noto come *pendelluft*.³⁴

Il mechanical power

Il *mechanical power* rappresenta l'energia totale trasferita dal ventilatore ai polmoni durante l'inspirio meccanico e include variabili come flusso inspiratorio e frequenza respiratoria.³⁵ Alcuni studi suggeriscono che il *mechanical power* possa predire la mortalità nei pazienti con e senza ARDS³⁶⁻

³⁸ e che un aumentato flusso inspiratorio possa aumentare il rischio di VILI nei pazienti con ARDS lieve-moderata.³⁹ Un valore di 17 J/min è stato associato ad un aumento significativo del rischio di mortalità in uno studio osservazionale che ha incluso 8207 pazienti critici.³⁶

L'eterogeneità parenchimale polmonare

L'eterogeneità parenchimale dei polmoni dei pazienti con ARDS, data dalla coesistenza di unità alveolari aerate e altre ripiene di edema o collassate per la pressione delle zone di parenchima sovrastanti, espone a maggior rischio di VILI le unità alveolari che vengono interessate più precocemente dalla ventilazione in virtù di una costante di tempo più breve, ma non protegge dal danno le unità a costante di tempo più lunga, interessate da *pendelluft*.^{24,35} E' ipotizzabile che anche polmoni non affetti da ARDS possano presentare condizioni di eterogeneità parenchimali tali da predisporre al VILI mediante questi meccanismi.

Il grado di eterogeneità parenchimale polmonare può essere valutato mediante l'utilizzo di alcune metodiche di *imaging* disponibili per l'uso clinico, come la tomografia a impedenza elettrica (*electrical impedance tomography*, EIT) e una metodica non-invasiva che consente di valutare, in tempo reale e al letto del paziente, la distribuzione della ventilazione e della perfusione polmonari mediante la registrazione e digitalizzazione della variazione di impedenza, indotta da variazioni di ventilazione e perfusione, al passaggio di piccole scariche di corrente elettrica lungo elettrodi disposti su una cintura avvolta attorno al torace del paziente.⁴⁰ Questa metodica si è dimostrata in grado di visualizzare e misurare il *pendelluft*.^{39,41-43}

P1P2 Decay

Le proprietà viscoelastiche del sistema respiratorio possono essere valutate al letto del paziente mediante l'applicazione di una pausa di fine inspirio.³⁴ Dopo tale manovra, l'andamento della pressione delle vie aeree esibisce due fasi successive di diminuzione. Si verifica dapprima un rapido calo pressorio, che va dalla pressione di picco alla pressione in corrispondenza dell'azzeramento del flusso (detta P1), che riflette la dissipazione della pressione nelle vie aeree

di conduzione. Segue quindi una lenta diminuzione della pressione, che va dalla pressione P1 alla pressione finale al termine della pausa (detta pressione di *plateau* P2), che riflette invece le proprietà viscoelastiche del polmone e delle gabbia toracica.³⁴ La differenza tra P1 e P2 (P1-P2 *decay*) dipende dai fenomeni lesivi sopra descritti, ovvero *stress relaxation* e *pendelluft*.³⁴ Ne consegue che la scelta di misurare la pressione di fine inspirio molto precocemente, per esempio dopo 0,5 secondi dall'inizio di una pausa di fine inspirio, come prescritto dalle indicazioni dell'*ARDS Network*,⁸ pur rappresentando il rischio di VILI associato alla pressione elastica del sistema respiratorio, potrebbe non riflettere il potenziale lesivo determinato dalle proprietà viscoelastiche del sistema respiratorio.

Uno studio pilota del gruppo di Guerin e collaboratori, che ha incluso 11 pazienti con ARDS e 10 con broncopneumopatia cronica ostruttiva, ha osservato che, rispetto all'applicazione di una pausa di 5 secondi, il valore della pressione di fine inspirio nelle vie aeree risulta significativamente maggiore applicando una pausa di 0,5 secondi, 1 secondo e 2 secondi, mentre la *compliance* e la resistenza del sistema respiratorio sono significativamente minori. Inoltre, i valori di tali variabili ottenuti con una pausa di 3 secondi sono risultati sovrapponibili a quelli ottenuti con una pausa di 5 secondi.⁴⁴ Gli autori scoraggiavano pertanto dall'utilizzo di pause inspiratorie inferiori ai 3 secondi per misurare i valori reali di *compliance* e resistenza del sistema respiratorio.⁴⁴

Un ulteriore studio clinico dello stesso gruppo che includeva 23 pazienti con ARDS osservava come la *driving pressure* misurata dopo una pausa di 0,5 secondi fosse significativamente superiore rispetto a quella misurata dopo una pausa di 2 secondi.⁴⁵ Un'analisi secondaria della stessa casistica suggeriva una stretta correlazione, ma una differenza non trascurabile, tra la *driving pressure* misurata utilizzando P1 e quella misurata dopo una pausa di 0,5 secondi.⁴⁶

Una misura tardiva della pressione di fine inspirio del sistema respiratorio ed effettuata a tempi fissi, senza esaminare nel dettaglio la curva pressione-tempo durante l'esecuzione della pausa di fine inspirio, potrebbe portare a trascurare il contributo delle proprietà viscoelastiche polmonari nella genesi del VILI.

Negli animali da esperimento fattori dinamici, quali flusso inspiratorio e *strain rate*, si sono dimostrati in grado di contribuire al VILI.⁴⁷⁻⁴⁹ Inoltre, uno studio clinico pilota ha osservato come flussi inspiratori maggiori aumentassero il rischio di VILI in pazienti con ARDS moderato-severa.³⁹

Pur costituendo un'evidenza preliminare, gli studi di Guerin e colleghi hanno le seguenti limitazioni. In primo luogo, sono caratterizzati da una esigua numerosità campionaria e includono prevalentemente pazienti con ARDS. In secondo luogo, questi studi considerano pressioni di fine inspirio nelle vie aeree misurate in tempi fissi, senza tener conto della morfologia della curva pressione-tempo e di possibili interferenze legate alla contrazione cardiaca. In terzo luogo, non considerano l'effetto della tempistica di misura della pressione di fine inspirio nelle vie aeree sul *mechanical power* e la relazione tra la differenza nelle misure della pressione di fine inspirio nelle vie aeree e l'eterogeneità parenchimale polmonare. Infine, non esplorano la relazione tra l'effetto delle differenti modalità di misurazione della pressione di fine inspirio nelle vie aeree e di calcolo della *driving pressure* e del *mechanical power* sugli outcome clinici, quali durata della ventilazione meccanica, durata della degenza in terapia intensiva e mortalità. Pertanto, non è ancora chiaro se una pressione di fine inspirio nelle vie aeree misurata al momento esatto di azzeramento del flusso (pressione P1) sia più attendibile nel calcolo delle variabili, quali *driving pressure* e *mechanical power*, associate al rischio di VILI e alla prognosi dei pazienti con e senza ARDS, rispetto alla pressione misurata alla fine della pausa di fine inspirio (pressione di *plateau* P2).

2. SCOPO DELLO STUDIO

Razionale dello studio

- I dati clinici sul valore di P1-P2 *decay* e sul suo effetto sul calcolo di *driving pressure* e *mechanical power* sono scarsi;⁴⁴⁻⁴⁶
- La differenza potenzialmente esistente tra i valori di P1 e P2 durante la ventilazione può influenzare il risultato del calcolo della *driving pressure* e del *mechanical power* a seconda che si consideri P1 o P2 come pressione di fine inspirio nelle vie aeree;^{6,12,44,45}
- La misura di P1 può consentire di tener conto del rischio di VILI associato a *stress relaxation* e *pendelluft*, potenzialmente trascurato invece da P2;³⁴
- L'individuazione di un effetto differente dell'utilizzo di P1 o P2 sul calcolo di *driving pressure* e *mechanical power* può essere clinicamente rilevante per poter ipotizzare che una modalità di misura della pressione di fine inspirio nelle vie aeree si possa tradurre in impostazioni di ventilazione più protettive per il polmone.³⁴

Obiettivi dello studio

Questo studio prospettico osservazionale multicentrico si propone di valutare se l'utilizzo della pressione P1, rispetto alla pressione di *plateau* P2, influenzi significativamente il calcolo della *driving pressure* e del *mechanical power*. Gli obiettivi secondari sono di valutare se il riscontro di entrambi i valori di *driving pressure* o di *mechanical power*, calcolati utilizzando P1 e P2, < 15 cmH₂O o 17 J/min, rispettivamente, sia associato a minore durata della ventilazione meccanica invasiva, minore degenza in terapia intensiva e minore mortalità in terapia intensiva rispetto al riscontro del valore calcolato con P1 ≥ 15 cmH₂O nel caso della *driving pressure* o ≥ 17 J/min nel caso del *mechanical power* e rispetto al riscontro di entrambi i valori maggiori o uguali alle soglie sopra descritte.

3. MATERIALI E METODI

Centri partecipanti

Il centro Promotore di questo studio è stato l'Istituto di Anestesia e Rianimazione dell'Azienda Ospedale Università di Padova. Lo studio sarà condotto anche nelle unità di terapia intensiva dei seguenti ospedali: Azienda Ospedale Università di Padova, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Mater Domini" di Catanzaro, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS di Roma, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Azienda Ospedaliera Universitaria "Ospedali Riuniti" di Foggia, Ospedale Universitario "S. Maria della Misericordia" di Perugia, Ospedale Universitario "Santissima Annunziata" di Sassari, Zhongshan Hospital di Shanghai. Il protocollo di studio sarà sottoposto a valutazione per l'approvazione da parte dei Comitati Etici locali dopo l'approvazione presso il Centro Coordinatore. Lo studio sarà sottoposto a registrazione sulla piattaforma "clinicaltrials.gov". La presente tesi di Laurea descrive i risultati ottenuti dalla raccolta dati effettuata presso l'Istituto di Anestesia e Rianimazione dell'Azienda Ospedale Università di Padova.

Popolazione di studio

I criteri di inclusione dei pazienti sono stati i seguenti:

1. Età maggiore di 18 anni;
2. Intubazione endotracheale o tracheostomia;
3. Ventilazione in modalità controllata;
4. Paziente in grado di tollerare pause di fine inspirio e fine espiri di 5 secondi con curve pressione-tempo di qualità sufficiente per l'interpretazione;
5. Inclusione entro le prime 48 ore dal ricovero in terapia intensiva.

Fatto salvo il soddisfacimento dei criteri di inclusione, non sono previsti criteri di esclusione.

Metodologia

Durante lo studio sono state registrate variabili demografiche, antropometriche e anamnestiche, impostazioni di ventilazione, variabili di meccanica respiratoria normalmente raccolte durante la pratica clinica. Non è stato previsto pertanto nessun intervento sperimentale escluso dalla normale pratica clinica. La raccolta dati per ciascun paziente è terminata alla dimissione dalla terapia intensiva.

La metodologia dello studio ha previsto le seguenti fasi:

1. Passaggio in modalità a volume controllato con pausa inspiratoria automatica del 10%, tempo di salita inspiratorio dello 0% (o 0 secondi), rapporto inspirio/esprio di 1:2 (o rapporto tra tempo inspiratorio e tempo totale del ciclo respiratorio del 33%), volume corrente 6 mL/kg di peso ideale e frequenza respiratoria, durata dell'inspirazione, PEEP e frazione inspiratoria di ossigeno secondo indicazioni cliniche;
2. Avvio della registrazione di una clip al ventilatore;
3. Avvio di una pausa di fine inspirio di 5 secondi dopo un ciclo respiratorio completo;
4. Apertura della clip registrata e rilevazione con cursore dei seguenti valori di pressione:
 - a. Pressione di picco (PPEAK in Figura 1)
 - b. Pressione di *plateau* di pausa: pressione di plateau registrata automaticamente dal ventilatore mediante l'applicazione di una pausa automatica ("PPAUSE" in Figura 1)
 - c. P1: dopo la breve oscillazione iniziale del flusso, P1 viene letta nel successivo punto di azzeramento del flusso alla base dell'eventuale oscillazione di pressione determinata dalla contrazione cardiaca ("P1" in Figura 1);
 - d. P2: si registra alla fine della pausa inspiratoria di 5 secondi alla base dell'eventuale oscillazione di pressione determinata dalla contrazione cardiaca ("P2" in Figura 1);

e. P0.5s: pressione di fine inspirio registrata dopo 0.5 secondi dall'inizio della pausa alla base dell'eventuale oscillazione di pressione determinata dalla contrazione cardiaca ("P0.5s" in Figura 1).

f. P2s: pressione di fine inspirio registrata dopo 2 secondi dall'inizio della pausa alla base dell'eventuale oscillazione di pressione determinata dalla contrazione cardiaca ("P2s" in Figura 1);

g. P3s: pressione di fine inspirio registrata dopo 3 secondi dall'inizio della pausa alla base dell'eventuale oscillazione di pressione determinata dalla contrazione cardiaca ("P3s" in Figura 1).

Se il flusso non si azzerava e/o la pressione dimostra oscillazioni non attribuibili alla contrazione cardiaca, ma allo sforzo respiratorio del paziente, la misura non è attendibile e non può essere registrata.

5. Attesa dell'esecuzione di 10 cicli respiratori completi;

6. Avvio della registrazione di una seconda clip;

7. Avvio di una pausa di fine espirio di 5 secondi dopo un ciclo respiratorio completo;

8. Apertura della clip registrata e rilevazione con cursore dei seguenti valori di pressione:

a. Aumento della pressione dal valore immediatamente precedente la pausa alla pressione dopo 5 secondi (PEEP intrinseca statica, "PEEPi,stat" nella Figure 2);⁵⁰

b. Aumento della pressione dal valore di fine espirio al valore a flusso zero nel ciclo respiratorio senza pausa (PEEP intrinseca dinamica, "PEEPi,dyn" nella Figure 2).⁵⁰

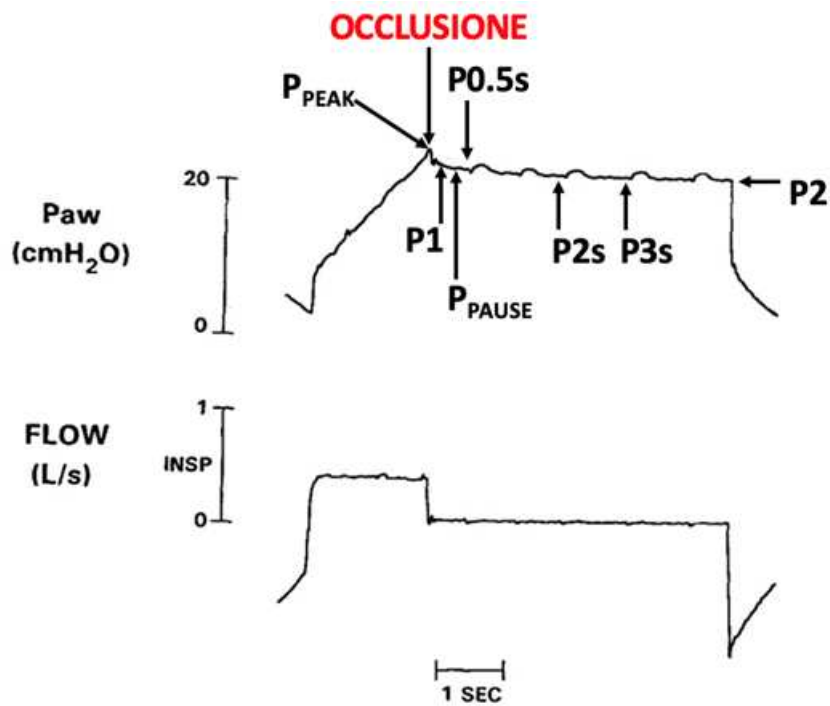


Figura 1 La pausa di fine inspirio

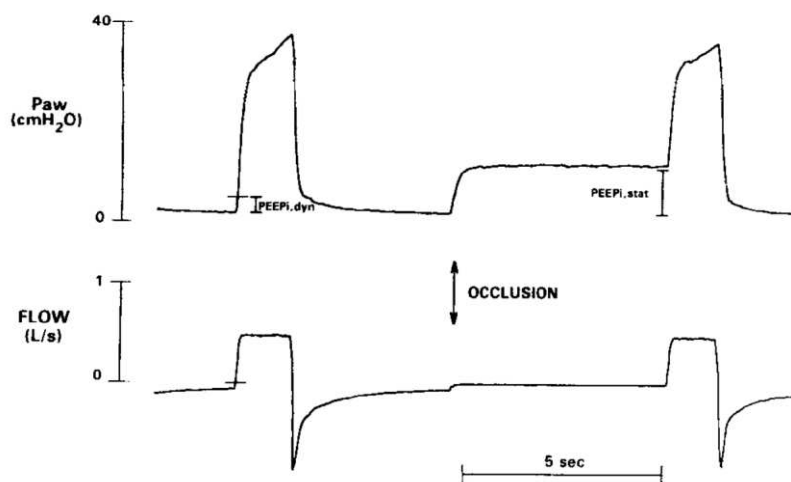


Figura 2 La pausa di fine espirio

Outcome

- *Outcome* primari:
 - Confronto tra *driving pressure* misurata con P1 e P2;
 - Confronto tra *mechanical power* misurato con P1 e P2;
- *Outcome* secondari:

○ Associazione tra *driving pressure* o *mechanical power* misurati con P1 e con P2 e durata della ventilazione meccanica invasiva, durata della degenza in terapia intensiva e mortalità in terapia intensiva.

Raccolta dati

Sono state registrate variabili demografiche e antropometriche, dati clinici riguardanti la causa dell'insufficienza respiratoria del paziente, informazioni sulla storia clinica del paziente e variabili riguardanti le impostazioni della ventilazione e la meccanica del sistema respiratorio.

I dati sono stati registrati tramite applicazione web sui server dell'Università di Padova utilizzando il software gestionale *Research Electronic Data Capture* (REDCap) elaborato dall'Unità di Biostatistica, Epidemiologia e Sanità Pubblica del Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica dell'Università di Padova. Le variabili di outcome sono raccolte secondo quanto stabilito nel database REDCap ed elencate nel *case report form*.

REDCap è una piattaforma software sicura progettata per supportare l'acquisizione di dati per studi di ricerca, fornire un'interfaccia intuitiva per l'acquisizione di dati convalidati e consentire il monitoraggio delle procedure di manipolazione ed esportazione dei dati, l'esportazione per il download dei dati e procedure per l'integrazione dei dati e l'interoperabilità con fonti esterne.

Tale database prevede l'inserimento di dati anonimizzati del paziente per conformarsi alle leggi sulla protezione dei dati, incluso la *General Data Protection Regulation* (GDPR) dell'Unione Europea (UE). Viene creato un account nella piattaforma REDCap per ogni istituzione partecipante. I dati sono registrati utilizzando una connessione dati crittografata (HTTPS) in maschere di input tramite un *browser web* o un'*app mobile*. Per garantire un'analisi dei dati pseudonimizzata, sono stati redatti elenchi di identificazione dei pazienti e assegneranno a ciascun paziente un numero di identificazione. Una chiave di codifica che riporta il nome, il cognome e la data di nascita del paziente è stata archiviata solo nei file del sito locale. Per garantire il principio della minimizzazione dei dati, il trattamento dei dati

personali è stato adeguato, pertinente e limitato a quanto necessario in relazione alle finalità del presente studio (art. 5, comma 1, lett. c del Regolamento UE 2016/679).

L'Università di Padova si è occupata anche della conservazione dei dati. Le strutture di archiviazione dei dati si trovano in una stanza accessibile solo agli amministratori di sistema. Si può accedere solo ai dati dei pazienti registrati dal centro sulla piattaforma REDCap.

Una copia della banca dati elettronica è conservata presso il Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica dell'Università di Padova per 5 anni per un successivo utilizzo.

Sicurezza ed eventi avversi e assicurazione

Questo studio osservazionale è stato condotto secondo il protocollo attuale. Trattandosi di uno studio osservazionale non interventistico, non sono previsti eventi avversi direttamente correlabili al protocollo di studio o disposizioni di sicurezza particolari. Data la natura osservazionale dello studio e dal momento che non vi è stata alcuna deviazione dallo standard di cura in ogni centro partecipante, non è stata necessaria una polizza assicurativa aggiuntiva a quella già prevista per la normale pratica clinica.

Aspetti economici

Nessun costo aggiuntivo è stato addebitato al Sistema Sanitario o ai pazienti.

Aspetti etici

Tale studio osservazionale è stato condotto e riportato secondo il protocollo vigente, in accordo con le direttive europee relative all'attuazione della buona pratica clinica nella conduzione delle sperimentazioni cliniche e i principi pubblicati nella Dichiarazione di Helsinki come base etica riconosciuta. Lo sperimentatore garantisce che i dati personali dei pazienti sono stati protetti e trattati in conformità con il Regolamento Europeo n. 679 del 27/04/2016 sulla protezione dei dati e la privacy.

Consenso informato

Questo studio osservazionale ha coinvolto pazienti in condizioni critiche che spesso non hanno la capacità di fornire il consenso informato per il trattamento dei propri dati personali. Considerando che lo studio ha avuto lo scopo di promuovere la salute del gruppo di pazienti rappresentato dalla popolazione in studio, una volta ricevuta l'approvazione del Comitato Etico per la sperimentazione, lo studio è stato avviato in conformità al presente protocollo. Successivamente tutti i pazienti che hanno riacquisito la capacità di acconsentire alla partecipazione allo studio hanno dovuto fornire il proprio consenso informato per l'utilizzo ai fini di ricerca dei dati raccolti. Se un paziente precedentemente incapace di esprimere il consenso ha deciso successivamente di non partecipare allo studio, ha potuto revocare la propria partecipazione in qualsiasi momento e senza indicarne il motivo, senza incorrere in alcuno svantaggio per il suo ulteriore trattamento medico. I centri partecipanti dovranno seguire le raccomandazioni del comitato etico locale nella conduzione dello studio.

Politica di pubblicazione e diffusione

Il *principal investigator* ha redatto il protocollo di studio. I co-investigatori e i loro collaboratori sono responsabili della raccolta dei dati dei pazienti. Il *principal investigator* è responsabile della gestione, dell'analisi e dell'interpretazione dei dati e si impegnerà a produrre un rapporto annuale sullo studio e a pubblicare tutti i dati generati da questo studio indipendentemente dai risultati. Il *principal investigator* assicura che i dati siano riportati correttamente e che i risultati della ricerca siano diffusi in modo responsabile.

La pubblicazione dei dati avverrà solo in forma aggregata.

Analisi statistica

Poiché si tratta di uno studio osservazionale che confronta outcome non chiaramente affrontati in studi precedenti, non è stato richiesto un calcolo preliminare della dimensione del campione.

Le variabili quantitative sono descritte come mediana e differenza interquartile, mentre quelle qualitative come numero assoluto e percentuale. Il confronto tra la *driving pressure* e il *mechanical power* misurati utilizzando le differenti tempistiche di misura della pressione di fine inspirio è stato valutato mediante test di Friedman e successivo test dei segni per ranghi di Wilcoxon con correzione post-hoc secondo Bonferroni. Il metodo di Bland-Altman è stato impiegato per confrontare i valori di *driving pressure* e *mechanical power* calcolati utilizzando P1 e P2.

Le variabili predittive di P1-P2 *decay*, della differenza tra i valori di *driving pressure* misurati utilizzando P1 e P2, della durata della ventilazione meccanica invasiva e della mortalità in terapia intensiva sono state indagate mediante analisi di regressione lineare o logistica.

Un valore di p derivante da test a due code minore di 0.05 è stato considerato statisticamente significativo. Le analisi statistiche sono state eseguite mediante il software R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <https://www.R-project.org>).

4. RISULTATI

Caratteristiche della popolazione

Nello studio sono stati inclusi 62 pazienti, di cui 19(30%) era di genere femminile. L'età mediana è stata di 63 (44 - 78) anni, l'indice di massa corporea mediano è stato di 26 (23 - 29) kg/m² e la durata mediana in giorni di ventilazione meccanica prima della valutazione sperimentale è stata di 1 (0 - 1) giorno. I parametri ventilatori impostati sul ventilatore meccanico sono stati i seguenti: volume corrente di 420 (350 - 478) ml, frequenza respiratoria di 18 (15 - 20) atti/min e PEEP di 8 (5 - 10)cmH₂O. La durata totale di ventilazione meccanica invasiva è stata 3 (2 - 11) giorni, la durata di degenza in terapia intensiva è stata di 6 (3 -14) giorni, mentre la mortalità in terapia intensiva è stata riscontrata in 9 (15%) pazienti. Tra le principali indicazioni alla ventilazione meccanica si annoverano il decorso post operatorio (45%), la polmonite (6%), la sepsi (5%), i traumi (13%), ARDS (8%), l'arresto cardiaco (3%), le patologie neurologiche (5%) e le patologie neuromuscolari (2%). Le caratteristiche di base e gli outcome dei pazienti sono riportati in Tabella I.

Tabella 1 Caratteristiche base ed outcome dei pazienti

Tabella 1. Caratteristiche base ed outcome dei pazienti	
Età (anni)	63 (44 - 78)
Genere femminile [n(%)]	19(30)
Indice di massa corporea (kg/m²)	26 (23 - 29)
Durata della ventilazione meccanica prima della valutazione (giorni)	1 (0 - 1)
Volume corrente (mL)	420 (350 - 478)
Volume corrente (mL/kg peso corporeo predetto)	6,1 (5,9 6,7)
Frequenza respiratoria (atti/min)	18 (15 - 20)

PEEP (cmH2O)	8 (5 - 10)
Mortalità in terapia intensiva [n(%)]	9 (15)
Durata totale della ventilazione meccanica (giorni)	3 (2 - 11)
Durata della degenza in terapia intensiva (giorni)	6 (3 -14)
Indicazioni alla ventilazione meccanica	
Chirurgia	28 (45)
Polmonite	4 (6)
Sepsi	3 (5)
Aspirazione	0 (0)
Trauma	8 (13)
ARDS	5 (8)
Insufficienza cardiaca congestizia	0 (0)
Arresto cardiaco	2 (3)
Patologia neurologica	3 (5)
Patologia neuromuscolare	1 (2)
Altro	8 (13)

Concordanza tra driving pressure e mechanical power misurata con P1 e con P2

Dai grafici di Bland-Altman si evince come la differenza tra la driving pressure misurata con P1 e la driving pressure misurata con P2 sia stata di 1.8 cmH₂O e un intervallo di confidenza al 95% tra 1.5 e 2.2 cmH₂O. La differenza massima riportata è stata di 6 cmH₂O mentre quella minima di 0 cmH₂O. (Figura 3)

Inoltre risulta che la differenza tra il mechanical power misurato con P1 ed il mechanical power misurato con P2 sia stata di -0.8 con un intervallo di confidenza al 95% tra -0.9 e -0.7 J/min. La differenza massima è stata di -2.8 J/min mentre quella minima di 0 J/min. (Figura 4)

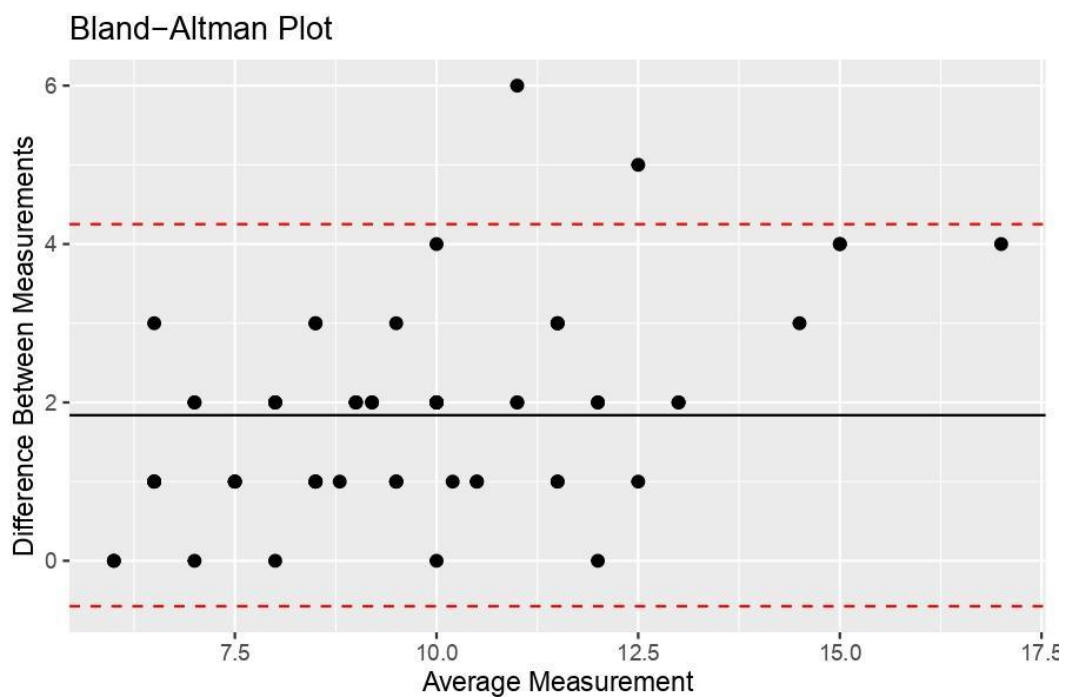


Figura 3 Driving pressure calcolata utilizzando P1 e P2

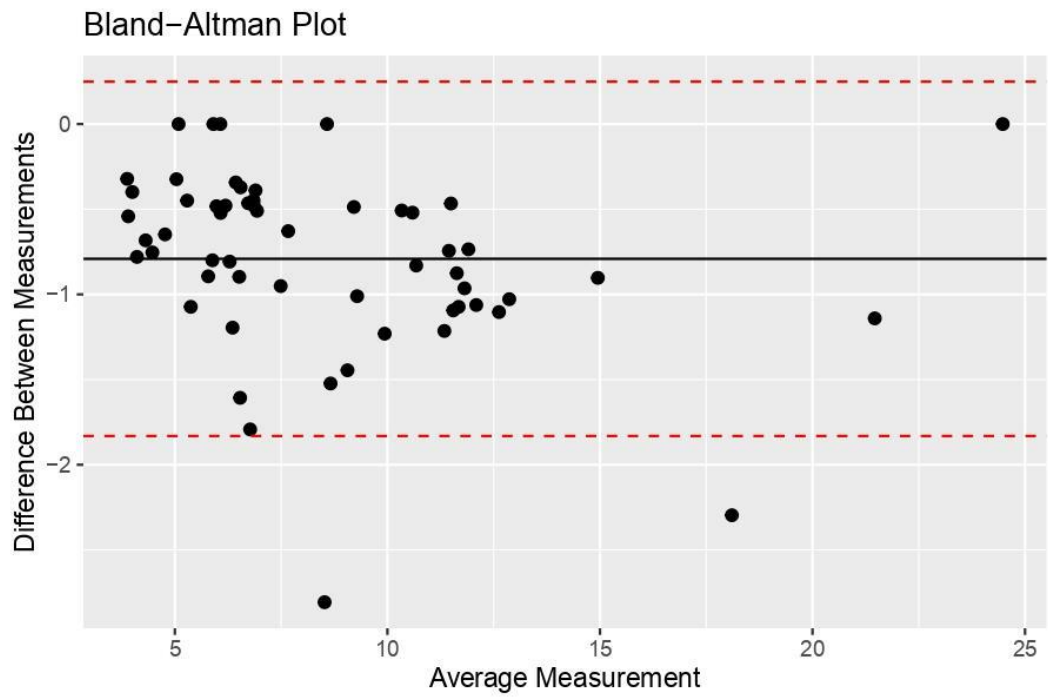


Figura 4 Mechanical power calcolato utilizzando P1 e P2

Comparazione tra pressioni di plateau, driving pressure, mechanical power, compliance e resistenze

Le pressioni di fine inspirio calcolate con le 6 differenti metodiche, ovvero quella misurata al punto di azzeramento del flusso (P1), a 0.5 secondi (P0.5s), a 2 secondi (P2s), a 3 secondi (P3s), a 5 secondi (P2) e con pausa automatica impostata dal ventilatore (PPAUSE), sono risultate differenti tra di loro in maniera statisticamente significativa in tutte le possibili combinazioni, fatta eccezione per la coppia PPAUSE e P1 e la coppia P2s e P3s.

Tabella 2 Comparazione tra pressioni di fine inspirio

Pressioni di fine inspirio			
	Mediana (primo e terzo quartile)	P del test di Friedman	Kendall W
P0.5s	17 (14 – 20)	< 0.001	0.665
P1	18 (15 – 22)	< 0.001	0.665
P2	16 (13 – 19)	< 0.001	0.665
P2s	17 (14 – 20)	< 0.001	0.665
P3s	16 (13 – 19)	< 0.001	0.665
P.Plat	17 (14 – 21)	< 0.001	0.665
Valori di p relativi al test dei segni per ranghi di Wilcoxon con correzione post-hoc secondo Bonferroni:			
p0.5s vs p1:0.000284			
p0.5s vs p2:0.00000501			
p0.5s vs p2s:0.0000143			
p0.5s vs p3s:0.00000926			
p0.5s vs pplat:0.009			
p1 vs p2:0.00000115			
p1 vs p2s:0.00000251			
p1 vs p3s:0.000000836			
p1 vs pplat:1			
p2 vs p2s:0.000148			
p2 vs p3s:0.003			
p2 vs pplat:0.00000145			
p2s vs p3s:0.05			
p2s vs pplat:0.00000262			
p3s vs pplat:0.00000681			

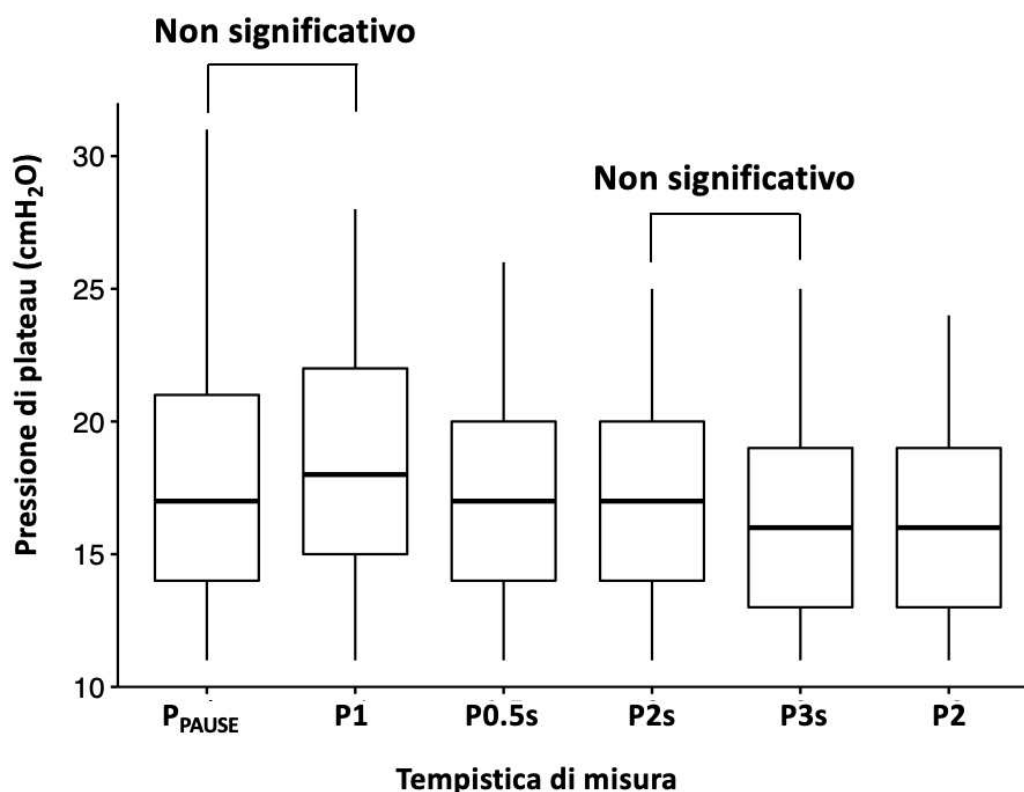


Figura 5. Comparazione delle pressioni di fine inspirio

Le DP calcolate con le 6 differenti metodiche sono risultate differenti tra di loro in maniera statisticamente significativa in tutte le possibili combinazioni, fatta eccezione per la coppia DP con PPAUSE e DP con P1 e la coppia DP con P2s e DP con P3s.

Tabella 3. Comparazione tra driving pressure

Driving pressure			
	Mediana (primo e terzo quartile)	P del test di Friedman	Kendall W
P0.5s	9 (8 - 12)	< 0.001	0.665
P1	10 (8 - 12)	< 0.001	0.665
P2	8 (7 - 10)	< 0.001	0.665
P2s	9 (7 - 10)	< 0.001	0.665
P3s	9 (7 - 10)	< 0.001	0.665
P.Plat	10 (8 - 12)	< 0.001	0.665
Valori di p relativi al test dei segni per ranghi di Wilcoxon con correzione post-hoc secondo Bonferroni:			
p0.5s vs p1:0.000284			
p0.5s vs p2:0.000000501			
p0.5s vs p2s:0.0000143			
p0.5s vs p3s:0.000000926			
p0.5s vs pplat:0.009			
p1 vs p2:0.000000115			
p1 vs p2s:0.000000251			

p1 vs p3s:0.000000836
 p1 vs pplat:1
 p2 vs p2s:0.000148
 p2 vs p3s:0.003
 p2 vs pplat:0.000000145
 p2s vs p3s:0.05
 p2s vs pplat:0.00000262
 p3s vs pplat:0.00000681

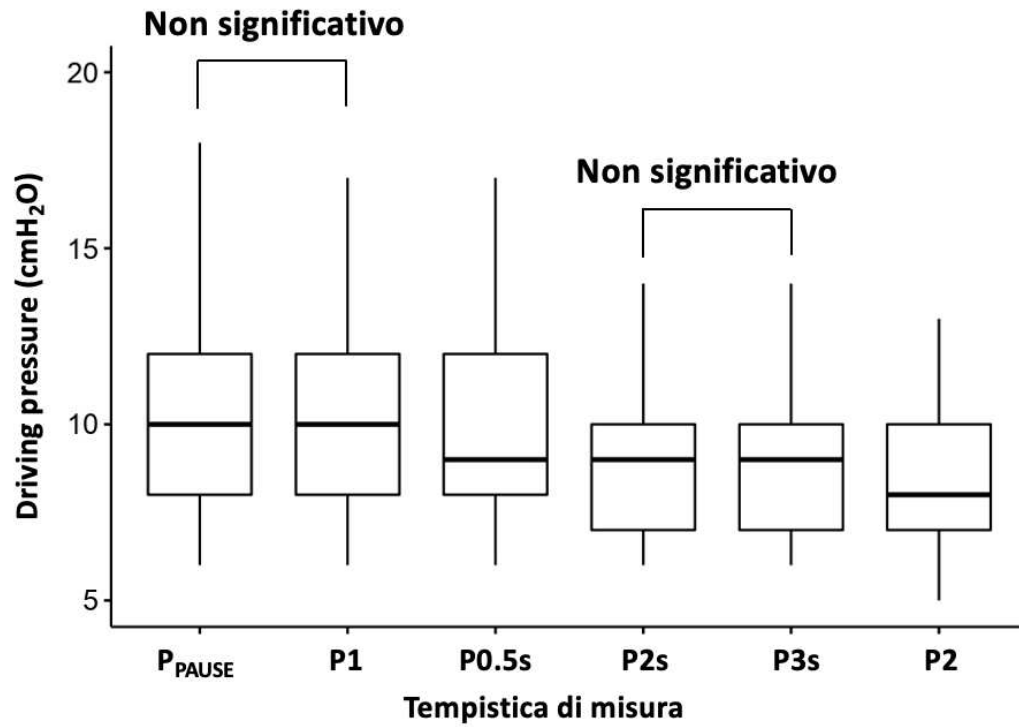


Figura 6 Comparazione delle Driving Pressure

I valori di MP calcolati con le 6 differenti metodiche sono risultati differenti tra di loro in maniera statisticamente significativa in tutte le possibili combinazioni, fatta eccezione per la coppia MP con P_{PAUSE} e MP con P1 e la coppia MP con P2s vs MP con P3s.

Tabella 4. Comparazione tra Mechanical Power

Mechanical Power			
	Mediana (primo e terzo quartile)	P del test di Friedman	Kendall W
P0.5s	6.57 (5.60 – 9.61)	< 0.001	0.686
P1	6.31 (5.27 – 9.06)	< 0.001	0.686
P2	7.02 (5.91 – 10.10)	< 0.001	0.686
P2s	6.95 (5.69 – 9.98)	< 0.001	0.686
P3s	6.96 (5.82 – 9.98)	< 0.001	0.686
P.Plat	6.33 (5.24 – 9.06)	< 0.001	0.686

Valori di p relativi al test dei segni per ranghi di Wilcoxon con correzione post-hoc secondo Bonferroni:
 p0.5s vs p1:0.007
 p0.5s vs p2:0.0000388
 p0.5s vs p2s:0.000196
 p0.5s vs p3s:0.0000274
 p0.5s vs pplat:0.041
 p1 vs p2:0.00000082
 p1 vs p2s:0.000000728
 p1 vs p3s:0.000000308
 p1 vs pplat:1
 p2 vs p2s:0.001
 p2 vs p3s:0.011
 p2 vs pplat:0.00000082
 p2s vs p3s:0.337
 p2s vs pplat:0.0000174
 p3s vs pplat:0.0000728

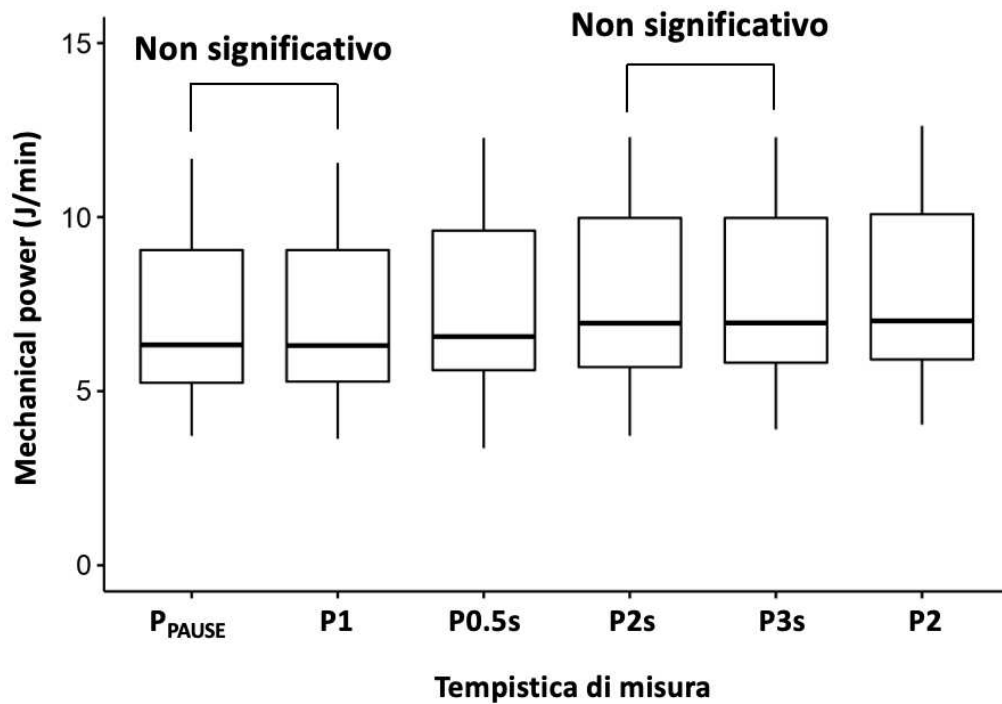


Figura 7 Comparazione dei mechanical power

Le compliance calcolate con le 6 differenti metodiche sono risultate differenti tra di loro in maniera statisticamente significativa in tutte le possibili combinazioni, fatta eccezione per la coppia compliance con PPAUSE e compliance con P1 e la coppia compliance con P2s vs compliance con P3s.

Tabella 5. Comparazione tra compliance

Compliance			
	Mediana (primo e terzo quartile)	P del test di Friedman	Kendall W
P0.5s	41.2 (31.1 – 54.7)	< 0.001	0.665
P1	39.1 (28.4 – 49.8)	< 0.001	0.665
P2	48.1 (35.5 – 59.9)	< 0.001	0.665
P2s	43.3 (33.3 – 59.8)	< 0.001	0.665
P3s	45.2 (35.5 – 59.8)	< 0.001	0.665
P.Plat	40.3 (29.7 – 53.8)	< 0.001	0.665
Valori di p relativi al test dei segni per ranghi di Wilcoxon con correzione post-hoc secondo Bonferroni:			
p0.5s vs p1:0.007			
p0.5s vs p2:0.00000388			
p0.5s vs p2s:0.000196			
p0.5s vs p3s:0.0000274			
p0.5s vs pplat:0.041			
p1 vs p2:0.00000082			
p1 vs p2s:0.000000728			
p1 vs p3s:0.000000308			
p1 vs pplat:1			
p2 vs p2s:0.001			
p2 vs p3s:0.011			
p2 vs pplat:0.00000082			
p2s vs p3s:0.337			
p2s vs pplat:0.0000174			
p3s vs pplat:0.00000728			

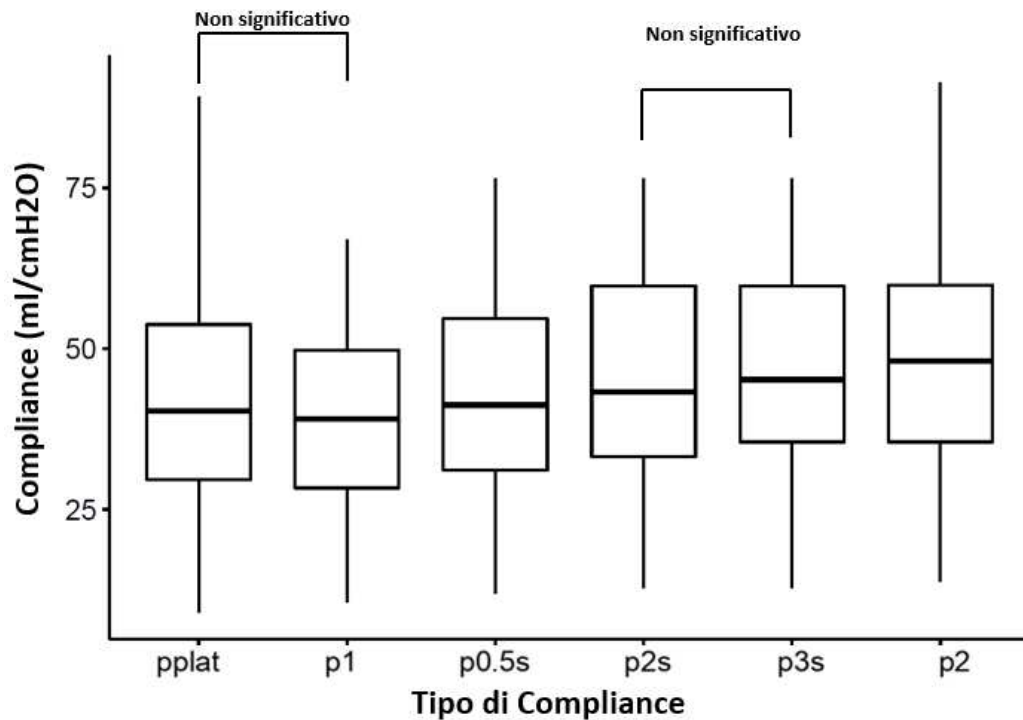


Figura 8 Comparazione delle compliance

Le resistenze calcolate con le 6 differenti sono risultate differenti tra di loro in maniera statisticamente significativa in tutte le possibili combinazioni, fatta eccezione per la coppia resistenza con PPAUSE e resistenza con P1, la coppia resistenza con PPAUSE e resistenza con P0.5s e la coppia resistenza con P2s e resistenza con P3s.

Tabella 6. Comparazione tra resistenze

Resistenza			
	Mediana (primo e terzo quartile)	P del test di Friedman	Kendall W
P0.5s	10.3 (9.20 - 12.7)	< 0.001	0.665
P1	9.96 (7.40 - 11)	< 0.001	0.665
P2	12.9 (11.2 - 15.2)	< 0.001	0.665
P2s	11.8 (10.4 - 13.3)	< 0.001	0.665
P3s	12.1 (10.4 - 14.7)	< 0.001	0.665
P.Plat	10.1 (7.96 - 12.1)	< 0.001	0.665
Valori di p relativi al test dei segni per ranghi di Wilcoxon con correzione post-hoc secondo Bonferroni:			

p0.5s vs p1:0.007
 p0.5s vs p2:0.0000388
 p0.5s vs p2s:0.000196
 p0.5s vs p3s:0.0000274
 p0.5s vs pplat:0.041
 p1 vs p2:0.0000082
 p1 vs p2s:0.00000728
 p1 vs p3s:0.00000308
 p1 vs pplat:1
 p2 vs p2s:0.001
 p2 vs p3s:0.011
 p2 vs pplat:0.0000082
 p2s vs p3s:0.337
 p2s vs pplat:0.0000174
 p3s vs pplat:0.0000728

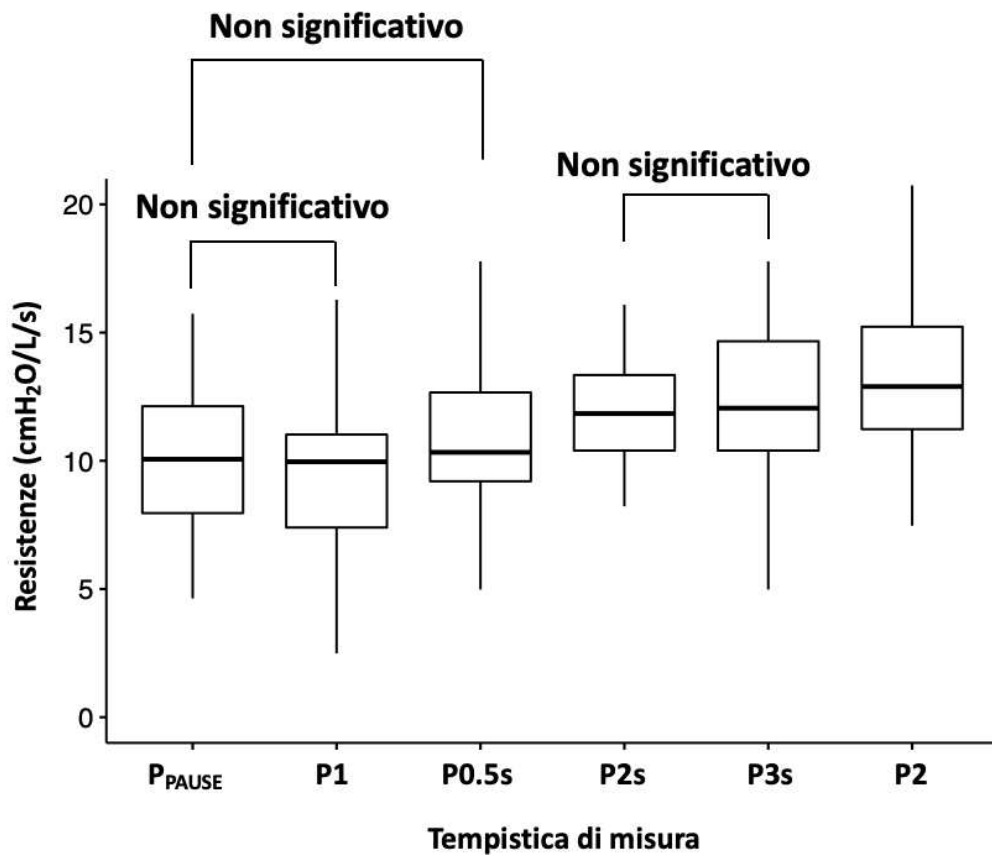


Figura 9 Comparazione delle elastanze

Regressioni multivariabili

Dalle analisi di regressione multivariabile lineare avente come outcome P1P2 decay è emerso che l'unica variabile statisticamente significativa e predittiva di questo valore tra quelle analizzate è il volume corrente, con un valore stimato di -0.01 (errore standard 0.00) ed un P value < 0.001. In particolare vi è una relazione inversa tra il volume espirato corrente e la differenza tra il valore di P1 ed il valore di P2. Età, indice di massa corporea, indicazioni alla

ventilazione meccanica e durata della ventilazione meccanica prima della valutazione non sono state statisticamente significative per quanto concerne la differenza tra P1 e P2. Variabili, stime, errori standard e p value sono riassunti nella tabella 7.

Tabella 7. Regressione multivariabile lineare P1P2 Decay

Regressione multivariabile lineare di P1P2 Decay		
	Stima (errore standard)	P Value
Età	0,011565 (0, 008648)	0,18741
BMI	-0, 007568 (0, 027871)	0, 78715
Chirurgia	0, 456223 (1, 087700)	0,67677
Polmonite	1.005502 (0.544847)	0.07114
Sepsi	-0.525640 (0.790020)	0.50901
Trauma	0.234666 (0.432476)	0.58991
ARDS	-0.486061 (0.520720)	0.35526
Arresto cardiaco	-0.914654 (0.755357)	0.23187
Patologia neurologica	-1.036016 (0.690649)	0.14015
Patologia neuromuscolare	-0.587704 (1.055268)	0.58017
Altro	0.864226 (0.455204)	0.06364
Durata della ventilazione meccanica prima della valutazione	0.065718 (0.033651)	0.05667
Volume espiratorio corrente	-0.007778 (0.001946)	0.00022

Dalle analisi di regressione multivariabile lineare della differenza tra le driving pressure misurate con P1 e con P2 è emerso che la durata della ventilazione meccanica prima della valutazione è risultata statisticamente significativa per questa differenza con una stima di 0.08 (errore standard 0.04) ed un p value di 0.045. Anche il volume corrente, con un valore stimato di -0.01 (errore standard 0.00) ed un P value di 0.001 è risultato statisticamente significativo. In particolare vi è una relazione diretta tra durata della ventilazione meccanica prima della valutazione e differenza tra driving pressure ed inversa tra il volume espirato corrente e differenza tra driving pressure. Età, indice di massa

corporea ed indicazioni alla ventilazione meccanica non sono state statisticamente significative per quanto concerne la differenza tra le driving pressure. Variabili, stime, errori standard e p value sono riassunti nella tabella 8.

Tabella 8. Regressione multivariabile lineare delta DP

Regressione multivariabile lineare del delta delle driving pressure		
	Stima (errore standard)	P Value
Età	0.005943 (0.011442)	0.608064
BMI	-0.004460 (0.045255)	0.922285
Chirurgia	0.083075 (1.158771)	0.943417
Polmonite	1.028710 (0.802214)	0.211487
Sepsi	-1.429996 (1.140222)	0.221392
Trauma	0.228118 (0.555850)	0.685013
ARDS	-0.303637 (0.726822)	0.679690
Arresto cardiaco	-0.941431 (1.083038)	0.392979
Patologia neurologica	-0.753151 (0.911208)	0.416316
Patologia neuromuscolare	-0.424989 (1.129684)	0.709941
Altro	0.745266 (0.606543)	0.230622
Durata della ventilazione meccanica prima della valutazione	0.079095 (0.037497)	0.045096
Volume espiratorio corrente	-0.009155 (0.002353)	0.000656

Dalle analisi di regressione multivariabile lineare della durata della ventilazione meccanica è emerso che la compliance del sistema respiratorio misurata con PPAUSE è risultata statisticamente significativa per questa

differenza con una stima di -0.23 (0.10) ed una p di 0.0224. In particolare vi è una relazione inversa tra compliance del sistema respiratorio misurata con PPAUSE e l'outcome. Età, P1P2 decay ed indicazioni alla ventilazione meccanica non sono state statisticamente significative per quanto concerne la durata della ventilazione meccanica. Variabili, stime, errori standard e P value sono riassunti nella tabella 9.

Tabella 9. Regressione multivariabile lineare durata ventilazione meccanica

Regressione multivariabile lineare della durata della ventilazione meccanica		
	Stima (errore standard)	P Value
P1P2 Decay	-0.749348 (1.203315)	0.5363
Età	0.004755 (0.066204)	0.9430
Chirurgia	-6.167059 (8.442001)	0.4686
Polmonite	4.583592 (4.461730)	0.3093
Sepsi	4.271708 (6.160380)	0.4913
Trauma	4.329588 (3.392216)	0.2079
ARDS	1.458397 (4.146668)	0.7266
Arresto cardiaco	6.398752 (5.965981)	0.2887
Patologia neurologica	-1.929622 (5.251765)	0.7149
Patologia neuromuscolare	15.036950 (8.471115)	0.0821
Altro	5.833520 3.555654	0.1073
Compliance del sistema respiratorio misurata con P. Plat	-0.234163 (0.099321)	0.0224

In base alle analisi di regressione multivariabile logistica della mortalità in terapia intensiva è stato evidenziato come l'età sia l'unico fattore associato in modo statisticamente significativo ed indipendente ad un aumento della mortalità con un Odds ratio di 1.07 (intervallo di confidenza al 95% tra 1.01 e

1.17) ed una p di 0.049. Compliance del sistema respiratorio misurata con PPAUSE, rapporto tra pressione arteriosa parziale di ossigeno e frazione inspiratoria di ossigeno (P/F), pH, driving pressure e mechanical power misurati con PPAUSE non sono risultati essere associati in maniera statisticamente significativa alla mortalità in terapia intensiva. Variabili, Odds ratio, intervalli di confidenza e p sono riassunti nella tabella 10.

Tabella 10 .Regressione multivariabile lineare mortalità in ICU

Regressione multivariabile logistica della mortalità in terapia intensiva		
	Odds ratio (IC 95%)	P Value
Età	1.074 (1.010 – 1.169)	0.049
Compliance del sistema respiratorio misurata con P. Plat	0.799 (0.607 – 0.971)	0.059
P/F	1.005 (0.993 – 1.018)	0.416
pH	7135 (0.013 – 2.6*10 ¹⁰)	0.207
Driving pressure misurata con P. Plat	1.001 (0.598 – 1.713)	0.995
Mechanical Power misurato con P. Plat	0.958 (0.651 – 1.302)	0.800

Il fatto di sviluppare una driving pressure misurata sia con P1 che con P2 < 15 cmH2O è risultato protettivo nei confronti della mortalità in terapia intensiva con un Odds ratio di 0.08 (intervallo di confidenza al 95% tra 0.01 e 0.05) ed una p di 0.012. Per contro, avere almeno una driving pressure > 15cmH2O è risultato essere un fattore di rischio per la mortalità in terapia intensiva con un Odds ratio di 12.75 (intervallo di confidenza al 95% tra 1.79 e 113.46) ed una p di 0.012. Nello studio solamente un soggetto era ventilato con entrambi i valori di driving pressure con P1 e con P2 > 15 cmH2O.

Tabella 11. Regressione univariabile logistica mortalità in ICU e valori DP

Regressione univariabile logistica della mortalità in terapia intensiva e i valori di driving pressure		
	Odds ratio (IC 95%)	P Value
Entrambe le Driving pressure misurate con P1 e con P2 < 15 cmH2O	0.08 (0.01 - 0.5)	0.012
Driving pressure misurata con P1 > 15 cmH2O e con P2 < 15 cmH2O	12.75 (1.79 - 113.46)	0.008

Comparazione della mortalità

Nel totale dei 62 pazienti arruolati nello studio 9 sono deceduti e 53 sopravvissuti. Tra i sopravvissuti 2 (2%) e tra i deceduti 3 (33%) avevano almeno un valore di driving pressure > 15 cmH2O mentre 52 (98%) dei sopravvissuti e 6 (66%) dei deceduti avevano entrambi i valori calcolati con P1 e con P2 < 15 cmH2O. I dati sono raccolti nella tabella 10 e riassunti graficamente nella figura 10.

Tali associazioni sono state confermate mediante il test esatto di Fisher che riporta un P value = 0.0019.

Tabella 12. Sopravvivenza e valori di Driving pressure

	Entrambe le driving pressure < 15 cmH2O	Driving pressure con P1 e/o P2 > 15 cmH2O
Deceduto (n)	6	3
Sopravvissuto (n)	51	2

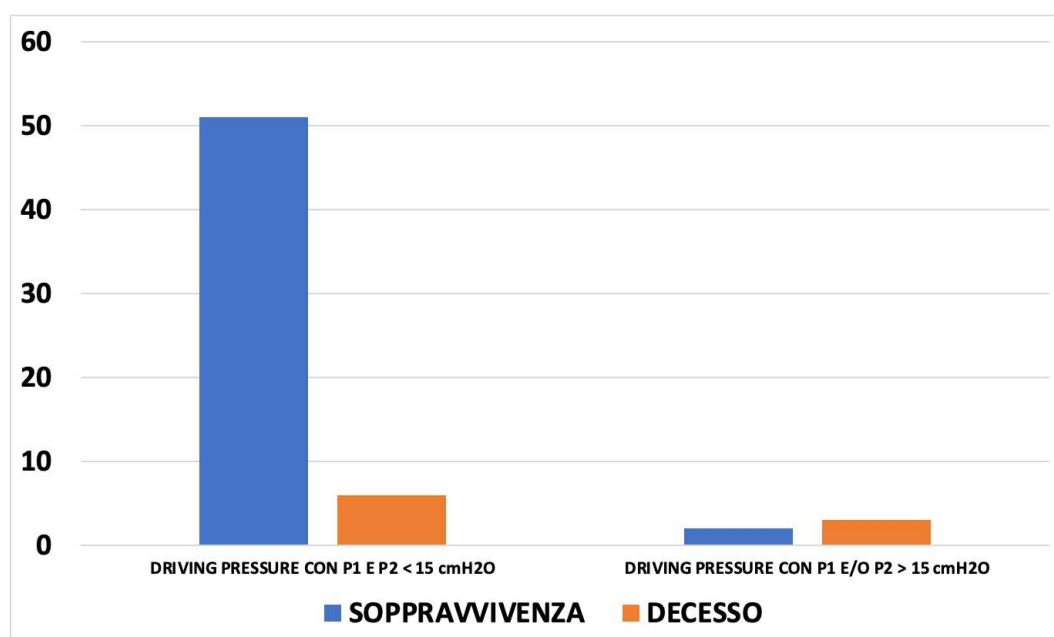


Figura 10 Sopravvivenza e valori di Driving pressure

5. DISCUSSIONE

Questo studio prospettico osservazionale che ha incluso 62 pazienti ricoverati presso la terapia intensiva Istar 3 dell'Istituto di Anestesia e Rianimazione dell'Azienda Ospedale Università di Padova, ventilati con ventilazione meccanica protettiva in modalità volume controllato ha osservato che vi è una differenza statisticamente clinicamente significativa per quanto riguarda la misura di fine inspirio ed il calcolo di driving pressure, mechanical power, compliance e resistenze se questi vengono calcolati utilizzando pressioni di fine inspirio a differenti tempistiche dal punto di azzeramento del flusso. Solamente le coppie PPAUSE e P1 e la coppia P2s e P3s non sono risultate statisticamente significativamente differenti, cosa prevedibile vista la vicinanza e la contiguità di questi valori nella curva di pausa inspiratoria, in aggiunta alla coppia PPAUSE e P0.5s per quanto riguarda le resistenze.

Le indicazioni per cui i pazienti sono stati ricoverati sono per la gran parte chirurgiche e questo giustifica valori bassi di durata totale di ventilazione meccanica, durata della degenza in terapia intensiva e mortalità nella stessa. Questo consente di ipotizzare che la gravità media dei pazienti incluso nello studio non sia elevata come in altri studi che hanno analizzato l'effetto di differenti tempistiche di misura della pressione di fine inspirio. Il P1P2 decay si associa alla gravità della patologia e questo è ben evidenziabile dall'analisi dei dati di questo studio a confronto con quella eseguita da altri autori come Mezidi e Barberis. Nella fattispecie la maggior parte dei pazienti (45%) sono risultati essere post operati che hanno avuto tempi di intubazione e di degenza in terapia intensiva molto inferiori rispetto a soggetti con altre indicazioni alla ventilazione meccanica.

Da questo evince come anche in una coorte di pazienti più sani e di conseguenza con minor eterogeneità parenchimale ed una differenza tra i valori di P1 e di P2 minore, l'impiego di P1 per il calcolo della driving pressure possa risultare protettivo, abbassando il rischio di VILI in quanto stima più attendibile del danno da VILI effettuato nella fase precoce.

Il confronto con l'articolo di Mezidi⁴⁵ porta alla luce, con una capacità campionaria quasi 3 volte maggiore, che vi è una concordanza per quanto concerne la significatività della differenza di driving pressure calcolata a 0.5 secondi, a 1 secondo ed a 2 secondi. I limiti di tale studio, superati dal presente, sono la standardizzazione del punto zero, inteso come P1 e quindi il punto di azzeramento del flusso, un'analisi prolungata ed a più punti delle pressioni di fine inspirio, includendo anche e soprattutto la modalità automatica del ventilatore, consentendo di stimare se la pratica clinica corrente sia la più protettiva o possa essere migliorata prendendo come riferimento una pressione di plateau automatica più precoce.

Dal confronto con l'articolo di Barberis evince sempre come la numerosità campionaria dello studio condotto sia 3 volte inferiore rispetto a quella attuale dello studio corrente. Lo studio di Barberis prendeva in considerazione solamente pazienti affetti da COPD o ARDS, mentre quello da noi condotto presenta dei criteri di inclusione molto più ampi e permette di identificare meglio gli effetti di P1P2 decay in soggetti con gravità di patologia polmonare minore. Contrariamente a quanto riscontrato nello studio, i valori di pressione di fine inspirio nelle vie aeree sono risultati statisticamente significativamente differenti nella coppia P3s e P2. Per contro la coppia PPAUSE e P1 e la coppia P2s e P3s sono risultate non statisticamente significativamente differenti.

Analizzando nello specifico P1P2 Decay, emerge che la variabile che influenza in modo significativo la differenza tra P1 e P2 sia il volume corrente alla fine della pausa di fine inspirio. Tale risultato conferma la stretta correlazione che vi è tra volume e pressione nel sistema respiratorio e l'ipotesi che un minor volume corrente possa indurre lo sviluppo di atelettasia, che potrebbero determinare una maggiore dissipazione di pressione tra P1 e P2 come effetto di stress relaxation e pendelluft.

Dai grafici Bland-Altman è risultato che la differenza media tra i calcoli di driving pressure con P1 e quelle effettuate con P2 sia di 1.8 cmH₂O, valore influenzato in maniera significativa dalla durata della ventilazione meccanica prima della valutazione e dal volume corrente alla fine della pausa di fine inspirio. La maggiore durata della ventilazione meccanica potrebbe associarsi

a maggior allettamento ed atelettasie dorsali tanto da poter contribuire una maggiore eterogeneità parenchimale che è strettamente associata ad un aumento di P1P2 Decay e di conseguenza ad un aumento della differenza tra le driving pressure. La differenza tra il mechanical power calcolato con P1 e quello calcolato con P2 è di -0.8 J/min , valore influenzato in maniera significativa dalla compliance del sistema respiratorio che di per se è un indice di gravità di patologia polmonare.

Lo studio ha infine osservato come una ventilazione meccanica associata ad almeno un valore di driving pressure tra P1 e P2 superiore a $15 \text{ cmH}_2\text{O}$ sia un fattore di rischio per la mortalità. Tale dato, ancora preliminare e da confermare in ulteriori studi randomizzati controllati, potrebbe suggerire la significatività clinica, e non solamente statistica, della differenza tra i due valori di driving pressure. Se questo risultato venisse confermato l'utilizzo di P1 per la stima del rischio VILI al letto del paziente potrebbe entrare a far parte dell'approccio protettivo moderno alla ventilazione meccanica invasiva nel paziente critico.

Per confermare la relazione tra il contributo dell'eterogeneità parenchimale ed il valore di P1P2 decay è necessario analizzare con metodiche di imaging la distribuzione della ventilazione nel polmone. Tali metodiche, che possono variare dalla radiografia del torace alla tomografia ad impedenza elettrica, probabilmente correleranno in maniera diretta con una maggiore differenza tra il valore di P1 e quello di P2. Rientra pertanto negli sviluppi futuri dei prossimi studi includere parametri di imaging che correlino con l'eterogeneità parenchimale, come il global inhomogeneity index o analoghi, tra le variabili da associare ai vari valori, fornendo alla clinica ulteriori indicazioni su come utilizzare al meglio gli strumenti già presenti.

Il nostro studio soffre delle seguenti principali limitazioni: in primis si tratta di uno studio osservazionale, per quanto prospettico, e con bassa numerosità campionaria e non c'è stata una valutazione a doppio cieco delle pressioni di plateau, sebbene la metodica risulti essere molto semplice. Sarebbe quindi interessante verificare con uno studio multicentrico con disegno randomizzato controllato se effettivamente con campioni più grandi,

utilizzando più di un operatore per effettuare la misura nello stesso paziente, mantenendo il doppio cieco tra gli operatori ed agendo in maniera interventistica sul setting di P1 e di P2 come pressioni utilizzate per il calcolo della driving pressure, si possano ottenere gli stessi risultati, aprendo la strada a delle linee guida sull'impostazione della misurazione automatica della pressione di fine inspirio per i ventilatori.

Un ulteriore limite, dovuto alla natura osservazionale e non interventistica dello studio, risiede nella mancata standardizzazione della sedazione e dei parametri ventilatori che possono aver influenzato i valori di pressione di fine inspirio. Questo limite risulta tuttavia virtuale in quanto tutti i pazienti hanno tollerato le pause inspiratorie ed espiratorie di 5 secondi e di conseguenza il livello di sedazione era adeguato.

6. CONCLUSIONI

Utilizzando diverse tempistiche di misurazione della pressione di fine inspirio nelle vie aeree nei pazienti ventilati meccanicamente in modalità controllata e protetta per varie indicazioni e ricoverati in terapia intensiva, abbiamo confermato la nostra ipotesi che pressione di plateau, Driving pressure, Mechanical Power e compliance diano dei risultati ampiamente differenti, dal punto di vista statistico, l'uno dagli altri con la sola eccezione delle coppie composte da P1 e P.Plat e P2s e P3s, che in ogni caso sono valori continui tra di loro nella misurazione.

L'utilizzo di P1 come pressione di fine inspirio nelle vie aeree può essere utile perché in pazienti ventilati con Driving pressure > 15 cmH₂O, anche se la stessa con P2 risulta < 15 cmH₂O, si è visto un notevole aumento della mortalità che suggerisce quindi una modalità di ventilazione non protettiva nei confronti del paziente. Purtroppo in molte terapie intensive viene utilizzata come pressione di plateau una pressione misurata tardivamente che porta quindi a sottostimare la reale driving pressure e di conseguenza il rischio di VILI.

Ulteriori studi saranno quindi necessari per comprendere l'impatto clinico di P1, nei quali può risultare utile tener conto di P1 nelle formule per il calcolo di driving pressure e mechanical power.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Haddad M, Sharma S. Physiology, Lung. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. Accessed June 11, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545177/>
2. Beardsell, I et al. *MCEM Part A:MCQs, Page 33,*; 2009.
3. Banavasi H, Nguyen P, Osman H, Soubani AO. Management of ARDS – What Works and What Does Not. *Am J Med Sci*. 2021;362(1):13-23. doi:10.1016/j.amjms.2020.12.019
4. Shosholcheva M, Jankulovski N, Kartalov A, Kuzmanovska B, Miladinova D. Synergistic Effect of Hyperoxia and Biotrauma On Ventilator-Induced Lung Injury. *Pril Makedon Akad Na Nauk Umet Oddelenie Za Med Nauki*. 2017;38(1):91-96. doi:10.1515/prilozi-2017-0012
5. Chen L, Xia HF, Shang Y, Yao SL. Molecular Mechanisms of Ventilator-Induced Lung Injury. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(10):1225-1231. doi:10.4103/0366-6999.226840
6. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372(8):747-755. doi:10.1056/NEJMsa1410639
7. Aoyama H, Yamada Y, Fan E. The future of driving pressure: a primary goal for mechanical ventilation? *J Intensive Care*. 2018;6(1):64. doi:10.1186/s40560-018-0334-4
8. Marini JJ, Gattinoni L. Energetics and the Root Mechanical Cause for Ventilator-induced Lung Injury. *Anesthesiology*. 2018;128(6):1062-1064. doi:10.1097/ALN.0000000000002203
9. Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, et al. Mechanical Power and Development of Ventilator-induced Lung Injury. *Anesthesiology*. 2016;124(5):1100-1108. doi:10.1097/ALN.0000000000001056
10. Maia L de A, Samary CS, Oliveira MV, et al. Impact of Different Ventilation Strategies on Driving Pressure, Mechanical Power, and Biological Markers During Open Abdominal Surgery in Rats. *Anesth Analg*. 2017;125(4):1364-1374. doi:10.1213/ANE.0000000000002348
11. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med*. 2016;42(10):1567-1575. doi:10.1007/s00134-016-4505-2
12. Chiumello D, Gotti M, Guanziroli M, et al. Bedside calculation of mechanical power during volume- and pressure-controlled mechanical ventilation. *Crit Care Lond Engl*. 2020;24(1):417. doi:10.1186/s13054-020-03116-w

13. Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(2):220-230. doi:10.1164/rccm.201212-2169OC
14. Slutsky AS. History of Mechanical Ventilation. From Vesalius to Ventilator-induced Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(10):1106-1115. doi:10.1164/rccm.201503-0421PP
15. Field S, Kelly SM, Macklem PT. The oxygen cost of breathing in patients with cardiorespiratory disease. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126(1):9-13. doi:10.1164/arrd.1982.126.1.9
16. Inspiratory work with and without continuous positive airway pressure in patients with acute respiratory failure - PubMed. Accessed June 13, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3904528/>
17. Schepens T, Fard S, Goligher EC. Assessing Diaphragmatic Function. *Respir Care.* 2020;65(6):807-819. doi:10.4187/respcare.07410
18. Goligher EC, Dres M, Fan E, et al. Mechanical Ventilation-induced Diaphragm Atrophy Strongly Impacts Clinical Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(2):204-213. doi:10.1164/rccm.201703-0536OC
19. Tobin MJ. Mechanical Ventilation. *N Engl J Med.* 1994;330(15):1056-1061. doi:10.1056/NEJM199404143301507
20. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. *Intensive Care Med.* 2006;32(1):24-33. doi:10.1007/s00134-005-2817-8
21. Kuipers MT, van der Poll T, Schultz MJ, Wieland CW. Bench-to-bedside review: Damage-associated molecular patterns in the onset of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Lond Engl.* 2011;15(6):235. doi:10.1186/cc10437
22. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-Induced Lung Injury. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2126-2136. doi:10.1056/NEJMra1208707
23. The “baby lung” became an adult - PubMed. Accessed June 7, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26781952/>
24. Cressoni M, Cadringer P, Chiurazzi C, et al. Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(2):149-158. doi:10.1164/rccm.201308-1567OC

25. Marini JJ. Dissipation of energy during the respiratory cycle: conditional importance of ergotrauma to structural lung damage. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(1):16. doi:10.1097/MCC.0000000000000470
26. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, et al. 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(18):1301-1308. doi:10.1056/NEJM200005043421801
27. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1253-1263. doi:10.1164/rccm.201703-0548ST
28. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(4):346-355. doi:10.1164/rccm.200710-1589OC
29. Williams EC, Motta-Ribeiro GC, Vidal Melo MF. Driving Pressure and Transpulmonary Pressure: How Do We Guide Safe Mechanical Ventilation? *Anesthesiology*. 2019;131(1):155-163. doi:10.1097/ALN.0000000000002731
30. Neto AS, Hemmes SNT, Barbas CSV, et al. Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):272-280. doi:10.1016/S2213-2600(16)00057-6
31. Schmidt MFS, Amaral ACKB, Fan E, Rubenfeld GD. Driving Pressure and Hospital Mortality in Patients Without ARDS: A Cohort Study. *Chest*. 2018;153(1):46-54. doi:10.1016/j.chest.2017.10.004
32. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016;315(8):788-800. doi:10.1001/jama.2016.0291
33. Boscolo A, Sella N, Lorenzoni G, et al. Static compliance and driving pressure are associated with ICU mortality in intubated COVID-19 ARDS. *Crit Care Lond Engl*. 2021;25(1):263. doi:10.1186/s13054-021-03667-6
34. Protti A, Votta E. Role of Tissue Viscoelasticity in the Pathogenesis of Ventilator-induced Lung Injury. In: ; 2018:193-204. doi:10.1007/978-3-319-73670-9_16

35. Marini JJ, Rocco PRM, Gattinoni L. Static and Dynamic Contributors to Ventilator-induced Lung Injury in Clinical Practice. Pressure, Energy, and Power. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(7):767-774. doi:10.1164/rccm.201908-1545CI
36. Serpa Neto A, Deliberato RO, Johnson AEW, et al. Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts. *Intensive Care Med.* 2018;44(11):1914-1922. doi:10.1007/s00134-018-5375-6
37. Zhang Z, Zheng B, Liu N, Ge H, Hong Y. Mechanical power normalized to predicted body weight as a predictor of mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2019;45(6):856-864. doi:10.1007/s00134-019-05627-9
38. Tonna JE, Peltan I, Brown SM, Herrick JS, Keenan HT, University of Utah Mechanical Power Study Group. Mechanical power and driving pressure as predictors of mortality among patients with ARDS. *Intensive Care Med.* 2020;46(10):1941-1943. doi:10.1007/s00134-020-06130-2
39. Santini A, Mauri T, Dalla Corte F, Spinelli E, Pesenti A. Effects of inspiratory flow on lung stress, pendelluft, and ventilation heterogeneity in ARDS: a physiological study. *Crit Care.* 2019;23(1):369. doi:10.1186/s13054-019-2641-0
40. Sella N, Pettenuzzo T, Zarantonello F, et al. Electrical impedance tomography: A compass for the safe route to optimal PEEP. *Respir Med.* 2021;187:106555. doi:10.1016/j.rmed.2021.106555
41. Qualitative and quantitative assessment of pendelluft: a simple method based on electrical impedance tomography - PMC. Accessed June 7, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7607126/>
42. Coppadoro A, Grassi A, Giovannoni C, et al. Occurrence of pendelluft under pressure support ventilation in patients who failed a spontaneous breathing trial: an observational study. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):39. doi:10.1186/s13613-020-00654-y
43. Chi Y, Zhao Z, Frerichs I, Long Y, He H. Prevalence and prognosis of respiratory pendelluft phenomenon in mechanically ventilated ICU patients with acute respiratory failure: a retrospective cohort study. *Ann Intensive Care.* 2022;12(1):22. doi:10.1186/s13613-022-00995-w
44. Barberis L, Manno E, Guérin C. Effect of end-inspiratory pause duration on plateau pressure in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2003;29(1):130-134. doi:10.1007/s00134-002-1568-z

45. Mezidi M, Yonis H, Aublanc M, et al. Effect of end-inspiratory plateau pressure duration on driving pressure. *Intensive Care Med.* 2017;43(4):587-589. doi:10.1007/s00134-016-4651-6
46. Santini A, Votta E, Protti A, Mezidi M, Guérin C. Driving airway pressure: should we use a static measure to describe a dynamic phenomenon? *Intensive Care Med.* 2017;43(10):1544-1545. doi:10.1007/s00134-017-4850-9
47. Maeda Y, Fujino Y, Uchiyama A, Matsuura N, Mashimo T, Nishimura M. Effects of peak inspiratory flow on development of ventilator-induced lung injury in rabbits. *Anesthesiology.* 2004;101(3):722-728. doi:10.1097/00000542-200409000-00021
48. Garcia CSNB, Abreu SC, Soares RML, et al. Pulmonary morphofunctional effects of mechanical ventilation with high inspiratory air flow. *Crit Care Med.* 2008;36(1):232-239. doi:10.1097/01.CCM.0000295309.69123.AE
49. Protti A, Maraffi T, Milesi M, et al. Role of Strain Rate in the Pathogenesis of Ventilator-Induced Lung Edema. *Crit Care Med.* 2016;44(9):e838-845. doi:10.1097/CCM.0000000000001718
50. Maltais F, Reissmann H, Navalesi P, et al. Comparison of static and dynamic measurements of intrinsic PEEP in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(5 Pt 1):1318-1324. doi:10.1164/ajrccm.150.5.7952559