

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI
CORSO DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE BIOMEDICHE
Coordinatrice: Prof.ssa Margherita Maioli

CURRICULUM IN FISIOPATOLOGIA MEDICA
XXXVII ciclo

**Impatto della rimozione extracorporea di CO₂ a bassi flussi
sulla funzionalità ventricolare destra e sull'emodinamica
polmonare nella sindrome da distress respiratorio acuto**

Tutor:

Chiar.mo Prof. Roberto Manetti

Dottorando:

Dott. Davide Piredda

A.A. 2023/2024

Corso di Dottorato in Scienze Biomediche UNISS (XXXVII ciclo)

Curriculum Fisiopatologia Medica

Tesi di Dottorato di Davide Piredda

"Impatto della rimozione extracorporea di CO₂ a bassi flussi sulla funzionalità ventricolare destra
e sull'emodinamica polmonare nella sindrome da distress respiratorio acuto"

INDICE

ABSTRACT	pag. 2
1. INTRODUZIONE	pag. 3
1.1 L'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA	pag. 3
1.1.1 <i>Classificazione ed eziologia</i>	pag. 3
1.1.2 <i>Patogenesi</i>	pag. 4
1.1.3 <i>Valutazione clinica e diagnosi</i>	pag. 7
1.1.4 <i>Trattamento dell'insufficienza respiratoria</i>	pag. 9
1.2 LA SINDROME DA DISTRESS RESPIRATORIO ACUTO	pag. 10
1.2.1 <i>Definizione e classificazione</i>	pag. 10
1.2.2 <i>Epidemiologia ed eziologia</i>	pag. 12
1.2.3 <i>Patogenesi</i>	pag. 13
1.2.4 <i>Trattamento</i>	pag. 15
1.2.5 <i>Rimozione di CO₂ ed ossigenazione a membrana</i>	pag. 19
1.3 ARDS, CUORE DESTRO E CIRCOLO POLMONARE	pag. 22
1.3.1 <i>Fisiopatologia circolatoria</i>	pag. 22
1.3.2 <i>Tecniche e parametri ecografici di interesse</i>	pag. 23
1.4 SUPPORTO RESPIRATORIO EXTRACORPOREO	pag. 29
1.4.1 <i>Dall'ECMO alle tecniche a bassi flussi</i>	pag. 29
1.4.2 <i>Supporto extracorporeo ECCO₂R stand alone</i>	pag. 31
1.4.3 <i>Crosstalk rene-polmone e tecniche combinate</i>	pag. 32
2. SCOPO DELLO STUDIO	pag. 37
3. MATERIALI E METODI	pag. 39
4. RISULTATI	pag. 43
5. DISCUSSIONE	pag. 56
6. CONCLUSIONI	pag. 60
BIBLIOGRAFIA	pag. 62



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI
CORSO DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE BIOMEDICHE
Coordinatrice: Prof.ssa Margherita Maioli

CURRICULUM IN FISIOPATOLOGIA MEDICA
XXXVII ciclo

Impact of veno-venous extracorporeal low flow CO₂ removal on right ventricle function and pulmonary hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome

Tutor: Prof. Roberto Manetti

PhD candidate: Dr. Davide Piredda

INTRODUCTION: Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is responsible for injuries to the alveolar epithelium and microvascular endothelium, which result in severe hypoxemia, decreased pulmonary compliance, increased pulmonary vascular resistance and right ventricle afterload. Positive-pressure ventilation is required to correct ARDS-induced hypoxemia. However, mechanical ventilation induces additional lung injuries due to overdistention, repeated stretch to the alveoli, and increased inflammatory mediator levels. Right ventricular dysfunction is a common complication of ARDS, contributing to mortality. Despite in patients with acute lung injury mechanical ventilation with a lower tidal volume results in decreased mortality, a reduction in tidal volume can lead to hypercapnia, which may consequently result in respiratory acidosis, increasing right ventricular afterload and reducing ventricular function. Extracorporeal support separating carbon dioxide removal from oxygen uptake (ECCO₂R) has been proposed as therapy for severe case of ARDS. With this technique, carbon dioxide is partially removed by a pump-driven veno-venous bypass, and oxygenation is accomplished by high levels of positive end-expiratory pressure (PEEP).

AIM OF THE STUDY: Purpose of this prospective study is to evaluate effectiveness of low flow ECCO₂R in facilitating protective ventilation and role of CO₂ removal on right ventricle function and on pulmonary hypertension predicted by right ventricular overload indices.

MATERIALS AND METHODS: Extracorporeal circulation was performed by an 13-14 cm hemodialysis venous catheter. ECCO₂R was provided by a low flow CO₂ removal device with polymethylpentene, hollow fiber, gas-exchanger membrane. CO₂ removal could be combined to renal replacement therapy, where indicated. Hemodynamic, arterial blood-gas and ultrasonography data were collected at baseline, at 2 hrs after CO₂ removal start and at 2 hrs after CO₂ removal stop.

RESULTS AND DISCUSSION: We performed 10 treatments for a total of 546 hours between October 2021 and April 2024 on a group of patients suffering from moderate-severe ARDS and hypercapnic refractory acidosis. In this case series, veno-venous CO₂ low flow removal during ARDS was very effective to achieve normocarbia and to normalize acidosis, while maintaining protective ventilation under a safe tidal volume. Furthermore, increase of RSV ($p < 0,0001$), despite extracorporeal circulation, demonstrates a circulation improvement, probably due to right afterload reduction, as suggested to PAsP ($p < 0,0001$) and left ventricle ESEI ($p = 0,03$) variation, associated with a constant TAPSE value. Moreover, we observed an important relationship between hypercapnia and pH correction with right systolic overload improvement ($r = 0,628; p < 0,0001$) as with tidal volume reduction and RSV optimization ($r = -0,40; p = 0,029$).

CONCLUSIONS: Low flow ECCO₂R technique is very effective to normalize acidosis and to facilitate ultraprotective ventilation in ARDS, despite its minimal invasivity. Hypercapnia and acidosis correction, induced by low flow ECCO₂R, is associated with afterload reduction, ameliorating right ventricular dysfunction.

1. INTRODUZIONE

1.1 L'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA

1.1.1 Classificazione ed eziologia

Si definisce insufficienza respiratoria la condizione clinica in cui il sistema respiratorio non è in grado di garantire l'ematosi, ovvero il delicato equilibrio alla base degli scambi gassosi adeguati a soddisfare la domanda metabolica in termini di ossigenazione e dismissalone dell'anidride carbonica [1].

E' l'insufficienza d'organo più diffusa nei reparti di Terapia Intensiva e caratterizza oltre il 50% dei pazienti critici ricoverati, con una mortalità complessiva che supera il 30% [2-3].

E' descritta come un quadro clinico caratterizzato da una PaO_2 inferiore a 60 mmHg, una $PaCO_2$ superiore a 45 mmHg o entrambi.

L'insufficienza respiratoria viene comunemente suddivisa in due tipologie principali:

-ipossiémica pura o tipo 1: è la forma più frequente, caratterizzata da un deficit dell'ossigenazione risultante in un'ipossiémia ($PaO_2 < 60$ mmHg) con livelli normali o bassi di $PaCO_2$. E' data da quadri polmonari parenchimali o patologie vascolari polmonari;

-ipercapnica o tipo 2: la cosiddetta "insufficienza ventilatoria", caratterizzata da un'ipoventilazione alveolare e dalla conseguente ipercapnia con valori di $PaCO_2 > 45$ mmHg. È data da una complessiva riduzione della capacità ventilatoria.

Le due tipologie spesso coesistono con quadri clinici misti in cui si manifestano sia ipossia che ipercapnia.

Un'ulteriore classificazione dell'insufficienza respiratoria è fondata su un criterio temporale, per cui si definisce un quadro acuto e un quadro cronico:

-nell'insufficienza respiratoria ipossiémica la presenza di un disturbo cronico è evidenziata da segni tipici dell'ipossiémia prolungata come cuore polmonare cronico e policitemia;

-nell'insufficienza respiratoria ipercapnica, in cui in qualche ora si ha un'evoluzione in acidosi respiratoria, quadri cronici inducono una compensazione renale, caratterizzata dall'aumento dei livelli ematici di bicarbonati nel tentativo di normalizzazione del pH.

Tabella 1. Cause eziologiche principali di insufficienza respiratoria

Ipossiemica o tipo 1	Ipercapnica o tipo 2
ARDS	BPCO
Polmonite	Asma severo
Edema polmonare	Overdose da oppiacei
Fibrosi polmonare	Avvelenamento
Pneumotorace	Danni nervosi
Tromboembolismo polmonare	Miastenia gravis
Ipertensione polmonare	Polineuropatie
Obesità	Miopatie
Pneumoconiosi	Edema polmonare
	Mixedema
	Cifoscoliosi severa

1.1.2 Patogenesi

L'insufficienza respiratoria ipossiémica è un quadro clinico determinato dall'effetto combinato dei seguenti meccanismi fisiopatologici:

-*squilibrio del rapporto ventilazione/perfusione (Va/Q)*: è il meccanismo fisiopatologico principale. Il rapporto Va/Q descrive il rapporto tra la ventilazione alveolare e il flusso ematico nell'unità alveolare. In fisiologia, il

rapporto V_a/Q presenta dei valori prossimi all'unità, con variazioni regionali in un *range* compreso tra 0,6 e 3,0. Quando un'unità alveolare risulta poco ventilata rispetto alla sua perfusione ($V_a/Q < 1$), una porzione del flusso ematico polmonare bypassa gli alveoli ventilati e rientra nell'atrio sinistro con una bassa pressione parziale di O_2 . Il segno precoce del mismatch V_a/Q risulta in una ipossiemia la cui entità è proporzionale alla gravità dell'alterazione;

-*shunt*: il fenomeno si verifica quando sangue deossigenato, ovvero sangue venoso misto, bypassa le unità alveolari ventilate, mescolandosi con il sangue arterioso (la cosiddetta commistura venosa). La disfunzione può essere sia intracardiaca (es. *shunt* destro-sinistro dovuto a una pervietà del forame ovale) che, più comunemente, intrapolmonare (es. polmonite, atelettasia). La frazione di *shunt* (ovvero il rapporto tra quota dello *shunt* e flusso polmonare totale) può essere calcolato, dopo aver somministrato O_2 al 100% per 15 minuti, usando la seguente equazione:

$$Q_s/Q_t = (C_cO_2 - C_aO_2) / (C_cO_2 - C_vO_2) * 100$$

dove Q_s è la quota di sangue shuntato, Q_t il flusso polmonare totale, C_cO_2 il contenuto capillare di ossigeno e C_vO_2 il contenuto di ossigeno nel sangue venoso misto.

L'equazione può essere semplificata come segue:

$$Q_s/Q_t = (1 - SaO_2) / (1 - SvO_2)$$

dove SaO_2 è la saturazione di ossigeno arteriosa e SvO_2 è la saturazione di ossigeno venosa mista.

Un aumento della *frazione inspiratoria dell'ossigeno* (FiO_2) somministrata permette di distinguere una situazione dove l'aumento della stessa non porta a un miglioramento dell'ossigenazione da un quadro di *mismatch*

Va/Q, dove un aumento della FiO₂ migliora marcatamente l'ossigenazione;

-alterata diffusione di membrana: meccanismo strettamente legato a un aumentato spessore della membrana alveolo-capillare (es. interstiziopatia polmonare), ridotto tempo di transito capillare (es. stati ipercinetici con tachicardia e aumentata gittata cardiaca, come nella sepsi ad alta gittata) o un ridotto volume ematico nei capillari polmonari;

-ipoventilazione alveolare: bassa ventilazione alveolare, con diminuito rapporto Va/Q e ridotta PaO₂. L'ipossia legata a ipoventilazione, in assenza di una sottostante patologia polmonare, è facilmente correggibile con un aumento della FiO₂ e si caratterizza per un normale gradiente alveolo-arterioso di ossigeno, caratteristica che distingue l'ipossia da ventilazione dall'ipossia secondaria da alterato rapporto Va/Q o da alterata diffusione dei gas;

-bassa pressione parziale di O₂.

L'insufficienza respiratoria ipercapnica si manifesta principalmente a seguito delle condizioni cliniche descritte:

-depressione respiratoria centrale: si associa a una riduzione del drive respiratorio ed è determinata dall'effetto di patologie che coinvolgono il sistema nervoso centrale o sostanze ad effetto centrale;

-ridotta forza muscolare: con coinvolgimento dei muscoli respiratori, secondario a patologie neuromuscolari, malnutrizione, effetto di sostanze, affaticamento muscolare cronico o deformità scheletriche;

-spazio morto patologico: in presenza di una diminuita perfusione alveolare, aumenta l'entità dello spazio morto alveolare (Va/Q >1) con conseguente accumulo di CO₂;

-*aumentata produzione di CO₂*: in conseguenza di febbre, infezioni sistemiche, ipertermia maligna.

In condizioni normali la PaCO₂ è mantenuta entro un *range* compreso tra 35 e 45 mmHg dall'omeostasi fisiologica attraverso una ventilazione alveolare proporzionale alla *produzione di CO₂ (VCO₂)*.

Con una VCO₂ stabile la PaCO₂ dipende dalla proporzione di spazio morto alveolare, diretta espressione del *tidal volume* e dalla frequenza respiratoria. Se la capacità ventilatoria di un paziente viene ad essere alterata, una diminuzione nell'eliminazione della CO₂ porta ad un aumentato livello di PaCO₂ con aumento compensatorio della ventilazione alveolare che conduce a una riduzione della PaCO₂. Tuttavia, nel lungo periodo ciò può portare ad impiego della muscolatura respiratoria accessoria fino all'esaurimento muscolare e al quadro finale di acidosi respiratoria scompensata.

1.1.3 Valutazione clinica e diagnosi

Il quadro clinico di insufficienza respiratoria richiede un'attenta valutazione analitica del grado di alterazione degli scambi gassosi, dell'ipotetica eziologia alla base e delle eventuali comorbidità del paziente.

E' indispensabile un'accurata anamnesi ed esame obiettivo alla ricerca degli eventuali elementi che possano indirizzare verso un'ipotesi diagnostica, la visione di esami di laboratorio e strumentali di primo e secondo livello (es. RX o TC torace ad alta risoluzione), l'esame ragionato dei vari indici di ossigenazione e ventilazione disponibili nella pratica clinica:

-*gradiente alveolo-arterioso di ossigeno*: si calcola sottraendo la PaO₂ alla pressione dell'ossigeno alveolare (PAO₂), calcolata secondo l'equazione alveolare dei gas:

$$PAO_2 = PiO_2 - (PaCO_2/R)$$

dove R è il quoziente respiratorio (0,8 fisiologico a riposo).

Il normale gradiente alveolo-arterioso di ossigeno varia con l'età e la frazione di ossigeno inspirata, e viene calcolato con la seguente formula:

$$P_{(A-a)}O_2 = 2,5 * 0,21 * \text{età (anni)}$$

Esso permette di differenziare l'ipossia da ipoventilazione, caratterizzata da un gradiente pressochè normale, dalle altre cause indipendenti di ipossiemia;

-respiratory index: si calcola dividendo il gradiente alveolo-arterioso di O₂ per la PaO₂, ha un *range* di normalità compreso tra 0,74 a 0,82 ed è minimamente influenzato dalla FiO₂;

-rapporto PaO₂/FiO₂ (P/F ratio): è l'indice di ossigenazione più importante e più comunemente utilizzato, fornisce una buona stima della frazione di *shunt*.

Il rapporto PaO₂/FiO₂ normale è maggiore a 400 mmHg. I valori del rapporto possono variare in funzione del paziente, delle impostazioni ventilatorie, della *pressione positiva di fine espirazione (PEEP)* e della FiO₂ somministrata, peraltro il rapporto tra PaO₂/FiO₂ e FiO₂ stessa non è direttamente proporzionale, ma viene ad essere esso stesso influenzato da altri fattori come la gittata cardiaca, la frazione di *shunt* intrapolmonare e la differenza artero-venosa di O₂.

Il rapporto PaO₂/FiO₂ viene utilizzato nella definizione di ARDS come criterio funzionale di diagnosi: una soglia <300 mmHg indica un quadro di ARDS lieve, <200 intermedio e <100 grave;

-oxigenation index: è un indice che correla il rapporto PaO₂/FiO₂ con la pressione media delle vie aeree, fornendo una stima della quantità di pressione necessaria a mantenerne un determinato valore. L'indice permette di comparare pazienti con lo stesso PaO₂/FiO₂ ma con differente supporto pressorio al ventilatore. Maggiore è il valore, peggiore è il quadro polmonare associato;

-*spazio morto*: lo spazio morto è la porzione di ventilazione minuto che non partecipa agli scambi gassosi, calcolata con la seguente formula basata sull'equazione di Bohr:

$$V_d/V_t = (P_aCO_2 - P_ECO_2) / P_aCO_2$$

dove P_ECO_2 è la pressione parziale di CO_2 nell'espriato.

Il valore normale è 0,3 e valori aumentati di spazio morto sono stati associati a un'aumentata mortalità nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta.

1.1.4 Trattamento dell'insufficienza respiratoria

La strategia terapeutica nel trattamento dell'insufficienza respiratoria deve avere come target principale la risoluzione della causa alla base.

Tuttavia, specie nel contesto critico, può rendersi immediatamente necessario un adeguato supporto all'ossigenazione per garantire la stabilità dei parametri vitali, effettuato con diverse metodiche:

-somministrazione di ossigeno supplementare mediante cosiddetti "occhialini" nasali, maschere o altro *device*, comprese le *cannule nasali ad alto flusso (HFNC)* al fine di mantenere una $SpO_2 > 90\%$;

-utilizzo di *supporti ventilatori non invasivi (CPAP, NIV)* o di ventilazione meccanica invasiva, se necessaria, previa intubazione tracheale e/o accesso tracheostomico.

Risultano spesso indispensabili nel paziente critico altri supporti terapeutici avanzati come il sostegno al circolo, la corretta gestione della terapia fluidica con un preciso bilancio idrico, il trattamento delle infezioni quando presenti o sospette e un adeguato supporto fisioterapico respiratorio, se indicato.

1.2 LA SINDROME DA DISTRESS RESPIRATORIO ACUTO (ARDS)

1.2.1 Definizione e classificazione

La *sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)* è una malattia acuta e grave del polmone, che frequentemente esita nel ricovero del malato in reparto di Terapia Intensiva, pur potendosi manifestare all'esordio in *setting* differenti come i reparti di Medicina Interna e di Chirurgia Generale.

È caratterizzata da un danno diffuso della membrana alveolo-capillare, che determina un edema polmonare non cardiogenico con iperespressione proteica ed insufficienza respiratoria acuta. L'ARDS provoca una grave ipossiemia, potenzialmente refrattaria all'ossigenoterapia a bassi flussi e una probabile evoluzione verso la necessità di ventilazione meccanica invasiva.

I primi casi clinici di ARDS furono descritti negli anni sessanta come sintomatologia data da dispnea, tachipnea, cianosi refrattaria all'ossigenoterapia associate al reperto radiografico toracico di infiltrati multipli e diffusi; i reperti autoptici rivelarono la presenza di essudato infiammatorio nei polmoni a indicare che l'ARDS consiste in un danno polmonare con le caratteristiche dello stato infiammatorio acuto [4].

Secondo la corrente definizione di Berlino, pubblicata nel 2012 su *JAMA* ad opera dell'*ARDS Definition Task Force*, l'ARDS è determinata da un tipo di danno polmonare infiammatorio acuto e diffuso, dall'aumento della permeabilità vascolare, del peso del polmone e dalla perdita di parenchima polmonare areato [5,6].

Nello stesso lavoro sono definiti quattro criteri di inclusione per la diagnosi della sindrome:

-timing: insorgenza entro una settimana da un danno clinico noto o dalla comparsa di nuovi sintomi respiratori o dal peggioramento di sintomi preesistenti;

-aspetto radiologico: opacità bilaterali multiple e confluenti alla radiografia o alla tomografia computerizzata ad alta risoluzione del torace;

-*edema*: trasudato non riconducibile a insufficienza cardiaca o a sovraccarico di fluidi;

-*ossigenazione*: in funzione del rapporto PaO_2/FiO_2 , l'ARDS viene classificata in "lieve" (tra 200 e 300 mmHg), "moderata" (tra 100 e 200 mmHg) e "severa" (se inferiore a 100 mmHg); questi valori devono essere valutati con l'utilizzo di una PEEP maggiore o uguale a 5 cmH₂O.

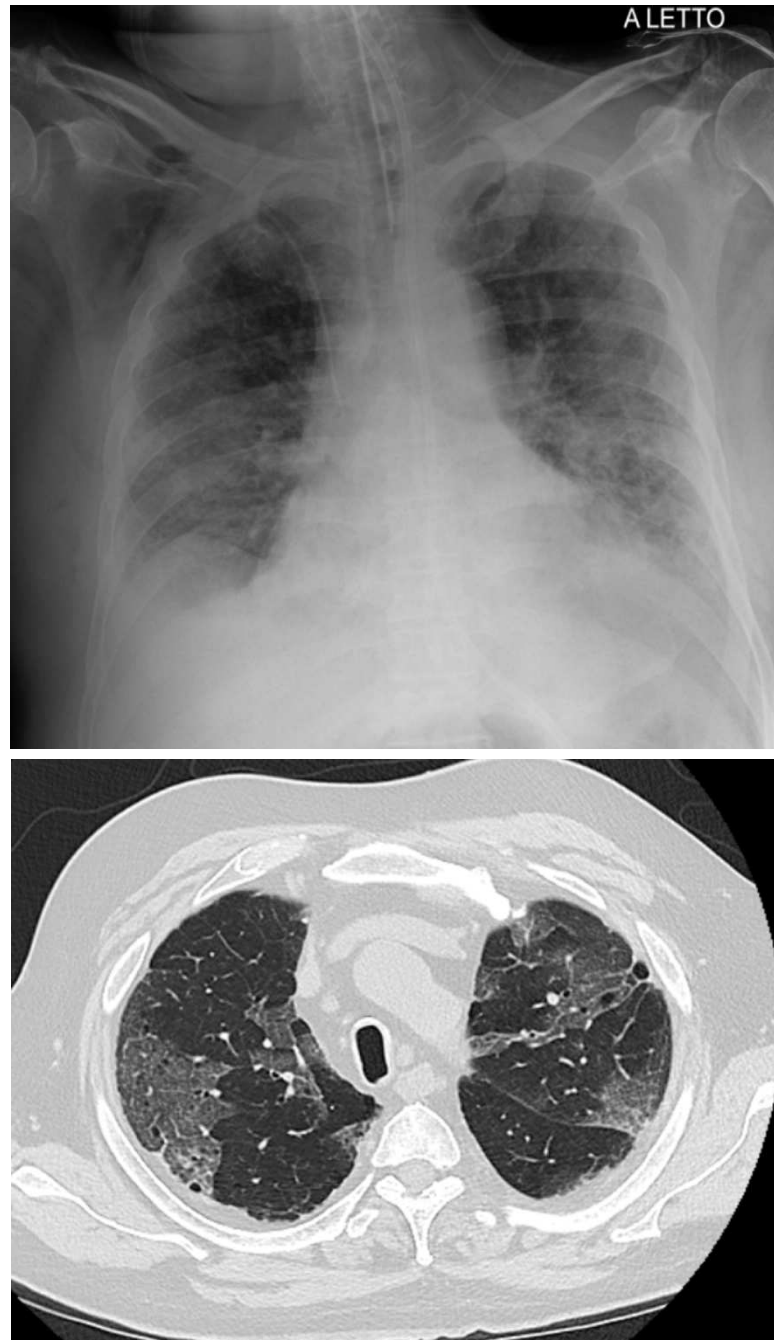


Figure 1-2. Reperto RX e TC torace di ARDS (immagini originali di pazienti inclusi nello studio dall'archivio dell'Autore)

1.2.2 Epidemiologia ed eziologia

L'ARDS è considerata a tutti gli effetti una problematica sanitaria globale, con mortalità intorno al 40% a seconda dei centri [7]. Recenti studi hanno riportato una mortalità intorno al 30% con ARDS lieve, 35% col grado moderato e 43% nello stadio severo, dati concordanti con le precedenti rilevazioni riportate nella Berlin Definition del 2012 [6,8].

L'ARDS consiste in una sindrome, ovvero un insieme di segni e sintomi su cui convergono cause differenti per condizioni patologiche e genesi, che possono originare sia localmente a livello polmonare, che distalmente a livello sistemico [9].

In considerazione di tale distinguo, si possono descrivere due forme principali di ARDS:

-ARDS primitiva: quando la causa scatenante è una malattia polmonare che determina un danno diretto al parenchima polmonare;

-ARDS secondaria: quando la causa scatenante è una malattia extrapolmonare che determina un danno polmonare indiretto, spesso mediato da citochine e da una sproporzionata risposta infiammatoria [10-11].

A mero titolo descrittivo, tra le cause di ARDS primitiva annoveriamo le polmoniti infettive, tra cui le polmoniti interstiziali storicamente definite atipiche, l'aspirazione gastrica, le contusioni polmonari da trauma, l'embolia gassosa, l'inalazione di gas tossici e le vasculiti polmonari.

Tra le cause di ARDS secondaria annoveriamo la sepsi, la pancreatite acuta, l'overdose di specifiche sostanze quali oppioidi e tiazidici, la *coagulazione intravascolare disseminata (CID)* ed il *danno polmonare acuto da trasfusione di emoderivati (TRALI)*. La distinzione in forme primitive e secondarie non è squisitamente accademica in quanto, come vedremo, la reclutabilità e ventilabilità dell'ARDS primitiva è più complessa, a parità di altri fattori, rispetto a quella del polmone affetto da ARDS secondaria.

1.2.3 Patogenesi

Elemento fisiopatologico caratterizzante dell'ARDS è il danno alla barriera alveolo-capillare che determina un aumento della sua permeabilità con l'accumulo di un liquido ricco di proteine e cellule infiammatorie nello spazio alveolare da cui derivano i prerequisiti diagnostici della sindrome ovvero:

- insufficienza respiratoria definita dalla riduzione in rapporto PaO_2/FiO_2 ;
- addensamenti multipli, bilaterali e confluenti all'*imaging* toracico;
- esclusione di eziologia cardiogena.

In particolare, il fluido presente all'interno degli alveoli è caratterizzato da un rapporto tra proteine dell'edema e proteine del plasma (*edema fluid/plasma protein ratio*) $>0,75$ laddove normalmente risulta inferiore a 0,75 nei casi di edema polmonare cardiogenico o idrostatico [12].

Le conseguenze dell'edema intralveolare ricomprendono il drastico crollo della *compliance* polmonare, addensamenti e atelettasie, con riduzione degli scambi gassosi scarsamente responsiva alla somministrazione supplementare di ossigeno. L'insufficienza respiratoria che ne deriva è peggiorata dalle coesistenti gravi alterazioni del rapporto ventilazione/perfusione, determinate da zone polmonari ad alterne aree di *shunt* con parenchima perfuso non ventilato e spazio morto con alveoli ventilati non perfusi. Peraltro il danno ai pneumociti di tipo II espone intere zone al rischio di collasso alveolare per la riduzione della produzione di surfactante [13].

Come anticipato, importanti mediatori del danno in corso di ARDS sono le citochine infiammatorie (tra cui TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8), responsabili della concentrazione locale dei neutrofili; questi a loro volta rilasciano mediatori tossici come proteasi e radicali liberi dell'ossigeno alimentando la cascata flogistica. Altri fattori come l'endotelina-1, l'angiotensina-2, l'NF-kappa B e la fosfolipasi A-2 determinano un incremento abnorme della permeabilità vascolare e un sovvertimento dell'architettura microvascolare, contribuendo

globalmente al danno tissutale protratto [14].

In considerazione di queste recenti acquisizioni fisiopatogenetiche si stanno aprendo diversi scenari terapeutici decisamente più mirati verso terapie molecolari avanzate [15-16].

Nei reperti anatomopatologici descritti, vengono evidenziate tre fasi progressive durante l'evoluzione dell'ARDS [17]:

1) *fase essudativa*: nella prima settimana in genere, periodo in cui si sviluppano danni alveolari diffusi, lesioni endoteliali, edema interstizio-alveolare, intrappolamento di cellule infiammatorie e globuli rossi negli alveoli;

2) *fase proliferativa*: tra la prima e seconda settimana in genere, periodo caratterizzato da relativo riassorbimento dell'edema, tentativo di riparazione del danno alveolare e ripristino della funzione di barriera ottenuto con la proliferazione di fibroblasti e deposizione di fibre collagene;

3) *fase fibrotica*: caratterizzata dall'infiammazione cronica, tipicamente mediata da cellule mononucleate e macrofagi, e dalla fibrosi degli alveoli, con esiti potenzialmente permanenti.

E' rilevante sottolineare che l'ARDS primitiva e secondaria presentano delle differenze non solo dal punto di vista eziologico, ma anche per quanto concerne il quadro delle lesioni polmonari, infatti l'ARDS primitiva è caratterizzata da un più pronunciato collasso alveolare, da una maggiore abbondanza di essudato fibrinoso e da un marcato edema alveolare rispetto all'ARDS secondaria, in cui si verifica un quadro istopatologico con interessamento prevalentemente interstiziale e minore danno alveolare, dato che si traduce nelle sostanziali differenze clinico-terapeutiche previamente descritte [18].

1.2.4 Trattamento

L'ARDS, quale che sia l'origine e il *setting* assistenziale di esordio, una volta instauratasi, è difficilmente gestibile con le terapie attualmente disponibili nei reparti di degenza ordinaria ed è gravata da un alto tasso di mortalità anche in quelli di Terapia Intensiva. E' fondamentale individuare precocemente i soggetti ad alto rischio di sviluppo di tale condizione o di evoluzione in ARDS di una condizione predisponente.

La ventilazione meccanica rappresenta il cardine del trattamento del paziente critico affetto da ARDS, considerato che mantiene i parametri vitali, specie quelli correlati alla saturazione ossiemoglobinica, entro un *range* di compatibilità con la vita, nonostante l'importante processo di compromissione del parenchima polmonare in corso.

Pur essendo necessaria per il mantenimento in vita del malato, la ventilazione meccanica condotta a modalità e parametri cosiddetti tradizionali, comporta il rischio di un danno parenchimale aggiuntivo a quello eziologico ed infiammatorio della ARDS.

Questo processo viene indicato con l'acronimo anglosassone di *danno polmonare indotto dalla ventilazione (VILI)* ed i meccanismi alla base sono:

-volutrauma: danno polmonare causato dalla sovradistensione alveolare conseguente all'impiego di alti volumi correnti. Tale sovradistensione porta a rottura della membrana alveolo-capillare con conseguente infiltrazione del parenchima polmonare da parte di un essudato infiammatorio che aggrava la condizione insita nella ARDS stessa. Tale effetto risulta più marcato che in altre condizioni patologiche, poiché i grandi volumi di insufflazione in corso di ventilazione meccanica convenzionale si concentrano su una porzione nettamente ridotta di polmone indenne (concetto del *baby lung*) che viene pertanto a essere sovraccaricato e stressato da un punto di vista volumetrico [19-20]. Ne deriva che, a determinare il volutrauma, non sembra essere tanto l'impiego di un alto *tidal volume* in sé, quanto il suo rapporto con il *baby lung*, ovvero minore è la reclutabilità delle aree polmonari malate, maggiore è il rischio di danno diretto da ventilazione nelle restanti

aree su cui si scarica il volume preimpostato al ventilatore;

-atelettotrauma: durante la ventilazione meccanica le piccole vie aeree tendono a collassare al termine della fase espiratoria, in particolare in condizioni come l'ARDS in cui vi è una ridotta *compliance* polmonare. Cicli ripetuti di chiusura e apertura delle vie aeree durante la ventilazione a pressione positiva possono dar luogo a tale danno [21-22]. Tuttavia questo può essere mitigato attraverso l'impiego di una PEEP minima di 5 cmH₂O, condotta a valori incrementali se necessario, mantenendo il reclutamento alveolare e delle vie aeree durante l'espirazione;

-biotrauma: la sovradistensione può provocare un danno alle membrane plasmatiche cellulari con conseguente liberazione di citochine infiammatorie responsabili non solo di ulteriore danno parenchimale polmonare ma della *sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS)* e dell'*insufficienza multiorgano (MOF)* [23-24];

-barotrauma: deriva da un eccesso di pressione applicato al parenchima polmonare, alla base di complicanze potenzialmente drammatiche della ventilazione meccanica come lo pneumotorace o lo pneumomediastino;

-tossicità da ossigeno: specie nei casi in cui sono necessarie elevate FiO₂, si configura l'elevato rischio di danno da radicali dell'ossigeno.

La ventilazione protettiva o *low tidal volume ventilation* è un regime di ventilazione meccanica che consiste nell'impostare volumi correnti ridotti di ventilazione (*tidal volume*: 6 ml/kg di peso predetto in pazienti affetti da ARDS) e si contrappone alla ventilazione convenzionale o *high tidal volume ventilation* (*tidal volume*: ≥10 ml/kg di peso predetto).

Questo *layout* ventilatorio si fonda su ormai numerose evidenze che dimostrano il potenziale effetto lesivo della ventilazione meccanica sia in pazienti che presentano già danno a livello polmonare, tra cui i pazienti con forme patologiche quali l'ARDS, sia in pazienti che all'inizio della

ventilazione meccanica non ne sono portatori, quali i candidati a chirurgia maggiore sottoposti a ventilazione meccanica invasiva per anestesia generale. Il rationale della ventilazione protettiva è dunque quello di abbattere il rischio di tutte le forme di VILI, provvedendo al mantenimento della ventilazione e quindi dell'ossigenazione in attesa della risoluzione del quadro alla base dell'ARDS [25]. E' evidenza consolidata che l'uso di ventilazioni a bassi volumi sia correlato ad una riduzione della mortalità del paziente ed a una riduzione dei giorni di ventilazione meccanica invasiva, se comparati con la ventilazione cosiddetta tradizionale [26].

A tutt'oggi la letteratura scientifica raccomanda protocolli di ventilazioni protettive che prevedono l'applicazione di bassi volumi associati a valori di PEEP modulati sulla base delle necessità cliniche del caso, secondo uno schema che può essere riassunto da:

-tidal volume ≤ 6 ml/kg di peso corporeo predetto (IBW);

-PEEP ≥ 5 cmH₂O;

-plateau pressure (P_{plat}) mantenuta < 30 cmH₂O;

-SpO₂ tra l'88% e il 95% modulando valori di PEEP e FiO₂.

Una delle conseguenze connesse all'impiego di bassi volumi è la riduzione dell'eliminazione di CO₂ attraverso la pompa polmonare, con correlato rischio di ipercapnia e acidosi respiratoria. A fronte dei benefici concessi da questa forma di impostazione ventilatoria, la presenza di ipercapnia è permessa a condizione che il pH rimanga entro valori di sicurezza (ovvero sopra la soglia comunemente riconosciuta sicura di 7,28-7,30), concetto ampiamente descritto come tecnica dell'"ipercapnia permissiva".

Un'ulteriore evoluzione nel trattamento dell'ARDS fu la teorizzazione dell'approccio *open lung*, una strategia ventilatoria che considerava l'utilizzo di valori molto spinti di PEEP, nel tentativo di migliorare e mantenere il reclutamento alveolare [27].

Attualmente, alti valori di PEEP vengono utilizzati esclusivamente nei quadri moderato-severi di ARDS, correlati a un miglioramento dell'ossigenazione

e della meccanica polmonare [28].

Una quota dei pazienti affetti da ARDS sviluppa un'ipossiemia grave refrattaria all'ossigenoterapia e alla ventilazione meccanica. Per questi pazienti sono state descritte, e sono ancora in fase di studio, diverse terapie di salvataggio.

Tra queste si ricorda l'applicazione della posizione prona, la quale può migliorare gli scambi gassosi e l'ossigenazione attraverso diversi meccanismi di ottimizzazione del rapporto ventilazione-perfusione [29-30].

Con l'aumentare della severità del quadro clinico possono rendersi necessarie strategie addizionali come la terapia steroidea ad alto dosaggio e la miorisoluzione farmacologica in pompa per la completa sincronizzazione ventilatore-paziente.

Attualmente il panorama dei trattamenti dell'ARDS consiste in un insieme di tecniche e *rescue therapy* da porre in essere sulla base dello stato di avanzamento dell'alterazione funzionale di insufficienza d'organo e del progressivo eventuale coinvolgimento di altri apparati e sistemi.

La graduale crescita in invasività delle terapie impone dalle prime fasi della sindrome il ricovero in ambito intensivo, anche solo per l'applicazione di un iniziale tentativo di ventilazione non invasiva con interfaccia dedicata in un contesto ad alta intensità di cure, per poi proseguire fino alla ventilazione meccanica invasiva protettiva a supporti pressori incrementali, associata se necessario alle terapie di salvataggio. Laddove, in casi selezionati, si identifichi la refrattarietà alle tecniche convenzionali, si può optare per la centralizzazione presso strutture di riferimento per l'intrapresa di supporti extracorporei parziali e/o totali, oggetto della trattazione a seguire [6].

Importante sottolineare come la graduale crescita in invasività delle terapie dell'insufficienza respiratoria acuta sia direttamente proporzionale al rischio di complicanze, insito nell'elevata complessità delle tecniche applicate.

Ne deriva la necessità di selezionare attentamente i malati da sottoporre a trattamenti così avanzati, sia in considerazione di un corretto rapporto rischio beneficio clinico, che in una avveduta valutazione etica di proporzionalità delle cure.

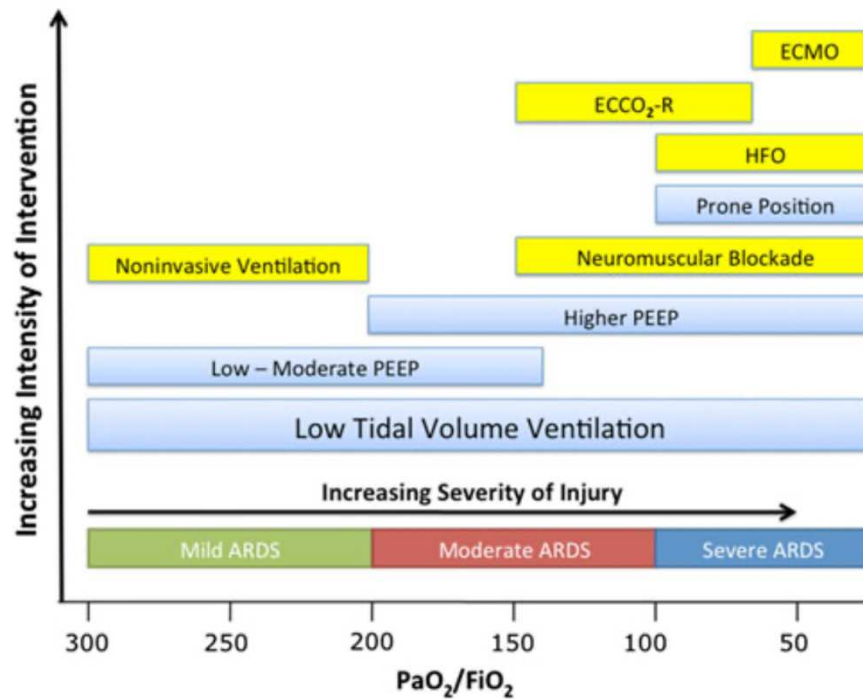


Figura 4. Intensità gradualmente crescente dei trattamenti nell'ARDS (da Ferguson, Fan, Camporota et al. *The Berlin definition of ARDS. Intensive Care Medicine* 2012)

1.2.5 Rimozione di CO₂ (ECCO₂R) ed ossigenazione a membrana (ECMO)

Nei casi più severi, complessi e refrattari di ARDS è possibile, qualora tutte le indicazioni vengano rispettate, ricorrere a metodiche invasive avanzate per il supporto degli scambi gassosi come la *decapneizzazione extracorporea (ECCO₂R)* e l'*ossigenazione extracorporea mediante membrana (ECMO)*. Entrambe sono riconosciute tecniche di *supporto vitale extracorporeo (ECLS)*.

Il circuito per il supporto extracorporeo ECCO₂R nell'ARDS si compone di due cannule (una di drenaggio e una di restituzione), di un decapneizzatore extracorporeo all'interno del quale scorre un flusso regolabile di gas, di uno scambiatore di calore e di una pompa centrifuga peristaltica o a induzione elettromagnetica. Nel caso dell'ECMO, il decapneizzatore viene ad essere sostituito con un ossigenatore.

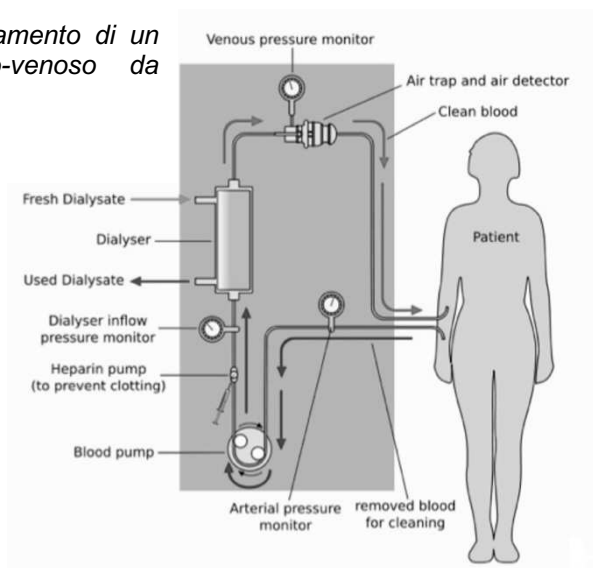
La rimozione extracorporea di CO₂ (ECCO₂R) è una forma di supporto extracorporeo che, basandosi sul maggiore coefficiente di diffusione della CO₂ nel sangue rispetto all'O₂, permette di rimuovere quota parte della CO₂

prodotta dal paziente utilizzando flussi significativamente più bassi di quelli utilizzati nell'ECMO (0,4-1 l/min vs 4-7 l/min). L'ECCO₂R ha un limitato impatto sull'ossigenazione del paziente proprio a causa dei limitati flussi utilizzati.

La configurazione dell'ECCO₂R può essere artero-venosa (senza l'utilizzo di una pompa centrifuga, con il flusso mantenuto dalla pressione arteriosa del paziente) o, più spesso, veno-venosa (con la presenza di una pompa centrifuga). Le evidenze suggeriscono come usando ECCO₂R sia possibile una strategia *very low tidal volume* (la cosiddetta *ultra lung protective ventilation*), con una riduzione della VILI che possa offrire un beneficio addizionale nell'ARDS di diversa gravità. Questi bassissimi *tidal volume* possono essere utilizzati solo in regimi ECCO₂R che, vista la possibilità di rimuovere quota parte della CO₂ prodotta dal paziente trattato, corregge l'acidosi respiratoria dovuta all'ipercapnia permissiva.

La comparazione tra regime standard di ventilazione protettiva con *ultra lung protective ventilation* (*tidal volume* 3-4 ml/kg IBW) associato ad ECCO₂R, ha evidenziato come in questa ultima strategia, risulti un significativo aumento nei giorni liberi da ventilazione [31]. Riscontrando peraltro, nei pazienti trattati con ECCO₂R e ventilazione ultraprotettiva, una significativa riduzione del livello sierico della citochina proinfiammatoria IL-6. Le analogie con le tecniche dialitiche e la potenziale combinazione tra esse e la tecnica ECCO₂R a bassi flussi hanno valso a quest'ultima la denominazione di "dialisi respiratoria".

Figura 5. Schema di funzionamento di un circuito extracorporeo veno-venoso da emodialisi renale



L'ECMO permette a seconda della configurazione utilizzata di supportare gli scambi gassosi (VV-ECMO) e/o l'emodinamica del paziente (VA-ECMO). Nel primo caso il sangue viene ad essere drenato da una cannula venosa centrale, ossigenato e nuovamente infuso attraverso un'altra cannula venosa, nel secondo caso il sangue viene sempre drenato da una cannula venosa centrale, ma dopo il passaggio nell'ossigenatore viene ad essere restituito attraverso una cannula posizionata in arteria femorale.

L'ECMO permette di agire sia sull'ossigenazione del paziente, mediante la regolazione del *flusso di sangue* che passa all'interno dell'ossigenatore extracorporeo (*blood flow*, ml/min), sia sulla rimozione della CO₂ attraverso la regolazione del *flusso di gas* all'interno dell'ossigenatore (*sweep gas*, l/min). Esso è potenzialmente in grado di rimuovere tutta la CO₂ prodotta fisiologicamente dal paziente e vicariare completamente la funzione di scambio gassoso ed ossigenazione del polmone. L'ECMO ha quindi un ruolo assolutamente decisivo nel ridurre il rischio di VILI, tuttavia a fronte di un'elevata invasività di cura.

Le linee guida dall'*Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)* indicano l'ECMO in caso di ARDS non responsiva al *management* convenzionale. La nuova definizione di Berlino indirizza i clinici verso il miglior trattamento dell'ARDS in base alla diversa gravità del quadro, consigliando il supporto extracorporeo totale nell'ARDS severa refrattaria e suggerendo come, in casi ultraselezionati, questa strategia possa passare da trattamento di scelta per l'ipossiemia refrattaria al trattamento opzionale per limitare le VILI [32].

1.3 ARDS, CUORE DESTRO E CIRCOLO POLMONARE

1.3.1 Fisiopatologia circolatoria

Nella pratica clinica è ben definito il livello di sicurezza di *plateau pressure* del paziente affetto da ARDS, resta tuttavia dubbio il livello di PEEP ottimale per ciascun caso clinico [33]. Nonostante diversi studi abbiano ampiamente indicato i benefici dell'incremento della PEEP sul reclutamento alveolare, sull'ossigenazione e sulla riduzione dei tempi di ventilazione [34-35], sono emersi da più parti gli effetti deleteri delle elevate pressioni positive respiratorie sulla funzione sistolica ventricolare destra e sull'emodinamica in generale [36-37]. Inoltre, l'acidosi respiratoria resta un frequente riscontro nei pazienti ventilati per ARDS severa in corso di reclutamento polmonare, a causa delle note tecniche di ventilazione protettiva a bassi volumi correnti associate ad elevati livelli di PEEP. Studi sperimentali hanno mostrato come l'ipercapnia possa ridurre la funzionalità ventricolare, nonostante la vasodilatazione periferica possa globalmente condurre alla registrazione di un isolato incremento dell'indice cardiaco [38-40]. La spiegazione della perdita di performance del cuore destro è stata attribuita ad una vasocostrizione ipercapnica del circolo polmonare e conseguente sovraccarico sistolico del ventricolo destro [39]. Pertanto, le conseguenze di una ventilazione eccessivamente protettiva, se non associata a tecniche extracorporee di sottrazione della CO₂, potrebbero esitare in importanti alterazioni della funzione del cuore destro e/o della circolazione polmonare in corso di ARDS moderato-severa. Diversi autorevoli lavori confermano che incrementi di PEEP a *plateau pressure* costanti, ottenute riducendo i corrispettivi *tidal volume* al ventilatore, pur conducendo ad un reclutamento del parenchima polmonare, hanno esitato in acidosi ipercapnica acuta tale da compromettere il circolo per ridotta funzione destra e perdita in indice cardiaco. Talvolta l'alterazione ha imposto il graduale adattamento dei parametri ventilatori entro dei limiti tali da evitare ipercapnie troppo marcate [41], sacrificando il reclutamento alveolare. D'altronde, la nota efficacia in modelli porcini dell'associazione tra ventilazione ultraprotettiva e tecniche di estrazione extracorporea della CO₂ nel proteggere il parenchima

polmonare, correggendo l'acidosi ipercapnica e le alterazioni da essa derivate su ventricolo destro e circolo polmonare [42], è stata confermata clinicamente solo in casistiche numericamente ridotte e tecnicamente limitate all'utilizzo di flussi alti o intermedi [43-44].

1.3.2 Tecniche e parametri ecografici di interesse

L'ecografia è una tecnica priva di radiazioni ionizzanti, che utilizza gli ultrasuoni, altamente riproducibile ed applicabile *bedside*, sempre più diffusa in area critica per ottenere immagini di cuore, valvole cardiache e grandi vasi. Permette di valutare spessore di pareti, volumi cavitari e cinetica, fornendo informazioni su funzionalità contrattile, alterazioni ischemiche e infartuali. Può fornire misurazioni della funzione sistolica, rilasciamento diastolico, rilevazione di alterazioni tipiche di cardiomiopatia, scompenso cardiaco e pericardite. Utile anche per studiare la tenuta ed il funzionamento delle valvole cardiache, individuare la presenza di trombi intracavitari, fornisce una soddisfacente stima della pressione arteriosa sistemica, polmonare e della pressione venosa centrale definendo lo stato di riempimento volemico.

L'ecocardiografia transtoracica è quella più utilizzata, per l'assoluta assenza di invasività e per la facile riproducibilità. Le finestre principali sono quelle parasternali sinistra e destra, l'apicale, la sottoxifoidea e la soprasternale per la valvola aortica, l'efflusso e il tratto discendente. L'immagine tomografica restituita può essere bi o tridimensionale seppure, in area critica, la bidimensionalità è molto più diffusa. Lo studio, anche in emergenza, può fornire preziose informazioni su anatomia, dimensioni, funzionalità, cinetica delle camere, delle valvole e misurazioni delle pressioni intracavitari.

La facilità di apprendimento ed esecuzione associata alla praticabilità *bedside* ha inciso notevolmente sulla diffusione della tecnica in Area Critica ed in Rianimazione, dove attualmente il personale utilizza l'ecografo come

strumento fondamentale della diagnostica istantanea e della *target therapy*. Esistono numerosi protocolli emodinamici in cui la gestione precoce del malato critico, specie in riferimento a terapie fluidiche, indicazione all'uso di amine e scelta dell'amina di riferimento, viene guidato da rilevazioni e parametri ecografici rapidamente acquisiti in fase iperacuta.

A maggior beneficio dell'accuratezza assistenziale, in Area Critica dove è sempre più frequente il ricorso a dispositivi di studio della gittata cardiaca e dei parametri da essa derivata, l'utilizzo associato dell'ecocardiografia ha costituito premessa fondamentale alla nascita di una vera e propria disciplina: l'ecoemodinamica.

L'ecocardiografia transesofagea si avvale di un trasduttore presente sulla estremità di un endoscopio condotto in esofago e stomaco permettendo la visualizzazione del cuore. Essa è una tecnica mininvasiva molto accurata nel valutare condizioni patologiche nei casi tecnicamente difficili per motivi anatomici (obesità, malformazioni) o fisiopatologici (broncopneumopatia ostruttiva ecc.). Consente con precisione di visualizzare alterazioni morfologiche anche di piccole dimensioni, specie vegetazioni valvolari o difetti di continuità, nonché lo studio delle pareti posteriori del cuore in stretto rapporto proprio con la cavità esofagea. Inoltre tale approccio può fornire immagini peculiari dell'aorta ascendente, nonché di strutture patologiche quali trombi, vegetazioni e di valvole artificiali [45-46]. Vengono descritte di seguito le misurazioni ecografiche praticabili al letto del paziente critico e di maggiore interesse per la definizione della performance del ventricolo destro, del sovraccarico dello stesso e della pressione polmonare, con particolare riferimento ai quadri di insufficienza respiratoria acuta da ARDS moderato-severa, oggetto di indicazione al trattamento di supporto respiratorio parziale [41]:

-RSV (*right ventricle stroke volume*): lo *stroke volume* del ventricolo destro è dato dal prodotto dell'*integrale velocità-tempo (VTI)* per l'area dell'arteria polmonare. L'indice cardiaco è calcolato moltiplicando per la frequenza cardiaca e normalizzando per la *superficie corporea (BSA)* [47]. La velocità di flusso si misura in parasternale asse corto applicando *PW*

Doppler all'orifizio della valvola polmonare (ovvero al termine del tratto di efflusso) in sistole (tra onda R e fine onda T all'ECG). Ridisegnando il contorno dell'onda, la macchina calcola il VTI automaticamente. Per il calcolo dell'area valvolare si acquisisce la misurazione del diametro del vaso (tra anulus e biforcazione) in parasternale asse corto durante la sistole:

$$\text{area valvola} = \pi * r^2 = \pi * d^2 / 4$$

$$\text{da cui } RSV = \text{area} * VTI$$

$$CI = RSV * FC / BSA$$

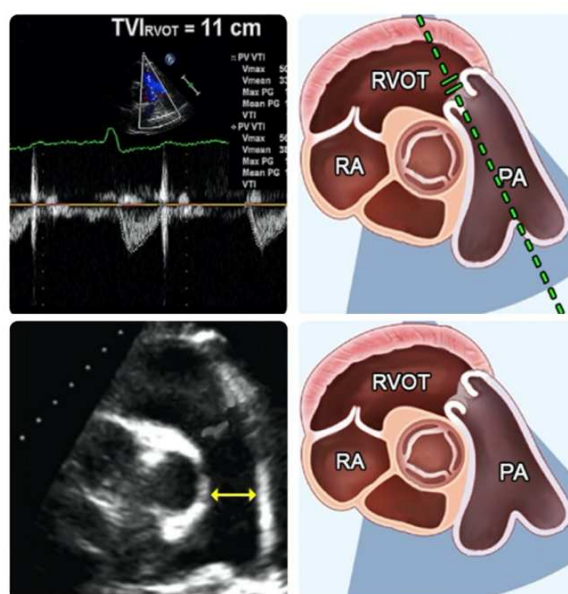


Figura 6. Tecnica di acquisizione del RSV

-PAPs (pulmonary artery systolic pressure): sfruttando la *velocità del rigurgito tricuspide*, il cosiddetto TV_{jet} , è possibile calcolare il valore della pressione polmonare sistolica, dall'equazione di Bernoulli, stimando la *pressione atriale destra (RAP)*:

$$PAPs = 4*(TV_{jet})^2 + RAP$$

laddove RAP è ottenuta dalla misurazione statica e dinamica del diametro della vena cava inferiore [48]. Il TV_{jet} deve essere “interrogato” tramite le due finestre apicale e parasternale, curando l’angolazione della sonda in modo che l’asse del jet sia parallelo al fascio ultrasonoro, applicando *CW Doppler* all’orifizio della valvola tricuspide in sistole (tra onda R e fine onda T all’ECG).

Tabella 2. Stima della pressione atriale destra

Diametro vena cava inferiore	Variazione del diametro con l’ispirazione	Stima della PAD (mmHg)
Piccola (< 1.5 cm)	Collasso	0-5
Normale (1.5-2.5 cm)	Riduzione > 50%	5-10
Dilatata (> 2.5 cm)	Riduzione < 50%	10-15
Dilatata + vene epatiche dilatate	Nessun cambiamento	> 20

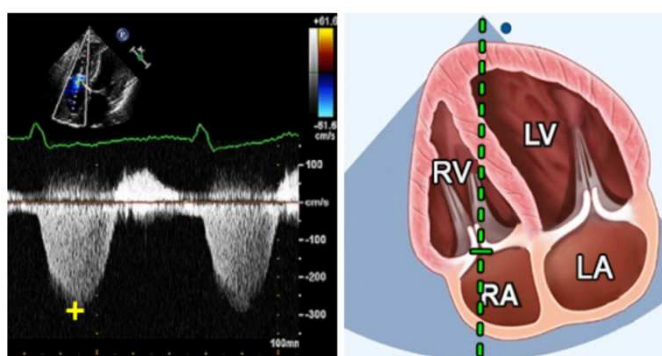


Figura 7. Tecnica di acquisizione del TV_{jet}

-ESEI (end-systolic eccentricity index): l’indice di eccentricità sistolica del ventricolo sinistro si misura in parasternale asse corto medioventricolare (dove si visualizzano i muscoli papillari). Al termine della sistole (poco prima

dell'onda T all'ECG) si misura il rapporto tra la sua ortogonale (D2) e la linea bisettrice dei muscoli papillari (D1) secondo la seguente formula:

$$ESEI = D2/D1$$

Il valore normale è 1, quando >1 si parla di discinesia settale, risultanza di improvviso incremento del postcarico destro [49].

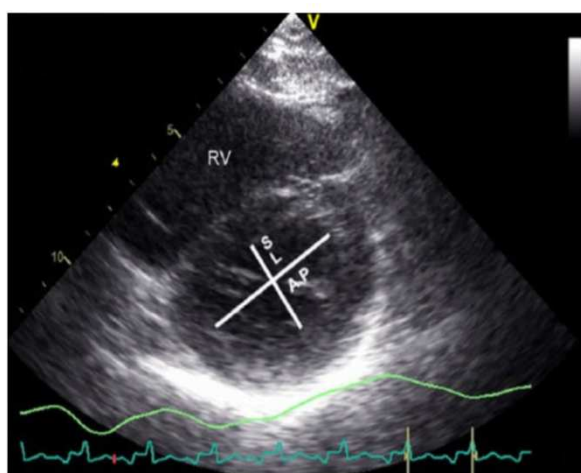


Figura 8. Tecnica di acquisizione dell'ESEI

-EDRV/LV (end-diastolic ventricle ratio): la dilatazione anatomico-ecografica è espressione del sovraccarico diastolico del ventricolo destro. Questo è ben evidenziabile col calcolo dei rapporti delle aree dei due ventricoli a fine diastole (onda R all'ECG), dati dalla formula:

$$EDRVA/EDLVA$$

dove le relative aree si acquisiscono ricalcando i rispettivi margini ventricolari, ovvero l'endocardio, in apicale 4 camere. L'intervallo di normalità del rapporto è inteso tra 0,35-0,6 mentre la dilatazione moderata tra 0,6-0,9 e la dilatazione severa ≥ 1 [46].



Figura 9. Tecnica di acquisizione del EDV ratio

-TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion): corrisponde alla valutazione del movimento del piano valvolare tricuspide durante la contrazione sistolica del ventricolo destro. Permette quindi di misurare l'accorciamento longitudinale del ventricolo destro in base ai millimetri di distanza che compie la valvola tricuspide verso l'apice del ventricolo dalla fine della diastole alla fine della sistole. E' espressione della funzione sistolica del ventricolo destro [44]. La finestra da utilizzare è in apicale 4 camere. Si ottiene posizionando il cursore *M-mode* in modo che intersechi lateralmente l'anulus della tricuspide. Sul tracciato *M-mode* si misura la distanza verticale tra la posizione dell'anulus in telediastole e quella in telesistole. Il valore normale è >15 mm.

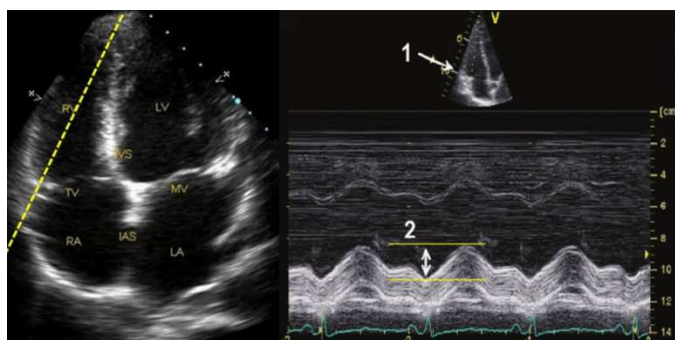


Figura 10. Tecnica di acquisizione della TAPSE

1.4 SUPPORTO RESPIRATORIO EXTRACORPOREO

1.4.1 Dall'ECMO alle tecniche a bassi flussi

L'utilizzo dei supporti respiratori extracorporei associati alle modalità di ventilazione meccanica non convenzionali originano fin dai primi utilizzi dell'ECMO negli anni Settanta [50-53].

Il concetto di adoperare le membrane artificiali per gli scambi gassosi, permeato dalla circolazione extracorporea cardiocirurgica, venne dall'intuizione di Kolobow e Gattinoni per ridurre la ventilazione meccanica nei casi di grave insufficienza respiratoria con lo scopo di mettere a riposo il polmone malato [54].

Successivamente l'evoluzione tecnologica e lo sviluppo di metodiche più avanzate hanno generato la disponibilità di trattamenti nuovi, sempre più sicuri e sempre meno invasivi.

Negli anni pionieristici le complicanze emorragiche raffreddarono gli entusiasmi relegando per lo più queste tecniche a vere e proprie *rescue therapy* per i casi refrattari di ARDS [55]. L'interesse è ripreso recentemente, per l'evidenza della protezione data dalla ventilazione a bassi volumi, per l'emergere di tecniche sempre meno invasive a ridotte complicanze e con l'avvento della grande pandemia da SARS-COV2. In un prossimo futuro, il trattamento dell'ARDS vedrà lo sviluppo di nuove tecnologie capaci di rimuovere selettivamente una quota di CO₂ fino al 100%. Questo supporto potrebbe permettere la progressiva riduzione della ventilazione meccanica invasiva a vantaggio di tecniche non invasive associate come CPAP e NIV, evitando così la necessità di intubazione, minimizzando l'uso di sedativi, riducendo l'incidenza di polmonite indotta dalla ventilazione aggressiva e soprattutto prevenendo la VILI [56].

Nel 1953 si giunse per la prima volta all'uso della macchina cuore-polmone in un intervento a cuore aperto su una paziente affetta da un difetto interatriale, tecnica mantenuta con successo per la breve durata dell'intervento [57]. Negli stessi anni si propose l'ipotesi di supporto extracorporeo respiratorio, tuttavia ancora proibitivo per l'epoca.

Le principali complicanze erano legate alla denaturazione dell'emoglobina

causata dalla tensione superficiale del sangue al passaggio nel circuito [58]. Nel tentativo di ovviare al problema e tenere la superficie del sangue a diretto contatto con il gas, fu sviluppato per la prima volta un ossigenatore con membrana idrofila molto sottile interposta tra gas e sangue e, con tale tecnica, si eliminò la tensione superficiale ematica, riducendo lo scambio gassoso ma richiedendo tuttavia un incremento di superficie e tempo di esposizione maggiore.

La protezione data dall'interposizione di una membrana di teflon migliorò la sopravvivenza negli animali trattati [58]. Di qui la ricerca di nuovi materiali, circuiti e membrane di scambio biocompatibili fino ai giorni nostri [59].

Nel 1972 Hill utilizzò per la prima volta con successo in un politrauma un supporto respiratorio extracorporeo del tipo Bramson [60], mantenuto per 72 ore in supporto parziale con accesso artero-venoso [50]. Il primo studio randomizzato controllato in materia fu di Zapol nel 1975. Il rationale all'uso di questa tecnica era legato alla correzione dell'ipossia e dell'ipercapnia, con basse pressioni ventilatorie e inspiratorie di O₂ in modo da consentire al polmone malato il tempo sufficiente per guarire spontaneamente, proprio nel rationale, ancora attuale, della *bridge therapy*.

Nello studio furono arruolati 90 pazienti provenienti da nove centri. Il gruppo trattamento presentò una sopravvivenza discreta, associata a una significativa correzione dell'ipossia e ipercapnia e spinse a migliorare la tecnologia prima di riproporre l'ECMO nell'insufficienza respiratoria acuta [51].

Il progetto di supportare parzialmente la ventilazione s'inquadrava perfettamente con i principi più attuali della protezione polmonare, limitando lo stress meccanico a pochi atti ventilatori con bassi volumi correnti e basse pressioni inspiratorie di picco. Proprio Gattinoni e collaboratori, descrivendo metodiche protettive associate a supporti strumentali extracorporei, proposero un modello continuo d'assistenza d'organo valutando gli aspetti tecnologici (tipo di pompa, caratteristiche del filtro, tipo e misura del catetere), clinici (tipo di incannulamento chirurgico) e di performance fisiologica (quantità di O₂ trasferito e/o CO₂ rimossa dal paziente) [53].

Attualmente l'uso delle moderne tecniche di decapneizzazione a bassi flussi coniuga i benefici della facilitazione di una ventilazione a bassi volumi alla semplicità d'uso e alla sicurezza dei comuni apparecchi da dialisi.

1.4.2 Supporto extracorporeo ECCO₂R stand alone

La tecnica di supporto extracorporeo respiratorio parziale fa parte di un più vasto panorama di trattamenti, caratterizzato dall'uso di dispositivi di supporto extracorporeo ECCO₂R, prevalentemente veno-venosi, con flussi di sangue tra 300 e 1000 ml/min, garantiti dall'utilizzo di una pompa *roller*. L'ECCO₂R è una tecnica di circolazione extracorporea che utilizza flussi ematici più bassi dell'ECMO e permette la rimozione parziale di anidride carbonica.

Queste tecniche consentono di ventilare i polmoni del paziente in modalità ultraprotettiva e, utilizzando cannule coassiali più piccole (13-14 Fr) con flussi di sangue più bassi (350-450 ml/min), di ridurre il volume corrente spingendoci ad una ventilazione prossima a 4 ml/kg IBW, senza tuttavia permettere una effettiva riduzione della frequenza respiratoria, ma garantendo la riduzione delle pressioni e dello stress polmonare.

I progressi nella tecnologia dell'assistenza extracorporea, quali l'uso routinario dell'accesso veno-venoso, la riduzione dell'anticoagulazione e l'utilizzo di nuove tipologie estremamente performanti di decapneizzatori, hanno determinato un nuovo interesse per queste metodiche. Dati recenti suggeriscono che, in centri di riferimento, l'impiego di queste tecniche di assistenza respiratoria basate sulla circolazione extracorporea sono in grado di assicurare adeguati scambi gassosi nei casi più severi di ARDS, permettendo di proteggere efficacemente i polmoni dalle lesioni associate alla ventilazione meccanica e migliorando la sopravvivenza di questi pazienti [61-62]. Da considerare tuttavia che queste metodiche restano invasive, costose e non prive di complicanze, in particolare emorragiche ed infettive ed il loro impiego va riservato a casi selezionati di pazienti con ARDS e ipossiemia moderato-severa, non responsivi ai trattamenti di

ventilazione meccanica convenzionale e ad altre tecniche di miglioramento dell'ossigenazione, come la pronazione o l'ossido nitrico inalatorio applicate in centri di consolidata esperienza.

La tecnica ECCO₂R a bassi flussi isolata da altre terapie sostitutive, cosiddetta *stand alone*, è di norma caratterizzata da uno schema preciso:

- sistema di *bypass* veno-venoso;
- flusso sangue extracorporeo di 0,3-0,5 l/min;
- unico catetere coassiale 13-14 Fr (in tutto simile a quelli da emodialisi);
- dosaggi minimi di eparina sodica;
- bassi volumi di *priming* [63-65].

Il sangue prelevato mediante catetere di tipo coassiale da vena femorale procede verso la decapneizzazione, prodotta da un filtro a fibre cave composto da materiale sinteticamente avanzato ad elevata superficie di scambio, attraversato da un flusso di ossigeno di 8-10 l/min, mediante una circolazione garantita da una pompa *roller* capace di sviluppare un flusso fino a 500 ml/min. Questa tecnica è in grado di ridurre la PaCO₂ di almeno il 25% con una estrazione pari a oltre 60-80 ml/min, consentendo nell'ARDS moderato-severa l'uso di una strategia di ventilazione protettiva con bassissimi volumi correnti (4 ml/kg IBW) per la prevenzione della conseguente acidosi respiratoria [55-56].

1.4.3 Crosstalk rene-polmone e tecniche combinate

Il concetto di *organ crosstalk* descrive un complicato sistema di interrelazioni tra organi e apparati diversi e distanti, risultanza dell'evoluzione filogenetica e funzionale al mantenimento dell'omeostasi corporea. Ne deriva tuttavia che condizioni patologiche di un organo o di un apparato possano perpetrare un danno a carico degli altri organi, anche a distanza, mediante meccanismi emodinamici, citochinici ed ormonali.

Di questo sistema, è ben nota l'interazione tra rene e polmone alla base della patogenesi del danno renale acuto associato al corrispettivo polmonare.

La prima descrizione di danno polmonare correlato a un'alterata funzionalità renale risale al 1950, quando Bass e Singer riportarono il caso di pazienti affetti da insufficienza renale acuta con quadro radiologico del torace deponente per un'aumentata permeabilità capillare e congestione vascolare [67], il cosiddetto "polmone uremico".

Nonostante i notevoli progressi delle terapie sostitutive dialitiche, l'insufficienza renale acuta resta una problematica clinica ad alto tasso di mortalità, e associata a insufficienza respiratoria acuta in condizioni critiche raggiunge una mortalità di oltre l'80% in Terapia Intensiva.

Numerose evidenze suggeriscono come lo scompenso legato all'interazione tra danno polmonare e danno renale (*crosstalk* rene-polmone) possa essere almeno in parte dovuto a una perdita dell'equilibrio tra mediatori di infiammazione acuta in corso di sepsi, shock o trauma grave.

Il *crosstalk* rene-polmone è l'esempio più importante di come nei pazienti critici il deterioramento possa evolvere fino alla MOF e di come il rene abbia un ruolo centrale nel suo sviluppo [68].

L'impatto dell'insufficienza respiratoria acuta sul sistema renale può essere sommariamente riassunto in tre aspetti principali:

-variazioni emodinamiche legate alla ventilazione meccanica: gravi quadri di insufficienza respiratoria acuta richiedono supporti ventilatori caratterizzati dalla somministrazione di alti valori di pressione positiva e di volume. Numerosi studi hanno dimostrato come la ventilazione a pressione positiva possa andare a influenzare l'emodinamica del paziente critico con una riduzione del ritorno venoso e della gittata cardiaca, alterandone la perfusione renale e la velocità di filtrazione glomerulare [69-71]. E' stato inoltre descritto un effetto sull'attivazione del sistema simpatico e sul sistema renina-angiotensina da parte della ventilazione a pressione positiva, con soppressione della sintesi di peptide natriuretico atriale;

-alterati scambi gassosi: numerosi meccanismi sono coinvolti nella relazione tra ipossia e funzionalità renale, come la riduzione della PaO₂ e l'aumento di frequenza respiratoria che determina un'aumentata escrezione renale di bicarbonati [71]. L'ipossiemia peraltro si accompagna a tutta una serie di effetti a livello umorale, con diminuita attività del sistema renina-angiotensina, del peptide natriuretico atriale e dell'endotelina. Infine sia l'ipossiemia che l'aumento dei livelli di PaCO₂ sono risultati correlati con un aumento delle resistenze renali [72];

-risposta infiammatoria: sia il biotrauma che la risposta infiammatoria sistemica sono stati studiati nella genesi del danno d'organo a distanza nei pazienti critici, mostrando come l'alterazione acuta polmonare e la flogosi sistemica possano costituire un innesco per il danno a distanza attraverso un'attivazione non controllata del sistema infiammatorio e della risposta immune. Le evidenze acquisite finora dimostrano la centralità dell'attività delle citochine proinfiammatorie e, in particolare, del Fas-Ligando nello sviluppo del danno d'organo e nell'apoptosi cellulare a livello renale [73].

D'altro canto il danno renale acuto agisce sul polmone mediante numerosi meccanismi patogenetici:

-effetti sul circolo capillare polmonare: studi su modello animale hanno mostrato come il danno renale acuto da ischemia e ri-perfusione si associ a un aumento della permeabilità vascolare polmonare, del sovraccarico polmonare e della concentrazione di proteine nel lavaggio bronco-alveolare. Gli effetti del danno renale acuto si ripercuotono a livello microscopico sul tessuto polmonare, con la *down regulation* dei trasportatori epiteliali di sodio e acqua di membrana fino a ridurre la *clearance* dei fluidi alveolari;

-risposta infiammatoria e immunitaria sistemica: il danno renale acuto si accompagna all'attivazione massiva di tutta una serie di mediatori dell'infiammazione e della risposta immunitaria [74-75]. Citochine e

chemochine ricoprono un ruolo prioritario nella genesi del danno da MOF [76];

-stress ossidativo: l'induzione di stress ossidativo è un aspetto fondamentale del danno polmonare a partenza renale, con aumento della permeabilità vascolare polmonare e infiltrazione cellulare infiammatoria degli alveoli e dell'interstizio. Il danno renale acuto promuove peraltro la sintesi di ossido nitrico e l'attività degli enzimi chiave per il controllo dello stress ossidativo, con un ulteriore peggioramento delle disfunzioni di altri organi e apparati;

-apoptosi: analisi genomiche mostrano l'attivazione di un trascrittoma proapoptotico polmonare durante il danno renale acuto ischemico [77];

-leucociti: i leucociti svolgono un ruolo fondamentale nella patogenesi dell'ARDS. E recenti studi ne hanno dimostrato un'aumentata produzione nei nefropatici, con conseguente rischio di danno a distanza secondario all'innescamento di una risposta infiammatoria sistemica. La conformazione vascolare del polmone lo rende soggetto alla concentrazione di cellule infiammatorie presenti nel circolo ematico per sequestro parenchimale [78-80]. Evidente come un'aumentata produzione sistemica di leucociti possa essere un fattore chiave nello sviluppo di danno polmonare ARDS indotto in corso di danno renale acuto.

In sintesi i dati attualmente disponibili suggeriscono la possibilità che si instauri un circolo vizioso in grado di promuovere e accentuare il danno d'organo sia a livello polmonare che a livello renale e viceversa, ancor prima dell'evoluzione a livello cardiaco, epatico e cerebrale tipica della MOF.

Su queste importanti premesse, sono state sviluppate e prodotte piattaforme combinate di trattamento, comprensive di supporto respiratorio parziale a bassi flussi tipo ECCO₂R e della più tipica forma di terapia renale in area critica, la *terapia sostitutiva renale continua (CRRT)*.

Negli apparecchi con trattamento combinato ECCO₂R+CRRT, il flusso

ematico, garantito da una pompa peristaltica a partenza dal catetere coassiale di diametro compatibile con la decapneizzazione, è inviato all'emofiltro di derivazione dialitica da cui l'acqua plasmatica, separata secondo percentuali predeterminate, è fatta ricircolare tramite una pompa peristaltica a monte della membrana polmonare stessa. I due filtri, renale e respiratorio, sono disposti in serie, con sequenze differenti in base alla macchina. Il flusso della pompa sangue viene impostato in funzione della decapneizzazione, l'anticoagulazione è sistemica, ottenuta mediante infusione continua di eparina sodica. La combinazione dei trattamenti consente, nel rationale del *supporto extracorporeo d'organo multiplo (ECOS)*, di coniugare l'ultraprotezione permessa dalla rimozione della CO₂ alla tecnica dialitica imposta dall'insufficienza d'organo occorsa nel malato critico. Risultati promettenti in tal senso sono emersi negli ultimi anni nei pazienti ventilati meccanicamente e sottoposti a queste tecniche in corso di ARDS moderato-severa da polmonite interstiziale SARS-COV2 relata o da altre cause [81].

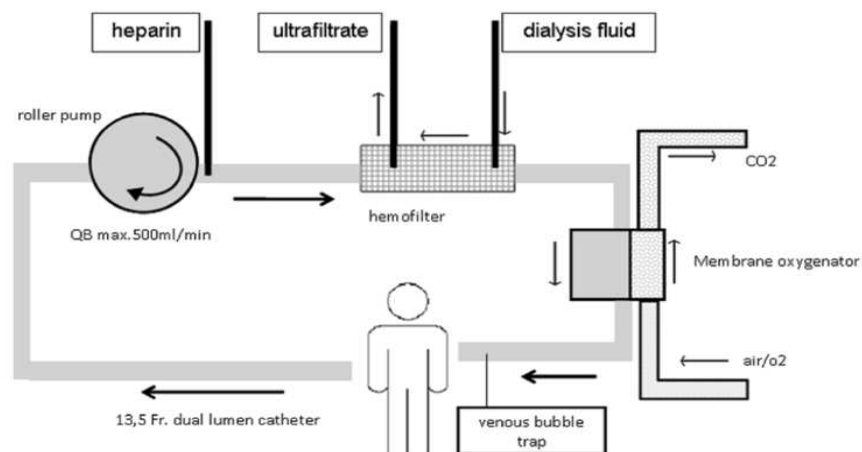


Figura 11. Schema di funzionamento di un circuito extracorporeo veno-veno combinato ECCO₂R + CRRT

2. SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo del lavoro, condotto nell'ambito della filiera di ricerca sulla ventilazione ultraprotettiva in corso di ARDS e risposta infiammatoria sistemica dei pazienti con danno polmonare acuto, è studiare l'impatto dello squilibrio acido-base e dell'impegno polmonare sul cuore destro e sul piccolo circolo, nonché gli effetti dei correttivi apportati in tal senso dall'uso delle moderne tecniche di sottrazione artificiale della CO₂ con circolazione extracorporea a bassi flussi.

Gli effetti deleteri dell'acidemia sull'apparato cardiovascolare in termini di riduzione della performance ventricolare [82], come quelli dell'acidosi scompensata, dell'ipercapnia e dell'ipossiemia sulla vasocostrizione del circolo polmonare sono ben noti, tanto da essere stati posti in relazione da molti Autori con l'incremento della mortalità da complicanze cardiovascolari in corso di ARDS [41,83].

Studi sulla circolazione destra e polmonare nell'insufficienza respiratoria acuta hanno confermato i benefici della rimozione extracorporea isolata di CO₂ [42], seppure condotti in modelli animali con l'uso di misurazioni intracavitarie invasive e tecniche di rimozione a flussi intermedi. Altre evidenze in materia sono emerse da casistiche estremamente limitate e miste, comprensive di tecniche ECMO, dunque a invasività decisamente più impattante rispetto all'oggetto di questo studio [44,84].

In sintesi il progetto si propone di indagare le alterazioni respiratorie, dell'equilibrio acido-base e dell'impegno polmonare durante il trattamento dell'ARDS moderato-severa, porre eventualmente in relazione le stesse con le alterazioni del cuore destro e/o della circolazione polmonare.

In particolare definire se la rimozione di CO₂ condotta con tecniche a bassi flussi possa incidere nel miglioramento dei parametri emodinamici del cuore destro con specifico riferimento alla funzione del ventricolo, alla pressione arteriosa polmonare, agli indici di postcarico e sovraccarico delle cavità in corso di ventilazione meccanica a pressioni positive, misurando la correlazione tra variabili per stabilire le dinamiche di interazione cuore-

polmone in un contesto estremamente complesso come l'ARDS in corso di trattamento multimodale comprensivo di tecniche di sostituzione extracorporea parziale anche combinate a dialitiche continue, come previsto dai sempre più emergenti supporti ECOS.

3. MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto sull'analisi prospettica della casistica di pazienti della Terapia Intensiva dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari sottoposti a rimozione extracorporea della CO₂ a bassi flussi per acidemia ipercapnica refrattaria con o senza necessità di terapia renale sostitutiva continua per insufficienza renale acuta severa (cosiddetto approccio combinato CRRT+ECCO₂R), parte del quadro di disfunzione multiorgano, effetto del già descritto *crosstalk* rene polmone.

Il progetto di ricerca è stato ricompreso nell'approvazione del Comitato Etico Locale (ASL 1 Sassari - Prot. 2440/CE), tutte le procedure sono state attuate in ottemperanza alle principali Linee Guida ed alla normativa sul consenso informato (anche del paziente momentaneamente non capace). I criteri di inclusione erano costituiti dall'ARDS moderato-severa (definita come rapporto PaO₂/FiO₂ <150 mmHg secondo i criteri di Berlino) e la acidosi ipercapnica refrattaria alla massimizzazione dei supporti ventilatori; i criteri di esclusione erano costituiti da broncopneumopatia cronica ostruttiva grave, tromboembolismo polmonare, ipossiemia gravissima (rapporto PaO₂/FiO₂ <50 mmHg), instabilità emodinamica (dosaggio di noradrenalina >0,8 mcg/kg/min o incremento >0,1 mcg/kg/min o necessità di *fluid challenge* nelle precedenti 2 ore).

I pazienti erano ricoverati in setting di alta intensità, ventilazione meccanica invasiva con modalità volumetrica controllata, sotto monitoraggio multiparametrico respiratorio e cruento di circolo, quest'ultimo mantenuto stabile su un target di pressione arteriosa media di almeno 65 mmHg ottenuto, se necessario, con dosaggio aminico incrementale endovenoso in parallelo a espansione volemica con boli di cristalloidi. E' stata registrata la temperatura corporea e misurata la diuresi oraria dall'*outflow* del catetere vescicale. Sono stati eseguiti controlli EGA seriati degli scambi gassosi a cadenza di almeno 6 ore. Oltre al cateterismo venoso centrale di routine, questi pazienti erano tutti portatori di catetere venoso da emodialisi di 13 o 14 Fr e 25 cm (Gamcath®; Gambro-Baxter), posizionato sotto guida

ecografica con accesso preferibilmente femorale destro, approccio *short axis/out of plane*.

La raccolta dati prevedeva la registrazione dei parametri antropometrici, delle specifiche anamnestiche e comorbilità, di tutte le variazioni delle impostazioni al ventilatore e all'apparecchio di depurazione extracorporea, con decorso degli indicatori clinici di sensorio, respirazione, emodinamica e laboratorio rilevati in baseline, dopo 2 ore dall'inizio del trattamento (start), dopo 2 ore dal termine del trattamento (stop). Come punteggio di comorbilità è stato utilizzato il *Charlson score* [85] e come punteggio di danno sequenziale d'organo il *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score* [3].

Lo schema di depurazione extracorporea prevedeva l'utilizzo del filtro di decapneizzazione in emoperfusione (*stand alone*) oppure in serie a filtro e circuito di sostituzione renale (CRRT+ECCO₂R). In considerazione della disponibilità in fornitura del periodo di trattamento, sono stati utilizzati filtri per rimozione CO₂ di polimetilpentene a fibre cave e superficie di scambio di 1,6 m² (EuroSET®; BBraun), integrati nella piattaforma OMNI® BBraun, filtri per rimozione CO₂ di polimetilpentene a fibre cave e superficie di scambio di 0,32 m² (Prismalung®; Gambro-Baxter), integrati nella piattaforma Prismaflex® Gambro-Baxter, filtri per rimozione CO₂ di polimetilpentene a fibre cave e superficie di scambio di 0,8 m² (Prismalung+®; Gambro-Baxter), integrati nella piattaforma PrisMax® Gambro-Baxter. Tutti i sistemi OMNI®, Prismaflex® e PrisMax® permettono il monitoraggio in tempo reale delle pressioni di linea venosa, arteriosa e del filtro stesso. Il flusso della pompa ematica è stato impostato su un target di 400 ml/min e comunque fino a 420 ml/min, il flusso O₂ allo scambiatore su 10 l/min. La *clearance* artificiale della CO₂ (CO₂R) è stata calcolata a partire dalla CO₂ in uscita dal polmone artificiale (CO₂EX) misurata da capnografo Microstream CO₂ Estension® integrato su monitor IntelliVue MX750® Philips Medical Systems, dalla seguente formula [86]:

$$CO_2R = CO_2EX/713 (mmHg) * gas flow (ml/min)$$

In caso di combinazione con CRRT lo scambiatore era stato installato in serie con filtro OMNISet di 1,81 m² nella piattaforma OMNI® BBraun, con filtro ST 150 a superficie 1,5 m² nella piattaforma Prismaflex® e PrisMax® Gambro-Baxter con impostazione CVVHDF. Le caratteristiche del dializzato erano le seguenti: Na 140 meq/l; K 4,0 meq/l; Ca 1,5 mmol/l; Mg 0,5 mmol/l; Cl 113 meq/l, HCO₃ 35,0 mmol/l e D-glucosio 90 mg/dl. È stata impostata un'anticoagulazione sistemica con eparina sodica a dosaggio modulato secondo schema che prevedeva il mantenimento di un PTT ratio nell'intervallo tra 1,8-2,2.

Il trattamento ECCO₂R mirava al raggiungimento di un regime ventilatorio meccanico ultraprotettivo in modalità volumetrica controllata (*tidal volume* fino a 4 ml/kg IBW) con l'erogazione di elevati livelli di PEEP per il reclutamento di parenchimi polmonari particolarmente rigidi, nel mantenimento costante di un accettabile equilibrio acido-base (pH >7,28-7,3) e del rispetto del limite di sicurezza per la pressione di plateau (26-28 cmH₂O).

Le misurazioni ecografiche sono state eseguite con tecnica transtoracica *bedside*, utilizzando come macchina il Philips HD5®, in dotazione al reparto di Terapia Intensiva.

La normalità della distribuzione delle variabili è stata verificata con il test di *Shapiro-Wilks*. Le variabili quantitative parametriche sono state rappresentate dalla media come misura di sintesi e dalla deviazione standard come indice di dispersione; le variabili quantitative non parametriche sono state rappresentate dalla mediana come misura di sintesi e dal *range* interquartile (IQR) come indice di dispersione; le variabili qualitative sono state rappresentate come frequenze assolute e relative percentuali.

Le variabili di decorso, le misurazioni ecografiche e i dosaggi laboratoristici di interesse sono stati raccolti e riportati per i tre tempi di riferimento ovvero in *baseline*, *start* e *stop*.

Tra i valori delle variabili parametriche di particolare interesse, registrate nei diversi tempi di osservazione, è stata praticata un'analisi della varianza a una coda (ANOVA parametrica per osservazioni ripetute), seguita da

correzione di Bonferroni, assumendo come limite di significatività $p < 0,05$. Tra i valori delle variabili non parametriche di particolare interesse, registrate nei diversi tempi di osservazione, è stata praticata un'analisi della varianza non parametrica per misurazioni ripetute (ANOVA non parametrica: test di *Kruskal-Wallis*), seguita da *correzione di Bonferroni*, assumendo come limite di significatività $p < 0,05$.

La misurazione dell'eventuale relazione tra variabili di interesse è stata eseguita con la *correlazione per ranghi di Spearman*, indicando il coefficiente come *rho* ed assumendo come limite di significatività $p < 0,05$.

L'analisi statistica e le relative elaborazioni grafiche sono state eseguite utilizzando il pacchetto XLSTAT2024® e le componenti aggiuntive di calcolo statistico avanzato integrate al software Excel2019® Microsoft Corporation.

4. RISULTATI

Il campione di pazienti in esame è composto da 8 pazienti sottoposti a ECCO₂R a bassi flussi nel periodo dall'Ottobre 2021 all'Aprile 2024 presso la S.C. di Terapia Intensiva Generale e Postoperatoria dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari. Il numero totale è stato di 10 trattamenti in quanto su 2 pazienti è stata prolungato per scelta clinica il supporto respiratorio extracorporeo parziale, per una durata complessiva di assistenza di 546 ore. Le caratteristiche demografiche, il peso corporeo effettivo, l'indice di massa corporea, il peso corporeo predetto, il *SOFA score*, il *Charlson score*, la diagnosi di ingresso in Terapia Intensiva e le relative misure di sintesi e dispersione sono riportate in *Tabella 2*.

Tabella 2. Caratteristiche demografiche e cliniche del campione

Paziente (*outcome=deceduto)	Trattamento n°	Sesso	Età anni	Peso kg	BMI kg/m ²	IBW kg	SOFA	Charlson	Diagnosi
1	1	F	52	94	39,5	50	8	3	Polmonite interstiziale SARS-COV2 relata
2	2	M	60	75	24	70	5	4	Polmonite interstiziale SARS-COV2 relata
3*	3	M	64	89	29	70	12	5	Aspergilloso polmonare
4*	4	F	74	65	25,4	52	13	5	Polmonite da Legionella p.
4	5	F	74	65	25,4	52	13	5	Polmonite da Legionella p.
5*	6	M	78	92	31,2	67	10	5	Polmonite interstiziale SARS-COV2 relata
6*	7	M	59	65	22,6	70	11	4	Polmonite CMV correlata
7*	8	M	66	90	31,1	70	10	5	Polmonite interstiziale SARS-COV2 relata
7	9	M	66	90	31,1	70	10	5	Polmonite interstiziale SARS-COV2 relata
8	10	F	80	68	28,3	55	5	7	Polmonite da Stafilococcus a. su fistola polmonare
media			67,3	79,3	28,8	62,6	9,7	4,8	
ds			9	12,7	5,2	9	2,9	1,03	
mediana			66	82	28,7	68,5	10	5	
IQR			61-74	65,8-90	25,4-31,1	52,8-70	8,5-11,8	4,25-5	

La mortalità osservata si è attestata al 62,6% a fronte di una mortalità attesa, sulla scorta del *SOFA score* di ingresso, del 50%.

Il 50% della casistica in esame è composto da pazienti affetti da insufficienza respiratoria acuta su polmonite interstiziale SARS-COV2 correlata, il restante 50% distribuito su un'eziologia infettiva diversificata tra batterica, fungina e virale. L'*indice di Charlson* medio di 4,8±1,03

ricomprende una comorbidità molto eterogenea data da ipertensione arteriosa, obesità severa, linfoma non Hodgkin, cardiopatia ischemica, fibrillazione atriale cronica, diabete mellito tipo II, gozzo tiroideo, valvulopatia cardiaca moderata, siringomielia, sindrome depressiva.

Le caratteristiche tecniche dei trattamenti comprensive dei dettagli relativi a durata della terapia, flusso di pompa sangue, flusso gas freschi, estrazione della CO₂, dosaggio eparinico, diametro cavitario del catetere venoso, piattaforma utilizzata in eventuale combinazione con CRRT e relative misure di sintesi e dispersione sono riportate in *Tabella 3*.

Tabella 3. Caratteristiche e specifiche dei trattamenti

Paziente	Trattamento	Durata	Qb	Sweep gas	CO ₂ R	Eparina sodica	Catetere	Piattaforma
n°	n°	ore	ml/min	l/min	ml/min	UI/kg	Fr	
1	1	34	420	10	98	13	14	Omni® Bbraun (ECCO ₂ R+CRRT)
2	2	72	400	10	98	10,8	13	Prismaflex® Gambro-Baxter (ECCO ₂ R stand alone)
3	3	72	440	10	112	15	14	PrisMax® Gambro-Baxter (ECCO ₂ R+CRRT)
4	4	72	420	10	112	9,2	14	PrisMax® Gambro-Baxter (ECCO ₂ R+CRRT)
4	5	40	420	10	98	15,4	13	PrisMax® Gambro-Baxter (ECCO ₂ R+CRRT)
5	6	56	380	10	56	18,3	13	PrisMax® Gambro-Baxter (ECCO ₂ R+CRRT)
6	7	36	380	10	70	15,5	13	PrisMax® Gambro-Baxter (ECCO ₂ R+CRRT)
7	8	72	420	10	98	16,8	13	PrisMax® Gambro-Baxter (ECCO ₂ R stand alone)
7	9	48	420	10	98	12,3	13	PrisMax® Gambro-Baxter (ECCO ₂ R stand alone)
8	10	38	400	10	80	17	13	PrisMax® Gambro-Baxter (ECCO ₂ R stand alone)
media		54,6	410	10	92	14,3		
ds		18	19,4	0	18	2,9		
mediana		52	420	10	98	15,2		
IQR		38,5-72	400-420	10-10	84,5-98	12,5-16,5		

Nell'ordine sono stati erogati 1 trattamento ECCO₂R+CRRT con piattaforma OMNI® BBraun, 1 trattamento ECCO₂R *stand alone* con piattaforma Prismaflex® Gambro-Baxter, 5 trattamenti ECCO₂R+CRRT con piattaforma PrisMax® Gambro-Baxter, 3 trattamenti ECCO₂R *stand alone* con piattaforma PrisMax® Gambro-Baxter.

Il decorso dei parametri ventilatori in corso di ventilazione meccanica invasiva a volume controllato, delle misurazioni respiratorie e delle rilevazioni emogasanalitiche arteriose nei tre differenti *time point* sono riportate come medie (\pm ds), o mediane [IQR] dove previsto, in *Tabella 4*.

Tabella 4. Parametri respiratori ed emogasanalitici

N = 10 trattamenti	Baseline	Start	Stop	p-value
Tidal volume (ml)	405±50,4	333±52,9	384,6±49	0,011*
Frequenza respiratoria (/min)	35 [35-35]	35 [32,8-35]	35 [35-35]	0,180
PEEP (cmH2O)	10,5 [9,3-11,8]	10,5 [10,3-13,8]	10,5 [9,3-14,3]	0,608
FiO2 (mmHg)	86,5±10,6	79,5±6,4	76±10,2	0,050*
Pplateau (cmH2O)	27 [26,3-28,8]	26 [26-26]	27 [25,5-28]	0,230
Δ pressure (cmH2O)	17,4±6,4	14,2±4	15,2±3,2	0,315
Compliance stat. (cmH2O/ml)	24,7±11	24,3±6,6	27,6±7,2	0,641
pCO2 (mmHg)	76 [57,8-83,2]	51 [45,5-51,8]	57,5 [54-68,5]	0,002*
pH	7,24±0,05	7,36±0,04	7,29±0,05	<0,0001*
P/F ratio	125,04±28,83	113,5±23,46	121,25±32,03	0,666

L'introduzione del supporto respiratorio extracorporeo parziale ha consentito una significativa riduzione del *tidal volume* da 405±50,4 ml basale a 333±52,9 ml allo start e 384,6±49 ml allo stop trattamento (p -value=0,011*), un significativo abbattimento della pCO₂ arteriosa da 76 [57,8-83,2] mmHg basale a 51 [45,5-51,8] mmHg allo start e 57,5 [54-68,5] mmHg allo stop trattamento (p -value=0,002*), una significativa correzione del pH arterioso da 7,24±0,05 basale a 7,36±0,04 allo start e 7,29±0,05 allo stop trattamento (p -value <0,0001*), come sintetizzato graficamente in *Figura 12*.

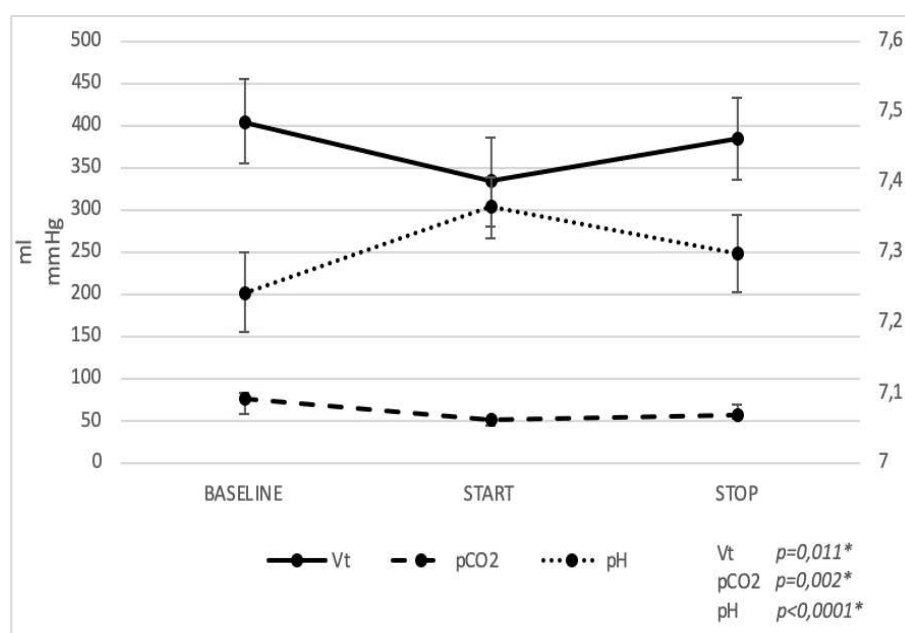


Figura 12. Tidal volume, pCO₂ e pH arteriosi ai tre differenti time point

Non sono tuttavia emerse differenze significative negli andamenti della PEEP da 10,5 [9,3-11,8] cmH₂O basale a 10,5 [10,3-13,8] cmH₂O allo start e 10,5 [9,3-14,3] cmH₂O allo stop trattamento (*p-value*=0,608), della *plateau pressure* da 27 [26,3-28,8] cmH₂O basale a 26 [26-26] cmH₂O allo start e 27 [25,5-28] cmH₂O allo stop trattamento (*p-value*=0,23) e della *driving pressure* da 17,4±6,4 cmH₂O basale a 14,2±4 cmH₂O allo start a 15,2±3,2 cmH₂O allo stop trattamento (*p-value*=0,315), come riassunto graficamente in *Figura 13*.

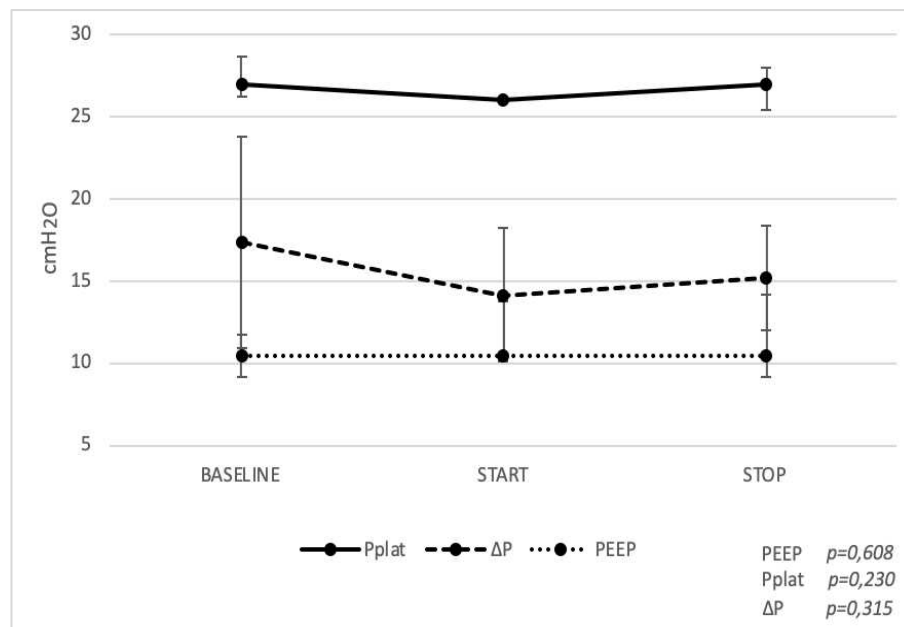


Figura 13. PEEP, plateau pressure e driving pressure ai tre differenti time point

Inoltre sebbene sia da segnalare una lieve significatività in riduzione della FiO₂ da 86,5±10,6% basale a 79,5±6,4% allo start e 76±10,2% allo stop trattamento (*p-value*=0,05*), non sono state registrate differenze significative nei decorsi di P/F ratio da 125,04±28,83 mmHg basale a 113,5±23,46 mmHg allo start e 121,25±32,03 mmHg allo stop trattamento (*p-value*=0,666), frequenza respiratoria da 35 [35-35]/min basale a 35 [32,8-35]/min allo start e 35 [35-35]/min allo stop trattamento (*p-value*=0,18),

compliance statica da $24,7 \pm 11$ cmH₂O/ml basale a $24,3 \pm 6,6$ cmH₂O/ml allo start e $27,6 \pm 7,2$ cmH₂O/ml allo stop trattamento (p -value=0,641), come riportato in *Figura 14*.

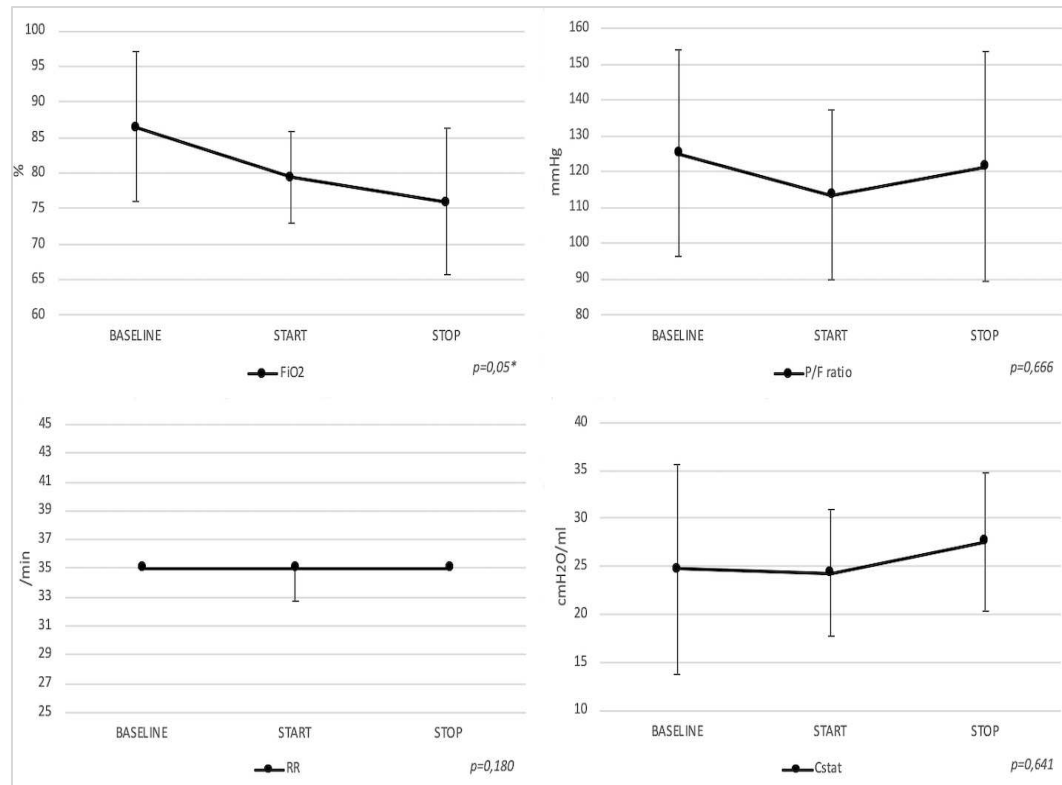


Figura 14. FiO₂, P/F ratio, frequenza respiratoria e compliance st. ai tre differenti time point

Il decorso delle rilevazioni ecocardiografiche transtoraciche *bedside*, comprensive delle misurazioni di interesse mirate all'indagine del ventricolo destro e della circolazione polmonare, dei parametri emodinamici, del dosaggio del pro BNP sierico nei tre *time point* sono mostrate come medie (\pm ds), o mediane [IQR] dove previsto, in *Tabella 5*.

Tabella 5. Parametri ecoemodinamici

N = 10 trattamenti	Baseline	Start	Stop	p-value
RSV (ml)	67,25±6,81	95,93±20,69	61,93±11,12	<0,0001*
PAPs (mmHg)	35,25±13,75	18,89±4,52	20,81±5,8	<0,0001*
ESEI	0,92 [0,8-1,03]	0,68 [0,65-0,75]	0,76 [0,74-0,84]	0,030*
EDRV/LV	0,7 [0,66-0,78]	0,76 [0,72-0,77]	0,77 [0,72-0,79]	0,488
TAPSE (cm)	1,38±0,27	1,5±0,27	1,31±0,36	0,396
Pressione arteriosa media (mmHg)	68 [65-70]	67,5 [65-70]	70 [65-75]	0,645
Frequenza cardiaca (/min)	95,9±17,8	98,4±16,9	99,5±17,2	0,893
Noradrenalina (mcg/kg/min)	0,15 [0,06-0,15]	0,15 [0,06-0,36]	0,15 [0,05-0,43]	0,984
pro BNP (pg/ml)	729 [629,3-1910,5]	654,5 [465-2294]	1308 [464,25-2286]	0,984

Dall'analisi del decorso delle rilevazioni ecocardiografiche di interesse è risultato un incremento significativo del RSV da 67,25±6,81 ml basale a 95,93±20,69 ml allo start e 61,93±11,12 ml allo stop trattamento (*p-value* <0,0001*), come rappresentato in *Figura 15*.

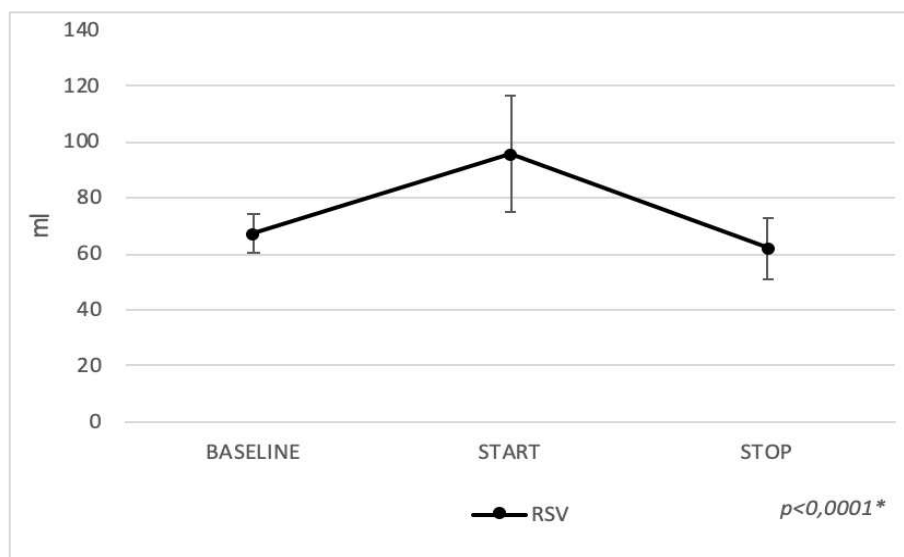


Figura 15. RSV ai tre differenti time point

E' altresì emerso un significativo abbattimento della PAPs da 35,25±13,75 mmHg basale a 18,89±4,52 mmHg allo start e 20,81±5,8 mmHg allo stop trattamento (*p-value* <0,0001*), come mostrato in *Figura 16*.

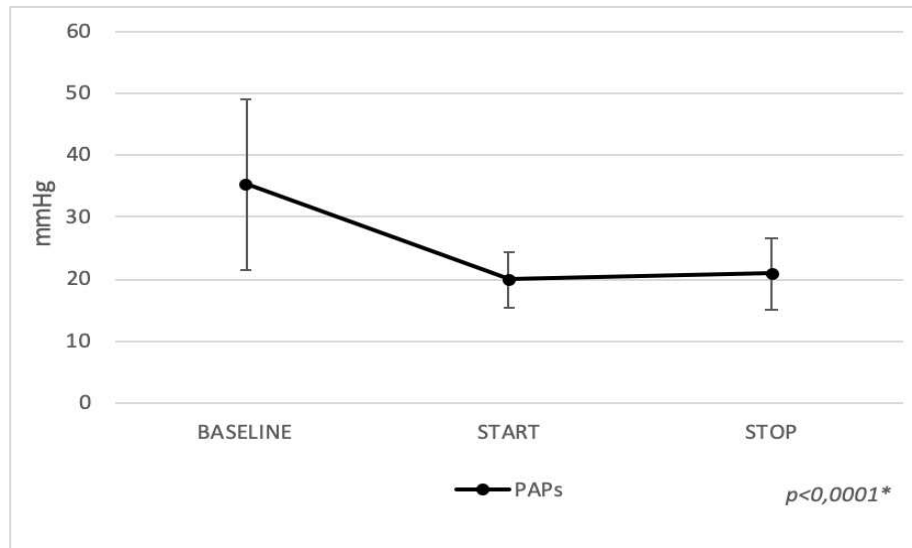


Figura 16. PAPs ai tre differenti time point

La riduzione, anche in questo caso significativa seppure non evidente come le precedenti, dell'ESEI da 0,92 [0,8-1,03] basale a 0,68 [0,65-0,75] allo start e 0,76 [0,74-0,84] allo stop trattamento (p -value=0,03*), è riportata in *Figura 17*.

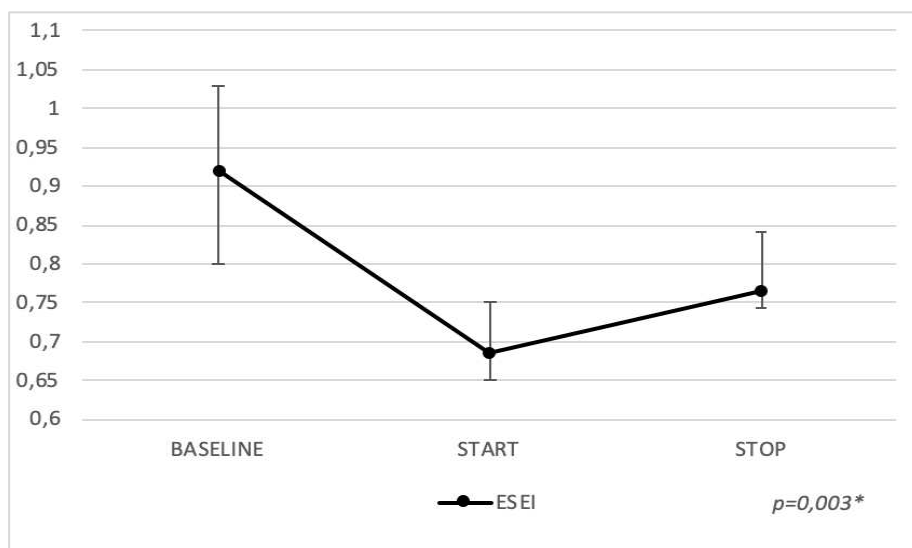
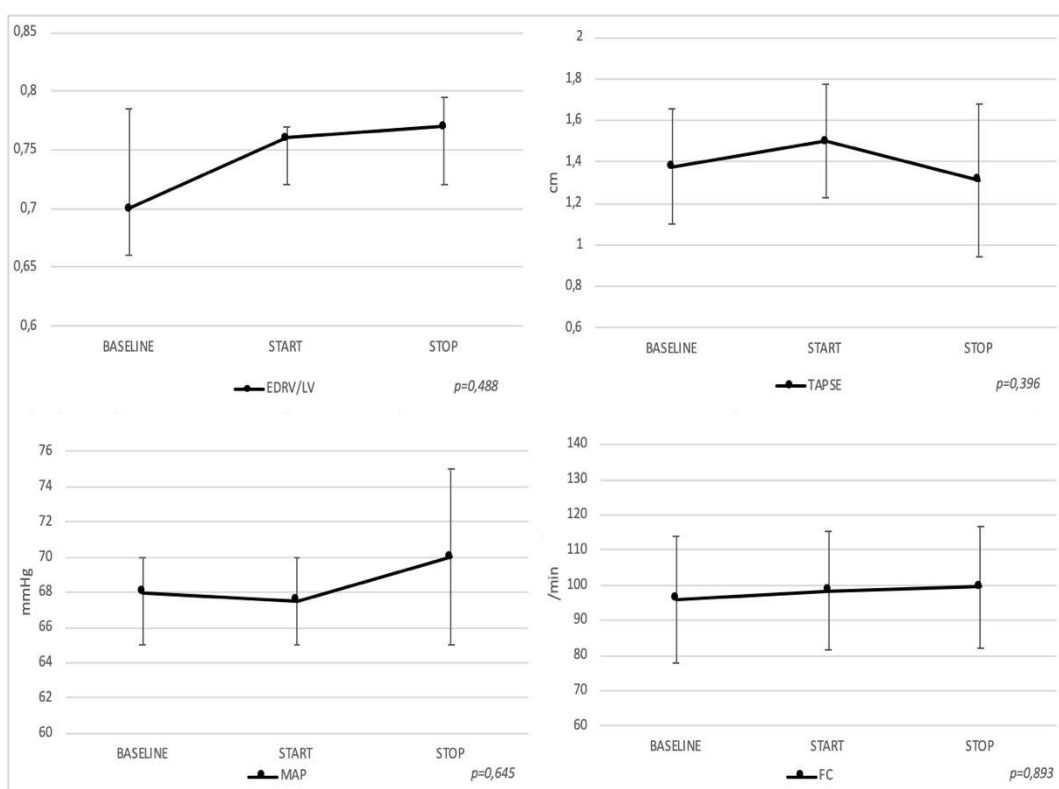


Figura 17. ESEI ai tre differenti time point

Per quanto concerne i parametri ecoemodinamici, non sono state registrate significative variazioni nei decorsi di EDRV/LV da 0,7 [0,66-0,78] basale a 0,76 [0,72-0,77] allo start e 0,77 [0,72-0,79] allo stop trattamento ($p\text{-value}=0,488$), TAPSE da 1,38±0,27 cm basale a 1,5±0,27 cm allo start e 1,31±0,36 cm allo stop trattamento ($p\text{-value}=0,396$), pressione arteriosa media da 68 [65-70] mmHg basale a 67,5 [65-70] mmHg allo start e 70 [65-75] mmHg allo stop trattamento ($p\text{-value}=0,645$), frequenza cardiaca da 95,9±17,8/min basale a 98,4±16,9/min allo start e 99,5±17,2/min allo stop trattamento ($p\text{-value}=0,893$), dosaggio aminico da 0,15 [0,06-0,15] mcg/kg/min basale a 0,15 [0,06-0,36] mcg/kg/min allo start e 0,15 [0,05-0,43] mcg/kg/min allo stop trattamento ($p\text{-value}=0,984$) e infine dosaggio pro BNP da 729 [629,3-1910,5] pg/ml basale a 654,5 [465-2294] pg/ml allo start e 1308 [464,25-2286] pg/ml allo stop trattamento ($p\text{-value}=0,984$), rilievi riassunti in *Figura 18*.



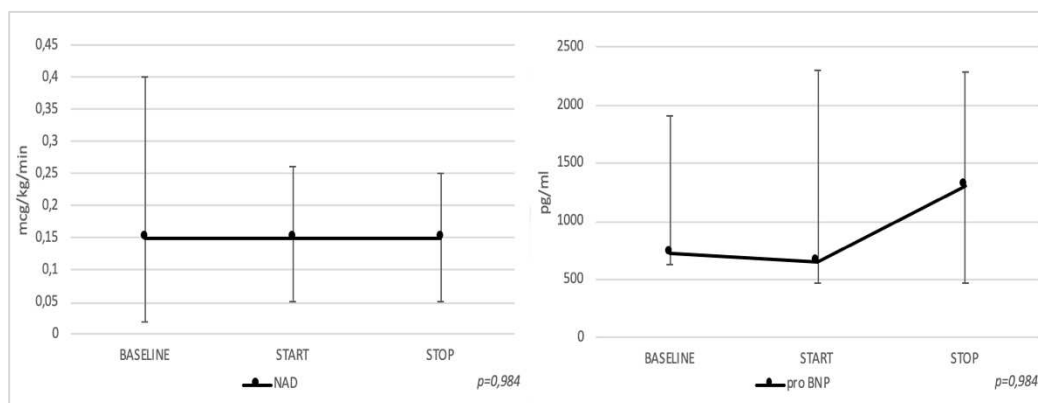


Figura 18. EDRV/LV, TAPSE, pressione arteriosa media, frequenza cardiaca, dosaggio aminico (NAD) e dosaggio sierico pro BNP ai tre differenti time point

Lo studio di correlazione ha evidenziato una relazione lineare inversa tra la PAPs e il pH arterioso ($r=-0,531$; $p\text{-value}=0,003^*$), rappresentata in *Figura 19*.

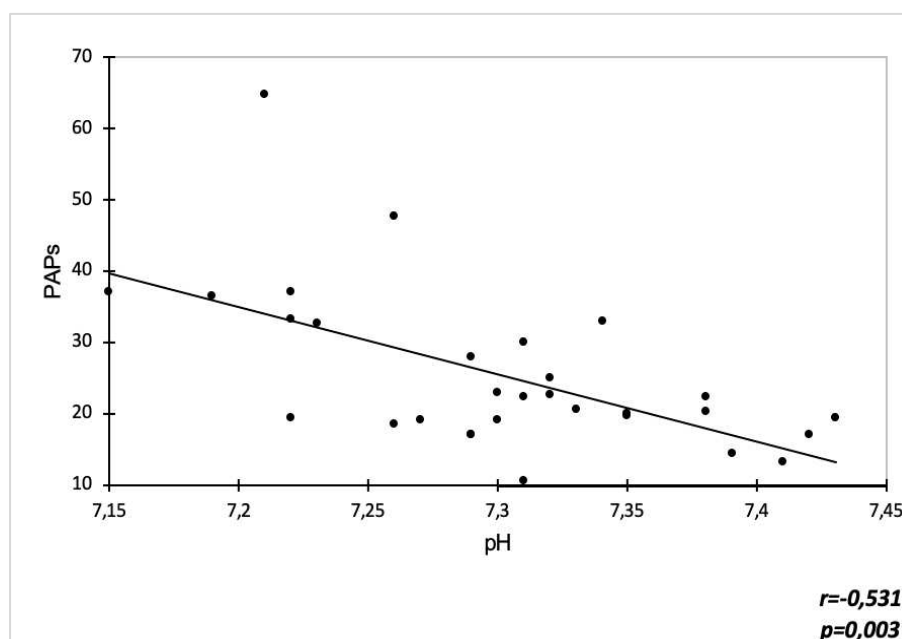


Figura 19. Relazione tra PAPs e pH arterioso

In *Figura 20*, del tutto sovrapponibile alla precedente, la relazione riscontrata tra ESEI e pH arterioso ($r=-0,531$; $p\text{-value}=0,003^*$).

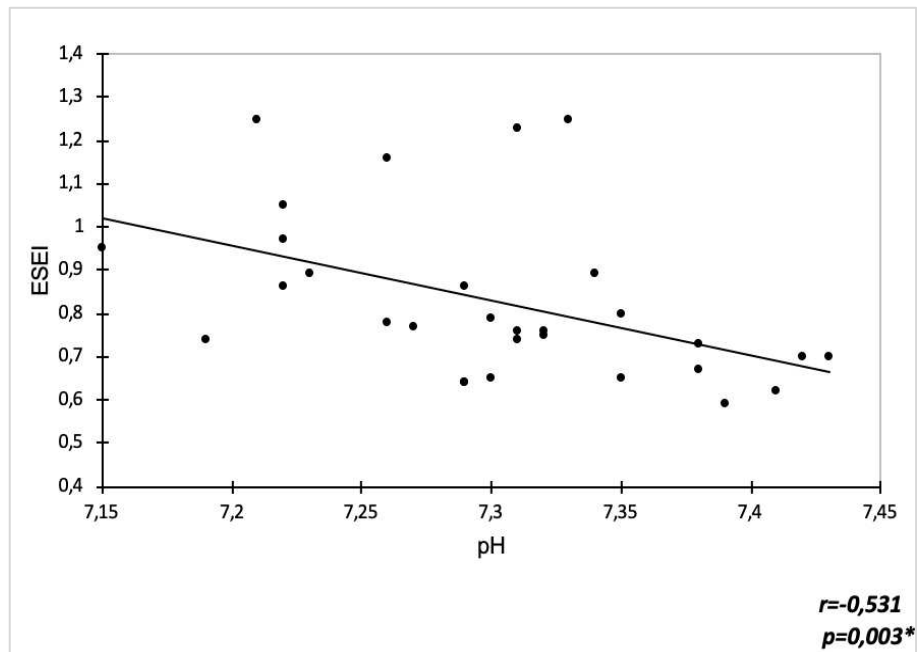


Figura 20. Relazione tra ESEI e pH arterioso

Una relazione lineare inversa è stata registrata anche tra RSV e tidal volume ($r=-0,40$; $p\text{-value}=0,029^*$) ed è riportata in *Figura 21*.

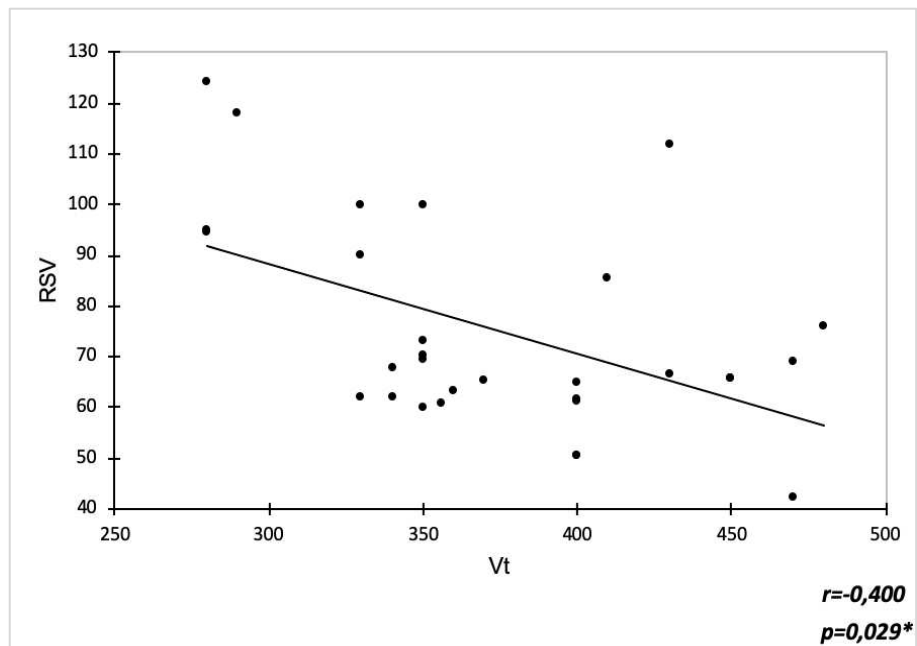


Figura 21. Relazione RSV e tidal volume

Per l'ESEI è da considerare un rapporto lineare diretto con il *tidal volume* ($r=0,474$; $p\text{-value}=0,009^*$), come mostrato in *Figura 22*.

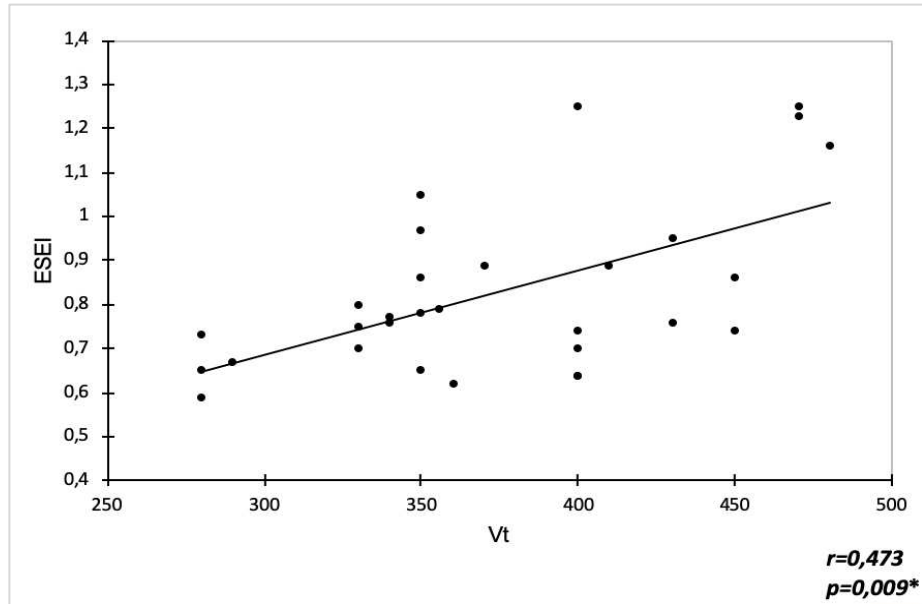


Figura 22. Relazione tra ESEI e tidal volume

Infine un'importante relazione diretta tra PAPs e andamento della $p\text{CO}_2$ arteriosa ($r=0,633$; $p\text{-value} < 0,0001^*$) è stata riportata in *Figura 23*.

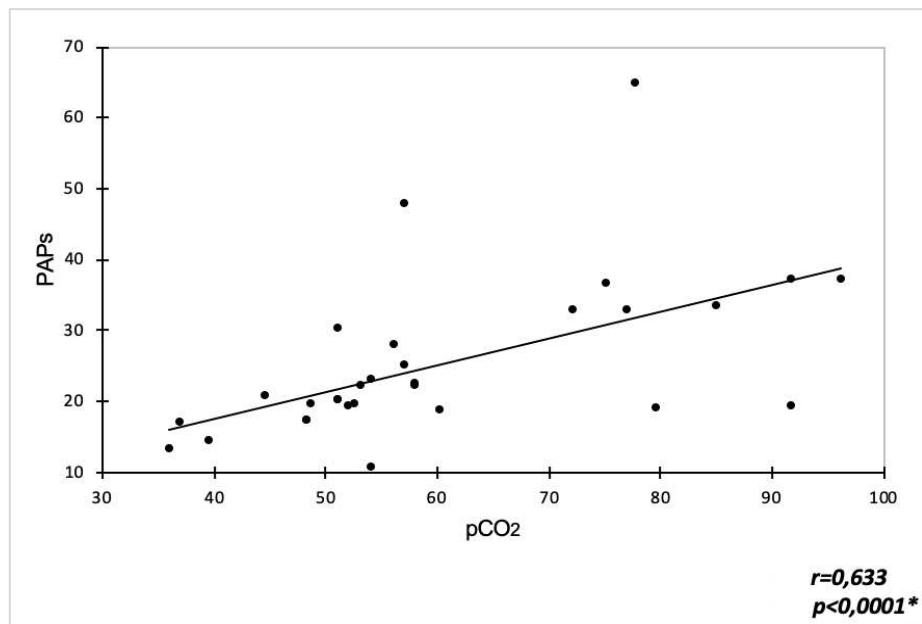


Figura 23. Relazione tra PAPs e $p\text{CO}_2$ arteriosa

Del tutto simile al precedente, l'andamento riscontrato tra ESEI e decorso della pCO₂ arteriosa ($r=0,628$; $p\text{-value} < 0,0001^*$), mostrato in *Figura 24*.

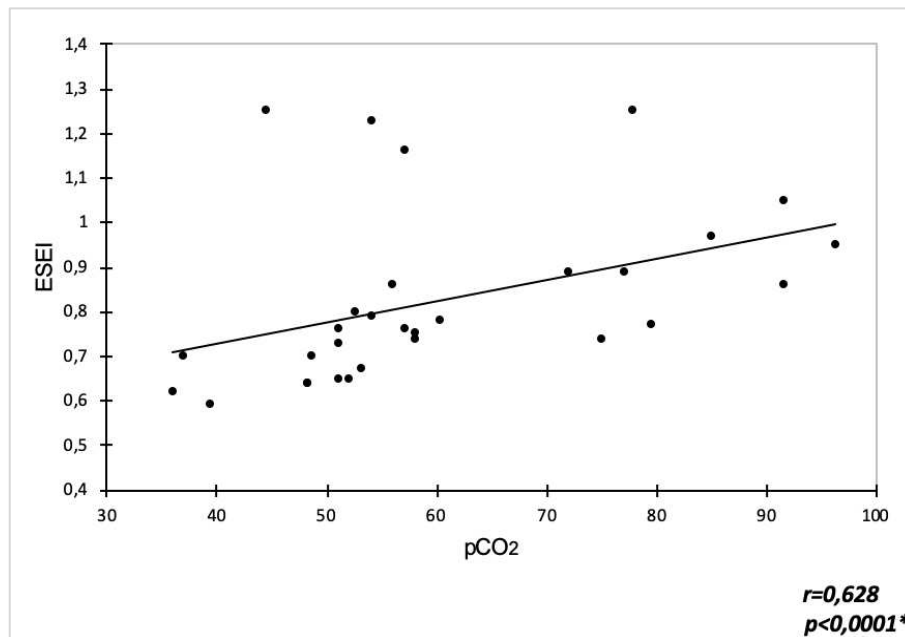


Figura 24. Relazione tra ESEI e pCO₂ arteriosa

Infine seppure sia stato rilevato un rapporto tra PAPs e *tidal volume* ($r=0,312$; $p\text{-value}=0,094$), non è stata confermata alcuna significativa correlazione né tra questo, né tra i restanti confronti e, segnatamente, tra RSV e pCO₂ arteriosa ($r=0,068$; $p\text{-value}=0,720$) e tra RSV e pH arterioso ($r=0,23$; $p\text{-value}=0,22$), come sintetizzato in *Figura 25*.

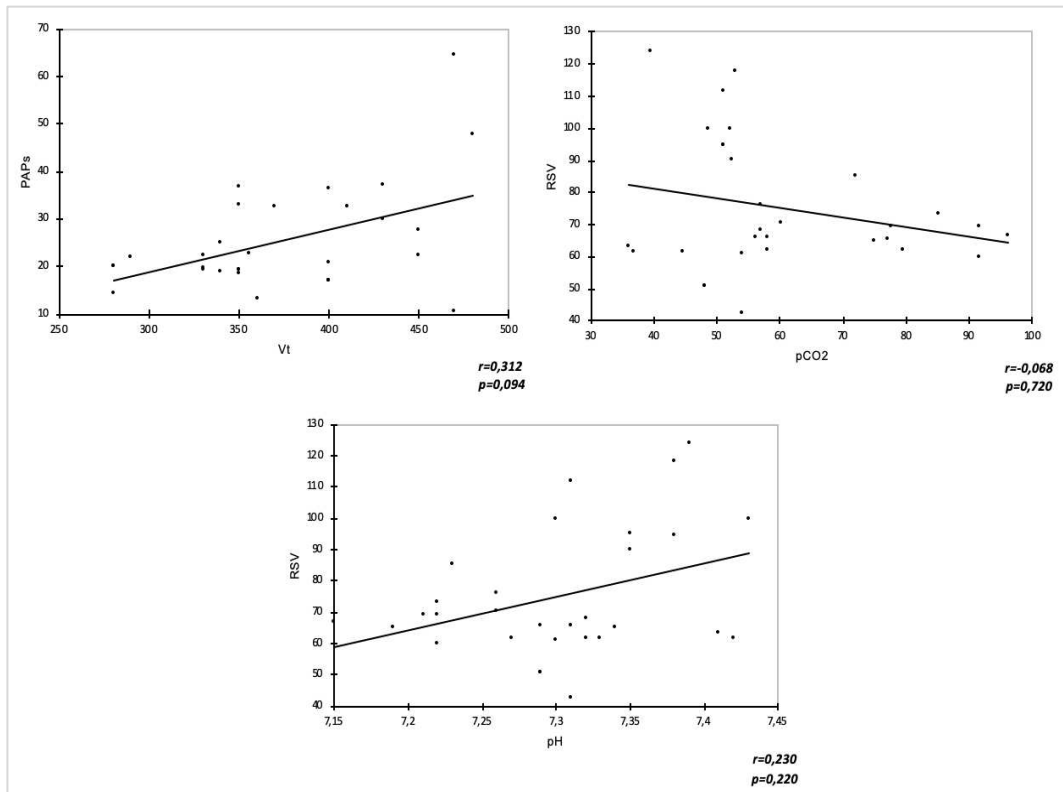


Figura 25. Confronto PAPs e tidal volume, RSV e pCO₂, RSV e pH.

5. DISCUSSIONE

L'analisi è stata condotta su un campione di pazienti eterogeneo, di età medio-avanzata, ammesso in Terapia Intensiva per insufficienza respiratoria moderato-severa in un congruo periodo di tempo, comprensivo peraltro di quota parte della pandemia SARS-COV2. Pur contenendo la casistica anche ARDS di quest'ultima eziologia, essa ha mantenuto caratteristiche diversificate per diagnosi di ammissione e per comorbidità. La mortalità osservata, pur discostandosi sostanzialmente da quella predetta, rifletteva la complessità di trattamento clinico e le complicanze ricomprese nel deterioramento multiorgano, specie del sottogruppo SARS-COV2, come riconosciute anche nella definizione del *SOFA score* [3]. Nella descrizione delle comorbidità prevalevano condizioni di immunodeficienza e squilibri metabolici, con particolare riferimento all'obesità severa e al diabete mellito. Pur potendo apparire la casistica e il numero di trattamenti limitato, è da specificare che questo genere di terapie presenta indicazioni limitate e applicazione circoscritta a centri di riferimento con provata esperienza nel campo. In materia di ECCO₂R a bassi flussi, un numero di casi per singolo centro come quello in oggetto, condotto con una tipologia eterogenea di apparecchi e modalità, riveste una solida importanza speculativa.

In considerazione della nota protezione apportata dai bassi volumi ventilatori sul rischio di VILI nel paziente con ARDS, si è proceduto all'impostazione di regimi di ventilazione invasiva ultraprotettiva modulando i livelli di PEEP e FiO₂ sulle esigenze dettate dal deficit di ossigenazione [26], per indagare sulla effettiva capacità dei sistemi ECCO₂R a bassi flussi di facilitare il mantenimento delle suddette strategie ventilatorie. Quest'ultimo punto gioca un ruolo fondamentale nell'ottica di prevenire la deriva verso la MOF a partenza dal danno indotto dal ventilatore, del tutto simile a quello della ARDS. Diversi lavori hanno suggerito che tra le cause dell'elevata mortalità dell'ARDS in Terapia Intensiva siano da considerare le insufficienze d'organo a distanza, specie cardiaca e renale. In queste particolari condizioni, sul cuore destro e sulla circolazione polmonare, al danno della ventilazione a pressioni

positive, si potrebbe aggiungere l'effetto deleterio dell'ipercapnia e dell'acidemia respiratoria scompensata [87-88].

Nel nostro lavoro, l'introduzione del supporto respiratorio a bassi flussi ha consentito, pur con minima invasività, il rapido ridimensionamento del *tidal volume* entro livelli di ultraprotezione ($p\text{-value}=0,011^*$), l'abbattimento della $p\text{CO}_2$ fino a valori di lieve ipercapnia permissiva ($p\text{-value}=0,002^*$) ed il perfetto mantenimento del pH entro il *range* di accettabilità ($p\text{-value} < 0,0001^*$), già alla 2^a ora di trattamento extracorporeo, a riprova dell'efficacia e della sicurezza dei nuovi filtri a fibre cave analogamente descritta in recenti studi [89]. Se il successo tecnico della rimozione extracorporea e l'efficacia delle nuove fibre sono documentati dalla considerevole quota di CO_2 rimossa (92 ± 18 ml/min), circa il 45% della VCO_2 individuale media, la maneggevolezza della procedura è ulteriormente rafforzata dall'uso in combinazione con la CRRT in 6 casi, a conferma di correttezza dell'appellativo di "dialisi respiratoria".

La significativa riduzione del fabbisogno in FiO_2 al ventilatore va segnalata, seppure non siano emerse differenze in termini di ossigenazione, così come va riportato un consolidamento dei valori di *plateau* e *driving pressure* sui livelli di sicurezza clinica, anche in assenza di significatività nelle osservazioni ripetute. Un sensibile guadagno medio in termini di *compliance* statica è stato ottenuto al termine delle terapie, anch'esso privo tuttavia di significatività statistica. Non è stato possibile, quantomeno in fase iperacuta, attuare una *de-escalation* della frequenza respiratoria al ventilatore, al fine di limitare ulteriormente il rilascio di mediatori flogistici, come descritto in letteratura [90]. Considerazioni interessanti sono emerse dallo studio ecocardiografico *bedside* delle cavità destre e del circolo polmonare, su cui numerose evidenze susseguitesi hanno suggerito una compromissione multifattoriale in corso di insufficienza respiratoria acuta e, segnatamente in ARDS. In particolare, l'ipercapnia indotta dall'uso di *tidal volume* protettivi e la risultante acidemia respiratoria scompensata, sono state ripetutamente messe in relazione con l'incremento del postcarico e della disfunzione ventricolare destra, complicanze importanti dell'ARDS, alimentate peraltro dalla componente ipossica e dalle pressioni positive di ventilazione [41,91]. Nella nostra esperienza, l'ottimizzazione del RSV ($p\text{-value} < 0,0001^*$), l'abbattimento della

PAPs (p -value <0,0001*), nonché la riduzione dell'ESEI (p -value=0,03*) all'intrapresa della tecnica extracorporea, suggeriscono che la rimozione della CO₂, condotta con tecniche mininvasive, possa apportare dei correttivi impattanti sia sul cuore destro che sull'emodinamica in generale, in linea con quanto precedentemente riscontrato in isolati *case report*, come effetto di decapneizzazione a flussi intermedi [43].

L'incremento della gittata, contestuale al miglioramento degli indici di postcarico, in assenza di variazioni significative del TAPSE suggestive per potenziamento contrattile destro [44], avvalorata l'ipotesi che l'ottimizzazione apportata derivi più dall'effetto dei correttivi sulle resistenze vascolari polmonari che da quello sulla performance ventricolare. Questo spiegherebbe indirettamente la centralità delle alterazioni del circolo polmonare alla base della miocardiodepressione destra in corso di ARDS. Non sembra incidere, invece, il sovraccarico diastolico descritto dall'EDVR/LR, che non ha mostrato variazioni degne di nota.

In riferimento alla centralità del circolo polmonare e, in particolare, delle resistenze vascolari polmonari sulle alterazioni emodinamiche in corso di ARDS, lo studio di correlazione ha suggerito l'importanza della correzione della pCO₂ come effetto dominante per il miglioramento della PAPs e dell'ESEI (rispettivamente $r=0,633$; p -value <0,0001* e $r=0,628$; p -value <0,0001*). Non è tuttavia trascurabile, la possibilità di un effetto diretto della consensuale correzione del pH sulla riduzione della PAPs e dell'ESEI (su entrambi $r=-0,531$; p -value=0,003*). Inoltre la riduzione del *tidal volume*, oltre ai noti benefici in termini di protezione polmonare, potrebbe incidere positivamente sul miglioramento del circolo influenzando, con meccanismi ancora da indagare ulteriormente, sia il miglioramento della gittata destra (Vt-RSV: $r=-0,40$; p -value=0,029*) che il decremento del postcarico (Vt-ESEI: $r=0,474$; p -value=0,009*).

La mancata riduzione del dosaggio aminico, a dispetto dell'ottimizzazione emodinamica del circolo destro e del ripristino dell'equilibrio acido-base, è verosimilmente da imputare ai complessi aspetti di multifattorialità clinica che caratterizzano una categoria di pazienti così compromessa. E' tuttavia doveroso sottolineare come il dosaggio aminico medio, a garanzia della

pressione arteriosa *target*, sia rimasto molto contenuto in tutte le delicate fasi descritte, comprensive del trattamento extracorporeo anche in combinato alla CRRT. Non ha mostrato particolare utilità, ai fini della nostra indagine, il dosaggio del pro BNP per la definizione del sovraccarico del circolo destro, sul cui andamento, verosimilmente influenzato da una complicata sovrapposizione di variabili, è stata riscontrata un'importante dispersione con scarsa attendibilità del dato.

Infine i limiti dello studio sono da attribuire, come già esplicitato, alla ridotta casistica in mero senso statistico assoluto, seppure questa sia decisamente rilevante, inquadrata come espressione di un singolo centro di riferimento regionale per il trattamento della patologia respiratoria refrattaria e considerato l'oggetto dell'indagine. La popolazione ha ricompreso pazienti affetti da polmonite interstiziale SARS-COV2 relata che, come noto, costituisce una ARDS primitiva *sui generis*, non perfettamente aderente al modello di ARDS parenchimale descritto in epoca pre-pandemica. L'analisi ecocardiografica è stata condotta *bedside* attraverso l'uso della tecnica transtoracica conservativa, meno accurata rispetto a quella transesofagea, che risulta tuttavia più invasiva e potenzialmente più rischiosa specie in pazienti instabili. Sono stati inclusi nello studio casi di MOF, la cui insufficienza renale è stata sottoposta a trattamento sostitutivo combinato e questo, costituendo certamente un vantaggio dal punto di vista operativo, deve essere tenuto in opportuna considerazione per quanto concerne l'eterogeneità delle condizioni cliniche presentate.

6. CONCLUSIONI

La tecnica ECCO₂R a bassi flussi *stand alone* o combinata alla CRRT in Terapia Intensiva è sicura ed efficace per la rimozione della CO₂ in una quota tale da garantire la possibilità di ventilare in modalità ultraprotettiva i pazienti corso di ARDS moderato-severa.

La correzione delle alterazioni respiratorie e dell'equilibrio acido-base determinate da multipli fattori quali l'alterazione parenchimale, la restrizione dei volumi ed eventualmente il danno da ventilazione stesso, apportata mediante il supporto extracorporeo respiratorio parziale contribuisce, nella nostra esperienza, al miglioramento dei parametri emodinamici del cuore destro rilevati attraverso l'ecocardiografia transtoracica *bedside*.

I risultati della nostra indagine suggeriscono che la normocapnia determinata dalla rimozione artificiale della CO₂, associata alla correzione del pH, può influenzare in maniera determinante la riduzione del postcarico del ventricolo destro attraverso un abbattimento delle resistenze vascolari polmonari, determinando l'incremento della gittata cardiaca ventricolare omolaterale, coniugando la protezione respiratoria a quella emodinamica, le cui complicanze restano importanti in corso di ARDS e di danno parenchimale polmonare grave in generale. Sembra inoltre che la stessa riduzione dei volumi al ventilatore, consentita dalla rimozione artificiale della CO₂, possa agire direttamente anche sul miglioramento della gittata destra e del postcarico, a parità di altri fattori.

In considerazione delle limitazioni dello studio, restano assolutamente imprescindibili altre indagini, specie di matrice multicentrica, mirate a confermare, anche mediante la tecnica ecografica transefogaea, l'efficacia, la sicurezza, le eventuali complicanze della rimozione extracorporea della CO₂ a bassi flussi e le correzioni da questa apportate sulla fisiopatologia del parenchima polmonare e del sistema cardiovascolare, oggetto del presente lavoro.

Auspicabile approfondire, in particolare, gli effetti sul cuore destro e sulla circolazione polmonare, così importanti nell'universo delle interazioni cuore-

polmone, determinante fondamentale degli esiti di trattamento della patologia respiratoria critica con la ventilazione meccanica invasiva ed i supporti sostitutivi d'organo.

BIBLIOGRAFIA

1. Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. *Eur Respir J Suppl.* 2003 Nov;47:3s-14s.
2. De Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, Takala J, Sprung C, Cantraine F. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med.* 2000 Jul;26(7):915-21.
3. Vincent JL, Akça S, De Mendonça A, Haji-Michael P, Sprung C, Moreno R, Antonelli M, Suter PM; SOFA Working Group. Sequential organ failure assessment. The epidemiology of acute respiratory failure in critically ill patients(*). *Chest.* 2002 May;121(5):1602-9.
4. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967 Aug 12;2(7511):319-23.
5. ARDS Definition Task Force; Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012 Jun 20;307(23):2526-33.
6. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, Brochard L, Brower R, Esteban A, Gattinoni L, Rhodes A, Slutsky AS, Vincent JL, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ranieri VM. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.* 2012 Oct;38(10):1573-82.
7. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):788-800.

8. Laffey JG, Bellani G, Pham T, Fan E, Madotto F, Bajwa EK, Brochard L, Clarkson K, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Heunks LM, Kurahashi K, Laake JH, Larsson A, McAuley DF, McNamee L, Nin N, Qiu H, Ranieri M, Rubenfeld GD, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Correction to: Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study. *Intensive Care Med.* 2018 Jan;44(1):157-165.
9. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000 May 4;342(18):1334-49.
10. Agarwal R, Srinivas R, Nath A, Jindal SK. Is the mortality higher in the pulmonary vs the extrapulmonary ARDS? A meta analysis. *Chest.* 2008 Jun;133(6):1463-1473.
11. Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, Paolo S, Chiara G, Capelozzi VL, Barbas CS, Chiaranda M, Gattinoni L. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J Suppl.* 2003 Aug;42:48s-56s.
12. Fein A, Grossman RF, Jones JG, Overland E, Pitts L, Murray JF, Staub NC. The value of edema fluid protein measurement in patients with pulmonary edema. *Am J Med.* 1979 Jul;67(1):32-8.
13. Al-Saiedy M, Gunasekara L, Green F, Pratt R, Chiu A, Yang A, Dennis J, Pieron C, Bjornson C, Winston B, Amrein M. Surfactant Dysfunction in ARDS and Bronchiolitis is Repaired with Cyclodextrins. *Mil Med.* 2018 Mar 1;183(suppl_1):207-215.
14. Pierrakos C, Karanikolas M, Scolletta S, Karamouzou V, Velissaris D. Acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and therapeutic options. *J Clin Med Res.* 2012 Feb;4(1):7-16.
15. Burrell AJC, Lubnow M, Enger TB, Nanjayya VB, Philipp A, Malfertheiner MV, Lunz D, Bein T, Pellegrino VA, Müller T. The impact of venovenous extracorporeal membrane oxygenation on cytokine levels in patients with severe acute respiratory

distress syndrome: a prospective, observational study. *Crit Care Resusc.* 2017 Oct;19(Suppl 1):37-44.

16. Pereira P, Forel JM, Robert P, Nègre P, Biarnes-Pelicot M, Xeridat F, Bongrand P, Papazian L, Theodoly O. The leukocyte-stiffening property of plasma in early acute respiratory distress syndrome (ARDS) revealed by a microfluidic single-cell study: the role of cytokines and protection with antibodies. *Crit Care.* 2016 Jan 12;20:8.

17. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest.* 2012 Aug;122(8):2731-40.

18. Hoelz C, Negri EM, Lichtenfels AJ, Conceição GM, Barbas CS, Saldiva PH, Capelozzi VL. Morphometric differences in pulmonary lesions in primary and secondary ARDS. A preliminary study in autopsies. *Pathol Res Pract.* 2001;197(8):521-30.

19. Gattinoni L, Marini JJ, Pesenti A, Quintel M, Mancebo J, Brochard L. The "baby lung" became an adult. *Intensive Care Med.* 2016 May;42(5):663-673.

20. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med.* 2010 Oct;38(10 Suppl):S539-48.

21. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 May;149(5):1327-34.

22. Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2000 Jul 5;284(1):43-4.

23. Tremblay LN, Slutsky AS. Pathogenesis of ventilator-induced lung injury: trials and tribulations. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005 Apr;288(4):L596-8.

24. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999 Jul 7;282(1):54-61.
25. Lipes J, Bojmehrani A, Lellouche F. Low Tidal Volume Ventilation in Patients without Acute Respiratory Distress Syndrome: A Paradigm Shift in Mechanical Ventilation. *Crit Care Res Pract*. 2012;2012:416862.
26. Acute Respiratory Distress Syndrome Network; Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. 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 May 4;342(18):1301-8.
27. Rimensberger PC, Cox PN, Frndova H, Bryan AC. The open lung during small tidal volume ventilation: concepts of recruitment and "optimal" positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med*. 1999 Sep;27(9):1946-52.
28. Cinnella G, Grasso S, Raimondo P, D'Antini D, Mirabella L, Rauseo M, Dambrosio M. Physiological Effects of the Open Lung Approach in Patients with Early, Mild, Diffuse Acute Respiratory Distress Syndrome: An Electrical Impedance Tomography Study. *Anesthesiology*. 2015 Nov;123(5):1113-21.
29. Guérin C, Beuret P, Constantin JM, Bellani G, Garcia-Olivares P, Roca O, Meertens JH, Maia PA, Becher T, Peterson J, Larsson A, Gurjar M, Hajje Z, Kovari F, Assiri AH, Mainas E, Hasan MS, Morocho-Tutillo DR, Baboi L, Chrétien JM, François G, Ayzac L, Chen L, Brochard L, Mercat A; investigators of the APRONET Study Group, the REVA Network, the Réseau recherche de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR-recherche) and the ESICM Trials Group. A prospective international observational prevalence study on prone positioning of ARDS patients: the APRONET (ARDS Prone Position Network) study. *Intensive Care Med*. 2018 Jan;44(1):22-37.
30. Johnson NJ, Luks AM, Glenn RW. Gas Exchange in the Prone Posture. *Respir Care*. 2017 Aug;62(8):1097-1110.

31. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Müller T, Staudinger T, Brederlau J, Muellenbach R, Dembinski R, Graf BM, Wewalka M, Philipp A, Wernecke KD, Lubnow M, Slutsky AS. Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med.* 2013 May;39(5):847-56.
32. Terragni P, Faggiano C, Ranieri VM. Extracorporeal membrane oxygenation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2014 Feb;20(1):86-91.
33. International consensus conferences in intensive care medicine: Ventilator-associated Lung Injury in ARDS. This official conference report was cosponsored by the American Thoracic Society, The European Society of Intensive Care Medicine, and The Société de Réanimation de Langue Française, and was approved by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Dec;160(6):2118-24.
34. Richard JC, Brochard L, Vandelet P, Breton L, Maggiore SM, Jonson B, Clabault K, Leroy J, Bonmarchand G. Respective effects of end-expiratory and end-inspiratory pressures on alveolar recruitment in acute lung injury. *Crit Care Med.* 2003 Jan;31(1):89-92.
35. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, Lefrant JY, Prat G, Richecoeur J, Nieszkowska A, Gervais C, Baudot J, Bouadma L, Brochard L; Expiratory Pressure (Express) Study Group. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008 Feb 13;299(6):646-55.
36. Schmitt JM, Vieillard-Baron A, Augarde R, Prin S, Page B, Jardin F. Positive end-expiratory pressure titration in acute respiratory distress syndrome patients: impact on right ventricular outflow impedance evaluated by pulmonary artery Doppler flow velocity measurements. *Crit Care Med.* 2001 Jun;29(6):1154-8.

37. Jardin F, Vieillard-Baron A. Right ventricular function and positive pressure ventilation in clinical practice: from hemodynamic subsets to respirator settings. *Intensive Care Med.* 2003 Sep;29(9):1426-34.
38. Weber T, Tschernich H, Sitzwohl C, Ullrich R, Germann P, Zimpfer M, Sladen RN, Huemer G. Tromethamine buffer modifies the depressant effect of permissive hypercapnia on myocardial contractility in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Oct;162(4 Pt 1):1361-5.
39. Rose CE Jr, Van Benthuyzen K, Jackson JT, Tucker CE, Kaiser DL, Grover RF, Weil JV. Right ventricular performance during increased afterload impaired by hypercapnic acidosis in conscious dogs. *Circ Res.* 1983 Jan;52(1):76-84.
40. Puybasset L, Stewart T, Rouby JJ, Cluzel P, Mourgeon E, Belin MF, Arthaud M, Landault C, Viars P. Inhaled nitric oxide reverses the increase in pulmonary vascular resistance induced by permissive hypercapnia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 1994 Jun;80(6):1254-67.
41. Mekontso Dessap A, Charron C, Devaquet J, Aboab J, Jardin F, Brochard L, Vieillard-Baron A. Impact of acute hypercapnia and augmented positive end-expiratory pressure on right ventricle function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2009 Nov;35(11):1850-8.
42. Morimont P, Guiot J, Desaive T, Tchana-Sato V, Janssen N, Cagnina A, Hella D, Blaffart F, Defraigne JO, Lambermont B. Venovenous extracorporeal CO₂ removal improves pulmonary hemodynamics in a porcine ARDS model. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015 Apr;59(4):448-56.
43. Cherpanath TG, Landburg PP, Lagrand WK, Schultz MJ, Juffermans NP. Effect of extracorporeal CO₂ removal on right ventricular and hemodynamic parameters in a patient with acute respiratory distress syndrome. *Perfusion.* 2016 Sep;31(6):525-9.
44. Zocca E, Melchiorri C, Vittone F, Ferrari A, Urbino R, Terragni P, Ranieri VM. Modificazioni della funzione ventricolare destra nei pazienti sottoposti a ECCO2R

ed ECMO per ARDS severa. *Minerva Anestesiol.* 2010 Oct;76(10):(1 Suppl): 532-532.

45. Levitov A, Mayo PH, Slonim AD. *Ultrasuoni in Medicina Critica*. Edizioni UTET Scienze Mediche, Torino 2011.

46. Nicolosi GL, Antonini-Canterin F, Pavan D, Piazza R. *Manuale di Ecocardiografia Clinica*. Piccin, Padova 2008.

47. Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Augarde R, Fellahi JL, Prin S, Page B, Beauchet A, Jardin F. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications, and prognosis. *Crit Care Med.* 2001 Aug;29(8):1551-5.

48. Vieillard-Baron A, Chergui K, Rabiller A, Peyrouset O, Page B, Beauchet A, Jardin F. Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med.* 2004 Sep;30(9):1734-9.

49. Ryan T, Petrovic O, Dillon JC, Feigenbaum H, Conley MJ, Armstrong WF. An echocardiographic index for separation of right ventricular volume and pressure overload. *J Am Coll Cardiol.* 1985 Apr;5(4):918-27.

50. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, Gerbode F. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med.* 1972 Mar 23;286(12):629-34.

51. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, Morris AH, Peirce EC 2nd, Thomas AN, Proctor HJ, Drinker PA, Pratt PC, Bagniewski A, Miller RG Jr. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA.* 1979 Nov 16;242(20):2193-6.

52. Gattinoni L, Kolobow T, Tomlinson T, White D, Pierce J. Control of intermittent positive pressure breathing (IPPB) by extracorporeal removal of carbon dioxide. *Br J Anaesth.* 1978 Aug;50(8):753-8.

53. Kolobow T, Gattinoni L, Tomlinson TA, Pierce JE. Control of breathing using an extracorporeal membrane lung. *Anesthesiology*. 1977 Feb;46(2):138-41.
54. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, Marcolin R, Fumagalli R, Rossi F, Iapichino G, Romagnoli G, Uziel L, Agostoni A, et al. Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory failure. *JAMA*. 1986 Aug 15;256(7):881-6.
55. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF Jr, Weaver LK, Dean NC, Thomas F, East TD, Pace NL, Suchyta MR, Beck E, Bombino M, Sittig DF, Böhm S, Hoffmann B, Becks H, Butler S, Pearl J, Rasmusson B. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Feb;149(2 Pt 1):295-305.
56. Bigatello LM, Pesenti A. Ventilator-induced lung injury: less ventilation, less injury. *Anesthesiology*. 2009 Oct;111(4):699-700.
57. Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med*. 1954 Mar;37(3):171-85.
58. Dobell AR, Galva R, Sarkozy E, Murphy DR. Biologic evaluation of blood after prolonged recirculation through film and membrane oxygenators. *Ann Surg*. 1965 Apr;161(4):617-22.
59. Clowes GH Jr, Hopkins AL, Neville WE. An artificial lung dependent upon diffusion of oxygen and carbon dioxide through plastic membranes. *J Thorac Surg*. 1956 Nov;32(5):630-7.
60. Bramson ML, Osborn JJ, Main FB, O'Brien MF, Wright JS, Gerbode F. A new disposable membrane oxygenator with integral heat exchange. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1965 Sep;50:391-400.
61. Kondili E, Prinianakis G, Alexopoulou C, Vakouti E, Klimathianaki M, Georgopoulos D. Respiratory load compensation during mechanical ventilation-

proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors versus pressure support. *Intensive Care Med.* 2006 May;32(5):692-9.

62. Ranieri VM, Giuliani R, Mascia L, Grasso S, Petruzzelli V, Puntillo N, Perchiuzzi G, Fiore T, Brienza A. Patient-ventilator interaction during acute hypercapnia: pressure-support vs. proportional-assist ventilation. *J Appl Physiol* (1985). 1996 Jul;81(1):426-36.

63. Pieling MR, Fan E. Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2010 Dec 8;304(22):2521-7.

64. Livigni S, Maio M, Ferretti E, Longobardo A, Potenza R, Rivalta L, Selvaggi P, Vergano M, Bertolini G. Efficacy and safety of a low-flow veno-venous carbon dioxide removal device: results of an experimental study in adult sheep. *Crit Care.* 2006;10(5):R151.

65. Pesenti A, Rossi GP, Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L. Percutaneous extracorporeal CO₂ removal in a patient with bullous emphysema with recurrent bilateral pneumothoraces and respiratory failure. *Anesthesiology.* 1990 Mar;72(3):571-3.

66. Terragni P, Del Sorbo L, Mascia L, Urbino R, Martin EL, Birocco A, Faggiano C, Quintel M, Gattinoni L, Ranieri VM. Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology.* 2009 Oct;111(4):826-35.

67. Bass HE, Singer E. Pulmonary changes in uremia. *J Am Med Assoc.* 1950 Nov 4;144(10):819-23.

68. Ko GJ, Rabb H, Hassoun HT. Kidney-lung crosstalk in the critically ill patient. *Blood Purif.* 2009;28(2):75-83.

69. Jacob LP, Chazalet JJ, Payen DM, Villiers SM, Boudaoud S, Teillac P, Pruna AS, Idatte JM, Eurin BG. Renal hemodynamic and functional effect of PEEP ventilation in human renal transplantations. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Jul;152(1):103-7.

70. Payen DM, Farge D, Beloucif S, Levieil F, De La Coussaye JE, Carli P, Wirquin V. No involvement of antidiuretic hormone in acute antidiuresis during PEEP ventilation in humans. *Anesthesiology*. 1987 Jan;66(1):17-23.
71. Mesquida J, Kim HK, Pinsky MR. Effect of tidal volume, intrathoracic pressure, and cardiac contractility on variations in pulse pressure, stroke volume, and intrathoracic blood volume. *Intensive Care Med*. 2011 Oct;37(10):1672-9.
72. Höhne C, Boemke W, Schleyer N, Francis RC, Krebs MO, Kaczmarczyk G. Low sodium intake does not impair renal compensation of hypoxia-induced respiratory alkalosis. *J Appl Physiol* (1985). 2002 May;92(5):2097-104.
73. Darmon M, Schortgen F, Leon R, Moutereau S, Mayaux J, Di Marco F, Devaquet J, Brun-Buisson C, Brochard L. Impact of mild hypoxemia on renal function and renal resistive index during mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2009 Jun;35(6):1031-8.
74. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V, Cutz E, Liu M, Keshavjee S, Martin TR, Marshall JC, Ranieri VM, Slutsky AS. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2003 Apr 23-30;289(16):2104-12.
75. Akcay A, Nguyen Q, Edelstein CL. Mediators of inflammation in acute kidney injury. *Mediators Inflamm*. 2009;2009:137072.
76. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005 Apr 2-8;365(9466):1231-8.
77. Hoke TS, Douglas IS, Klein CL, He Z, Fang W, Thurman JM, Tao Y, Dursun B, Voelkel NF, Edelstein CL, Faubel S. Acute renal failure after bilateral nephrectomy is associated with cytokine-mediated pulmonary injury. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Jan;18(1):155-64.

78. Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Jun;14(6):1549-58.
79. Hassoun HT, Grigoryev DN, Lie ML, Liu M, Cheadle C, Tudor RM, Rabb H. Ischemic acute kidney injury induces a distant organ functional and genomic response distinguishable from bilateral nephrectomy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007 Jul;293(1):F30-40.
80. Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT, Cheadle C, Barnes KC, Rabb H. The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar;19(3):547-58.
81. Pasero D, Pistidda L, Piredda D, Liperi C, Cossu A, Esposito R, Muroli A, Mereu C, Rum C, Branca GP, Mulas F, Puci M, Sotgiu G, Terragni P. Lung (extracorporeal CO₂ removal) and renal (continuous renal replacement therapy) support: the role of ultraprotective strategy in Covid 19 and non-Covid 19 ARDS. A case-control study. *J Anesth Analg Crit Care*. 2024 Apr 27;4(1):27.
82. Orchard CH, Kentish JC. Effects of changes of pH on the contractile function of cardiac muscle. *Am J Physiol*. 1990 Jun;258(6 Pt 1):C967-81.
83. Bouferrache K, Vieillard-Baron A. Acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation, and right ventricular function. *Curr Opin Crit Care*. 2011 Feb;17(1):30-5.
84. Schmidt M, Tachon G, Devilliers C, Muller G, Hekimian G, Bréchet N, Merceron S, Luyt CE, Trouillet JL, Chastre J, Leprince P, Combes A. Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults. *Intensive Care Med*. 2013 May;39(5):838-46.
85. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994 Nov;47(11):1245-51.
86. Zanella A, Patroniti N, Isgrò S, Albertini M, Costanzi M, Pirrone F, Scaravilli V, Vergnano B, Pesenti A. Blood acidification enhances carbon dioxide removal of

membrane lung: an experimental study. *Intensive Care Med.* 2009 Aug;35(8):1484-7.

87. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med.* 2013 Nov 28;369(22):2126-36.

88. Bonetto C, Terragni P, Ranieri VM. Does high tidal volume generate ALI/ARDS in healthy lungs? *Intensive Care Med.* 2005 Jul;31(7):893-5.

89. Schmidt M, Jaber S, Zogheib E, Godet T, Capellier G, Combes A. Feasibility and safety of low-flow extracorporeal CO₂ removal managed with a renal replacement platform to enhance lung-protective ventilation of patients with mild-to-moderate ARDS. *Crit Care.* 2018 May 10;22(1):122.

90. Grasso S, Stripoli T, Mazzone P, Pezzuto M, Lacitignola L, Centonze P, Guarracino A, Esposito C, Herrmann P, Quintel M, Trerotoli P, Bruno F, Crovace A, Staffieri F. Low respiratory rate plus minimally invasive extracorporeal Co₂ removal decreases systemic and pulmonary inflammatory mediators in experimental Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2014 Jun;42(6):e451-60.

91. Bouferrache K, Vieillard-Baron A. Acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation, and right ventricular function. *Curr Opin Crit Care.* 2011 Feb;17(1):30-5.