

## Valore prognostico di differenti indici di spazio morto in pazienti affetti da Acute Lung Injury e ARDS ventilati meccanicamente\*

Umberto Lucangelo, MD; Francesca Bernabè, MD; Sara Vatua, MD;  
Giada Degrassi, MD; Ana Villagrà, MD; Rafael Fernandez, MD;  
Pablo V. Romero, MD; Pilar Saura, MD; Massimo Borelli, MS;  
Lluís Blanch, MD, PhD

**Obiettivo dello studio:** Lo scopo di questo studio prospettico osservazionale è stato valutare l'utilità degli indici derivati di spazio morto nel predire la sopravvivenza nei pazienti ventilati meccanicamente e affetti da ALI (acute lung injury) e ARDS.

**Popolazione dello studio:** Sono stati arruolati trentasei pazienti con ALI [Murray score,  $\geq 1$ ; rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  (frazione inspirata di ossigeno)  $< 300$ ] ricoverati in terapia intensiva in due diversi ospedali.

**Misurazioni:** Al momento del ricovero, a 24 e a 48 ore sono stati misurati i seguenti parametri: SAPS II; rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ ; compliance del sistema respiratorio; indici capnografici (spazio morto di Bohr) e spazio morto fisiologico [spazio morto di Enghoff ( $\text{VD}_{\text{phys}}/\text{VT}$ )], pendenza della  $\text{CO}_2$  espirata normalizzata, produzione di anidride carbonica, e il rapporto ventilazione alveolare (VAE)/ volume corrente (VT).

**Risultati:** Il miglior fattore predittivo è stato il rapporto VAE/VT al momento del ricovero (VAE/VT-adm) e a 48 ore (VAE/VT-48h) [ $p = 0,013$ ], con sensibilità dell'82% e specificità del 64%. La differenza tra VAE/VT-48h e VAE/VT-adm ha mostrato una sensibilità del 73% e una specificità del 93% con un likelihood ratio (rapporto di verosimiglianza, LR) di 10,2 e un'area sotto la curva ROC (receiver operating characteristic) di 0,83. L'interazione tra rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  e VAE/VT-adm è predittiva della sopravvivenza ( $p = 0,003$ ) con un'area sotto la curva ROC di 0,75 e un LR di 8,8, sensibilità del 63% e specificità del 93%. Gli indici registrati dopo 2 ore dall'ingresso non sono risultati correlati all'outcome.

**Conclusioni:** Misurazioni noninvasive del rapporto VAE/VT all'ingresso in terapia intensiva e dopo 48 ore di ventilazione meccanica, associate al rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ , forniscono informazioni utili sulla prognosi dei pazienti critici affetti da ALI

(*CHEST Edizione Italiana 2008; 1:46-55*)

**Parole chiave:** ALI; ventilazione meccanica; prognosi; spazio morto polmonare; capnografia volumetrica

**Abbreviazioni:** ALI = acute lung injury; CI = intervallo di confidenza; Crs = compliance del sistema respiratorio; DSA = margine di tolleranza dello spazio morto (dead space allowance);  $\text{FIO}_2$  = frazione inspiratoria di ossigeno; LR = rapporto di verosimiglianza; OI = indice di ossigenazione (oxygenation index); PEEP = pressione positiva di fine espirazione;  $\text{PETCO}_2 = \text{PCO}_2$  di fine espirazione; ROC = receiver operating characteristic;  $\Delta\text{Rrs}$  = resistenza tissutale; Rrs = resistenza respiratoria totale; SAPS = simplified acute physiologic score; Slope N-75% = pendenza della  $\text{CO}_2$  espiratoria normalizzata; SOFA = sequential organ failure assessment; VAE = ventilazione alveolare;  $\Delta\text{VAE}/\text{VT}$  = rapporto tra differenza ventilazione alveolare all'ingresso e a 48 ore e volume corrente; VAE/VT-adm = rapporto ventilazione alveolare/volume corrente all'ingresso in ICU; VAE/VT-48 h = rapporto ventilazione alveolare/volume corrente a 48 ore;  $\dot{\text{V}}\text{CO}_2$  = produzione di anidride carbonica;  $\text{VD}_{\text{Bohr}}/\text{VT}$  = spazio morto di Bohr;  $\text{VD}_{\text{phys}}/\text{VT}$  = spazio morto di Enghoff;  $\text{VD}_{\text{phys}}/\text{VT-48h}$  = spazio morto di Enghoff a 48 ore; VT = volume corrente

**L**e misurazioni “al letto del malato” dell’end-tidal  $\text{PCO}_2$  ( $\text{PETCO}_2$ ) e dello spazio morto sono state correlate rispettivamente alla prognosi dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico d’urgenza per trauma<sup>1</sup> e dei pazienti affetti da ARDS.<sup>2</sup> Tuttavia,  $\text{PETCO}_2$  può essere utilizzata solo per approssimare la frazione di  $\text{CO}_2$  nei gas alveolari quando la  $\text{CO}_2$  di fine espirazione e nei gas alveolari è identica.<sup>3,4</sup> Nei pazienti con ARDS, il grado di alterazione dello spazio morto in condizioni cliniche standardizzate [volume corrente (VT) e pressione positiva di fine espirazione (PEEP) costanti] all’ingresso in TI o entro le prime 24h, è caratteristico dei pazienti con prognosi infausta e potrebbe avere un valore prognostico.<sup>2,5</sup>

La combinazione di tecnologie avanzate per il monitoraggio del flusso nelle vie aeree e per la capnografia centrale (mainstream) consente di calcolare al letto del paziente respiro per respiro e in modo non invasivo la produzione di  $\text{CO}_2$  ( $\dot{V}\text{CO}_2$ ) per ogni espirazione, la pendenza della fase III del capnogramma espiratorio impostato come funzione del VT esalato (ovvero, curva  $\text{CO}_2$ -VT),<sup>3</sup> lo spazio morto di Bohr ( $\text{VDBoHR}/\text{VT}$ ),<sup>6</sup> e il rapporto ventilazione alveolare (VAE)/VT, indipendentemente dal setting ventilatorio.<sup>7</sup> Le variazioni del  $\dot{V}\text{CO}_2$  durante rebreathing e il tasso di aumento della  $\text{CO}_2$  espirata sono stati utilizzati come indici non invasivi della portata cardiaca<sup>8</sup> e delle disuguaglianze del rapporto ventilazione/perfusione.<sup>9</sup> Inoltre, la capnografia volumetrica è stata utilizzata come monitoraggio al letto dei pazienti affetti da embolia polmonare.<sup>10,11</sup> Il rapporto VAE/VT, indice di disomogeneità alveolare, si correla con la

gravità del danno polmonare<sup>12</sup> e non è influenzato dal setting ventilatorio nei pazienti in ventilazione meccanica con acute lung injury (ALI) e ARDS.<sup>7,12</sup> Lo scopo di questo studio è valutare l’utilità di questi indici capnografici non invasivi nel predire la prognosi dei pazienti affetti da ALI o ARDS ventilati meccanicamente all’ingresso in TI e nel periodo che va dalle 24 alle 48 ore di trattamento.

## MATERIALI E METODI

Sono stati analizzati in modo prospettico 36 pazienti affetti da ALI ventilati meccanicamente, ricoverati nei reparti di Terapia Intensiva dell’Ospedale di Sabadell (Sabadell, Spagna) [22 pazienti] e dell’Ospedale di Cattinara, Trieste (Trieste, Italia) [14 pazienti]. Il protocollo è stato approvato dal Comitato Etico di entrambi gli ospedali e il consenso informato non è stato richiesto a causa della natura osservazionale dello studio. È stata definita come ALI un punteggio di danno polmonare di Murray  $\geq 1$ <sup>13</sup> e un rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$ .<sup>14</sup> I criteri di esclusione sono stati: età inferiore a 18 anni, patologia terminale, malattie croniche ipercapniche, gravidanza, embolia polmonare massiva, deformità della parete toracica, fistole broncopleuriche, e presenza di aria extraalveolare alla radiografia del torace. Sono stati inoltre esclusi dallo studio i pazienti deceduti entro le 48 ore.

Il SAPS II (simplified acute physiologic score) è stato calcolato all’ingresso in TI. I dati sono stati raccolti dopo 30 minuti di condizioni cliniche stabili nei seguenti tre momenti: entro 12 ore dal ricovero; dopo 24 ore; dopo 48 ore. Anche il punteggio SOFA (sequential organ failure assessment) è stato calcolato al ricovero, a 24 e a 48 ore. Sono stati registrati i parametri gasometrici, emodinamici, e di meccanica respiratoria, e sono stati calcolati gli indici capnografici.

I pazienti sono stati intubati per via orotracheale e ventilati meccanicamente in modalità assist control con strategia protettiva per i polmoni (VT da 6 a 8 ml/kg e PEEP moderata/alta) in base alla valutazione del curante. La sedazione è stata mantenuta in modo continuativo con midazolam (da 0,03 a 0,2 mg/Kg/h). La gestione clinica dei malati e la decisione di cominciare il monitoraggio invasivo della gittata cardiaca in 10 pazienti sono state determinate da intensivisti non coinvolti in questo studio.

La capnografia volumetrica respiro per respiro (vale a dire la curva  $\text{CO}_2$ -VT) è stata ottenuta con un capnografo mainstream con un pneumotacografo a pressione differenziale (Novamatrix  $\text{CO}_2$ SMO+; Novamatrix Medical System; Wallingford, CT) connesso tra il tubo endotracheale e la Y del ventilatore. Il flusso, la pressione all’apertura delle vie aeree e la

\*Dal Department of Perioperative Medicine, Intensive Care and Emergency (Drs. Lucangelo, Bernabè, Vatia, and Degrassi), Cattinara Hospital, Trieste University School of Medicine, Trieste, Italy; Critical Care Center (Drs. Villagrà, Fernandez, Saura, and Blanch), Hospital de Sabadell, Institut Universitari Fundació Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; Laboratorio de Neumología Experimental (Dr. Romero), Hospital Universitario de Bellvitge, L’Hospitalet de Llobregat, Llobregat, Spain; and the Department of Mathematics and Computer Science (Mr. Borelli), Trieste University, Trieste, Italia.

Questo studio è stato supportato dal Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica and Instituto de Salud Carlos III Red GIRA (G03/063), Red Respira (ISCiii RTIC 03/11), and Institut Universitari Fundació Parc Taulí.

Gli Autori non hanno segnalato all’ACCP alcun conflitto di interesse con nessuna delle aziende/organizzazioni i cui prodotti o servizi sono stati discussi in questo articolo.

Manoscritto ricevuto il 17 aprile 2007; revisione accettata il 2 ottobre 2007.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell’American College of Chest Physicians ([www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml](http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml)).

Corrispondenza: Umberto Lucangelo, MD, Ospedale di Cattinara, Dipartimento di Medicina Perioperatoria, Terapia Intensiva ed Emergenza, Strada di Fiume 447, I-34149 Trieste, Italy; e-mail: [u.lucangelo@fnc.units.it](mailto:u.lucangelo@fnc.units.it)

(CHEST 2008; 133:62-71)

concentrazione di CO<sub>2</sub> sono state registrate simultaneamente per periodi di tre minuti dal capnografo con una frequenza di misurazione di 100 Hz. La concentrazione di CO<sub>2</sub> è stata misurata con un assorbitore a infrarossi con un tempo di risposta inferiore a 75 ms. Questo dispositivo veniva calibrato prima di ogni esperimento secondo le istruzioni della casa produttrice. Per l'analisi sono stati selezionati 10 cicli non consecutivi scelti casualmente dalle registrazioni eseguite in ogni paziente e condizione. L'analisi di questi cicli è stata condotta in modo computerizzato, utilizzando un software sviluppato specificamente nei nostri laboratori e basato su Labview versione 3.1 (National Instruments; Austin, TX).

Il  $\dot{V}CO_2$  è stato calcolato tramite integrazione matematica del flusso misurato e del segnale della CO<sub>2</sub>, e quindi normalizzato per la ventilazione minuto. La pendenza della fase III della curva CO<sub>2</sub>/VT è stata determinata tramite regressione lineare applicando il metodo dei quadrati minimi tra il 75% del volume espirato e il punto di fine espirazione. Per evitare differenze dovute a diverse frequenze respiratorie, la pendenza della fase III è stata normalizzata dividendola per PETCO<sub>2</sub> [vale a dire, pendenza normalizzata della CO<sub>2</sub> espirata (slope-N-75%)].<sup>15</sup> VDBohr/VT è stato calcolato con le equazioni classiche.<sup>3</sup> Lo spazio morto fisiologico (VDphys/VT) è stato calcolato tramite la modificazione di Enghoff dell'equazione di Bohr.<sup>3,4</sup> L'indice più nuovo, il rapporto VAE/VT, è stato calcolato come descritto precedentemente.<sup>7</sup> In breve, il  $\dot{V}CO_2$ , costruito come funzione del volume espirato, origina una curva  $\dot{V}CO_2/VT$ ; da questa curva, gli ultimi 50 punti di ogni ciclo sono stati estrapolati a posteriori tramite regressione lineare applicando i quadrati minimi in modo da rappresentare il comportamento ideale del polmone (retta punteggiata). Assumendo una contaminazione fissa dello spazio morto del 5% [cioè, margine di tolleranza dello spazio morto (DSA, dead space allowance)], è stata creata una retta che avesse il suo massimo valore a fine espirazione e una pendenza di 0,95 volte quella della linea ideale (1-DSA). L'espirazione del gas alveolare inizia all'intersezione tra la curva  $\dot{V}CO_2/VT$  e la retta. Il volume compreso tra questo punto e la fine dell'espirazione è VAE, e questo viene espresso come rapporto VAE/VT.<sup>7,16</sup> Le curve di flusso e pressione ottenute tramite il capnografo (CO<sub>2</sub>SMO+; Novamatrix Medical System) sono state analizzate successivamente per ottenere VT integrando il flusso sul tempo. In seguito, sono state calcolate la compliance del sistema respiratorio (Crs) e le resistenze totali del sistema respiratorio (Rrs), nonché le componenti resistive delle vie aeree e tissutale ( $\Delta Rrs$ ), così come precedentemente descritto.<sup>12</sup> Infine, è stato calcolato anche l'indice di ossigenazione (OI; vale a dire pressione media delle vie aeree  $\times$  100/PaO<sub>2</sub>) all'ingresso in TI, dopo 24 e 48 ore.

## Analisi statistica

I valori, parametrici e non parametrici, sono stati espressi come media  $\pm$  DS, mediana e quartile rispettivamente. Il t test di Student/Welch è stato utilizzato per confrontare i valori medi, e il test di Wilcoxon è stato utilizzato per confrontare i ranghi tra sopravvissuti e non sopravvissuti. È stato utilizzato un test lineare massimale (in cui sono state incluse variabili esplicative e interazione non lineare) per analizzare la risposta binaria di outcome correlata alle variabili esplicative studiate. Per le variabili di prognosi sono state costruite delle curve ROC (receiver operating characteristic). L'analisi statistica è stata condotta utilizzando un pacchetto statistico open-source [R(www.R-project.org)].<sup>17</sup>

## RISULTATI

Sono stati inclusi 36 pazienti, 12 donne e 24 uomini, con un'età media di 66 anni  $\pm$  15,2. Nessun paziente è deceduto prima di 48 ore. I soggetti pro-

**Tabella 1—Confronto degli score fisiologici, scambio gassoso, parametri ventilatori ed indici di capnografia volumetrica all'ammissione in ICU tra sopravvissuti e deceduti\***

Variabili	Sopravvissuti (n = 22)	Deceduti (n = 14)	Valore di p
SAPS II	37,5 (32–45)	49 (36–54)	0,144
Punteggio SOFA	7 (6–9)	8,5 (5–10)	0,463
Lung Injury Score	1,63 (1,25–2)	2,38 (1,25–3)	0,112
OI	7,6 $\pm$ 3,6	10,5 $\pm$ 4,8	0,147
Crs, L/cmH <sub>2</sub> O	38 $\pm$ 11,7	32 $\pm$ 11,7	0,175
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> , mmHg	201 $\pm$ 60	194 $\pm$ 96	0,799
PaCO <sub>2</sub> , mm Hg	38 $\pm$ 9,2	40 $\pm$ 10,2	0,481
Pressione arteriosa media, mmHg	82 $\pm$ 12,8	72 $\pm$ 14,3	0,052
Portata cardiaca, L/min (n 10)	6,3 $\pm$ 2,7	4,7 $\pm$ 2,1	0,325
Volume minuto, L	8,3 $\pm$ 2,3	9,2 $\pm$ 4,2	0,432
Frequenza respiratoria (atti/min)	15 $\pm$ 3,7	20 $\pm$ 7,8	0,028†
VT (mL/Kg)	7,0 $\pm$ 1,2	6,4 $\pm$ 1,1	0,178
Pressione di plateau cmH <sub>2</sub> O	25 $\pm$ 3,5	24 $\pm$ 7	0,795
PEEP, cmH <sub>2</sub> O	9 $\pm$ 4	8,3 $\pm$ 2,6	0,645
$\Delta Rrs$ , cmH <sub>2</sub> O/L/s	3,9 $\pm$ 2,5	3,8 $\pm$ 3,4	0,944
Rrs cmH <sub>2</sub> O/L/s	13,5 $\pm$ 5,8	14,8 $\pm$ 6,3	0,279
Slope-N-75	0,67 $\pm$ 0,38	0,74 $\pm$ 0,43	0,649
VDBohr/VT	0,41 $\pm$ 0,19	0,44 $\pm$ 0,17	0,610
VDphys/VT	0,47 $\pm$ 0,19	0,55 $\pm$ 0,13	0,152
Rapporto VAE/VT	0,42 $\pm$ 0,17	0,41 $\pm$ 0,13	0,970
VCO <sub>2</sub> , ml/min	214 $\pm$ 82	225 $\pm$ 115	0,820

\*I valori sono forniti come media  $\pm$  DS o come mediana (range interquartile) se non indicato diversamente.

†Significatività statistica raggiunta (p < 0,05) grazie all'applicazione di strategie ventilatorie protettive nei pazienti affetti da ARDS.

**Tabella 2—Variabili in studio tra sopravvissuti e deceduti all'ammissione, 24h e 48h dopo il ricovero in ICU\***

Variabili	Al ricovero in TI	a 24h	a 48h
SOFA			
D	8,5 (5–10)	9,5 (6–11)	7,5 (5–12)
S	7,0 (6–9)	8,0 (7–10)	7,0 (5–9)
OI			
D	10,5 ± 4,8	11,2 ± 6,4	10,7 ± 7,0
S	7,6 ± 3,6	7,7 ± 3,6	6,5 ± 2,8
Rapporto PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> mm Hg			
D	194 ± 96	191 ± 104	192 ± 100
S	201 ± 60	199 ± 57	231 ± 83
Pressione di plateau cm H <sub>2</sub> O			
D	24,4 ± 7,2	24,9 ± 6,8	25,2 ± 7,1
S	24,9 ± 3,9	23,4 ± 4,6	23,9 ± 4,5
Rrs, cm H <sub>2</sub> O/L/s			
D	16,2 ± 5,2	17,6 ± 3,2	15,0 ± 5,1
S	15,0 ± 9,9	15,2 ± 6,7	16,4 ± 7,2
Crs, mL/cm H <sub>2</sub> O			
D	32 ± 12,2	33 ± 16,1	35 ± 15,7
S	37 ± 12,6	38 ± 10,3	37 ± 12,2
ΔRrs, cm H <sub>2</sub> O/L/s			
D	3,9 ± 3,48	4,4 ± 2,73	3,6 ± 2,50
S	4,1 ± 2,78	3,9 ± 2,32	3,4 ± 2,87
MAP, mm Hg			
D	72 ± 14,3	78 ± 11,7	78 ± 12,0
S	82 ± 12,8	81 ± 11,3	84 ± 13,7
VDBohr/VT			
D	0,45 ± 0,18	0,43 ± 0,18	0,44 ± 0,19
S	0,43 ± 0,18	0,43 ± 0,16	0,40 ± 0,17
VDphys/VT			
D	0,55 ± 0,13	0,54 ± 0,14	0,56 ± 0,13
S	0,48 ± 0,17	0,48 ± 0,14	0,44 ± 0,15
SlopeN-75%			
D	0,74 ± 0,43	0,77 ± 0,37	0,86 ± 0,34
S	0,69 ± 0,39	0,62 ± 0,31	0,66 ± 0,37
ṠCO <sub>2</sub> , mL/min			
D	225 ± 115	220 ± 81	223 ± 82
S	214 ± 82	215 ± 80	236 ± 86
Rapporto VAE/VT			
D	0,42 ± 0,13	0,36 ± 0,13	0,34 ± 0,11
S	0,42 ± 0,17	0,44 ± 0,17	0,46 ± 0,17
VT, mL/kg			
D	6,4 ± 1,1	7 ± 2,2	7,2 ± 2
S	7 ± 1,2	6,8 ± 1	6,6 ± 1
PEEP, cm H <sub>2</sub> O			
D	8,3 ± 2,6	7,4 ± 3,3	8,8 ± 2
S	9 ± 4	8,9 ± 3,7	8,8 ± 2,7
Frequenza respiratoria, atti/min			
D	20 ± 7,8	19 ± 6,8	19 ± 6,8
S	15 ± 3,7†	16 ± 3,9	16 ± 4,4

\*I valori sono forniti come mediana (range interquartile) o media ± DS. D = deceduto; S = sopravvissuto; MAP = pressione arteriosa media; Slope-N-75 = pendenza normalizzata della CO<sub>2</sub>.

†Significatività statistica raggiunta (p < 0,05).

venienti dalle due differenti terapie intensive differivano per l'età media (Ospedale di Sabbadell 61,3 ± 16,5 anni; Ospedale di Trieste 73,4 ± 9,4 anni; p < 0,05). Le variabili cliniche studiate (Tabelle 1 e 2) e la mortalità sono risultate simili nei due Ospedali (41% e 36% rispettivamente; differenza non significativa). Di conseguenza i dati sono stati analizzati come se provenissero da una singola popolazione.

La durata mediana della ventilazione è stata 10 giorni (minimo, 3 gg; quartile inferiore 7 gg; quartile superiore 15,5 gg; massimo 73 gg). La mortalità in terapia intensiva è stata del 39% (14 soggetti deceduti e 22 sopravvissuti), mentre la predittività del SAPS II sulla mortalità è stata del 27%. Il numero mediano di giorni liberi da ventilazione (calcolato il ventottesimo giorno) nei 22 pazienti sopravvissuti è stato 19 giorni (minimo, 2 gg; quartile inferiore 16 gg; quartile superiore 22 gg; massimo 25 gg) mentre è stato 0 giorni (minimo 0 gg; quartile inferiore 0 gg; quartile superiore 0 gg; massimo 12 gg) nei 14 pazienti con prognosi infausta (p < 0,01). I dati di base sono mostrati in Tabella 1, e le misure ripetute delle variabili registrate dopo 24 e 48 ore sono mostrate in Tabella 2.

Per indagare il valore prognostico delle variabili esplicative (Tabella 2), è stato applicato un modello di analisi lineare. Il principale fattore predittivo di prognosi è stato derivato dal rapporto VAE/VT al momento dell'ingresso in Terapia Intensiva (VAE/VT-adm) e dopo 48 ore (VAE/VT-48h), come espresso dal modello adeguato minimo per predire l'outcome (p = 0,013) nell'equazione lineare che segue:

$$\text{Outcome} = 0,38 - 1,49 (\text{VAE/VTadm}) + 2,06 (\text{VAE/VT48h}) \quad (1)$$

Valori superiori a 0,5 possono essere interpretati come predittivi di sopravvivenza, e valori inferiori a 0,5 indicano una prognosi negativa (a causa della scelta dei livelli, 0 = D, 1 = S). Nel nostro studio, il modello è caratterizzato dalla presenza di 4 falsi positivi, cioè sopravvissuti malgrado un fattore predittivo inferiore a 0,5 e da 5 risultati falsi negativi (sensibilità 82%; specificità 64%).

La linearità dell'equazione 1 permette di semplificare la previsione dell'outcome, considerando la differenza tra VAE/VT-48h e VAE/VT-adm (ΔVAE/VT). Per trovare un valore cut-off di ΔVAE/VT e massimizzare la sensibilità e la specificità, è stata condotta un'analisi della curva ROC. Utilizzando 0,011 come cut-off per ΔVAE/VT è stata aumentata l'affidabilità della previsione dell'outcome, raggiungendo una sensibilità del 73% e una specificità del 93% con un rapporto di verosimiglianza (LR) di 10,2 e un'area sotto la curva ROC di 0,83 [intervallo di confidenza al 95% (CI), da 0,67 a 0,93]. In questo caso, la predittività aumenta (odds ratio, 44,2) con 5 risultati

falsi positivi (sopravvissuti con un  $\Delta\text{VAE}/\text{VT} \leq 0,011$ ) ed un solo risultato falso negativo (ovvero un paziente deceduto con un  $\Delta\text{VAE}/\text{VT} > 0,011$ ).

Il Lung Injury Score, il rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  all'ingresso in TI, e il  $\text{VD}_{\text{phys}}/\text{VT}$  dopo 48h ( $\text{VD}_{\text{phys}}/\text{VT}$ -48h) sono stati identificati tramite analisi in un modello lineare. Il Lung Injury Score come fattore predittivo della prognosi ha mostrato un'area sotto la curva ROC di 0,66, una LR di 2,3, una sensibilità dell'82% e una specificità del 64% con un valore soglia  $> 2$ .

L'outcome correlato all'OI ( $p = 0,01$ ) è espresso dalla seguente formula:

$$\text{Outcome} = -1,16 + 0,02 \times (\text{PaO}_2/\text{FIO}_2\text{-adm}) - 0,000045 \times (\text{PaO}_2/\text{FIO}_2\text{-adm})^2 \quad (2)$$

e mostra un'area sotto la curva ROC di 0,79, una LR di 3,0, una sensibilità dell'86% e una specificità del 71% con un valore soglia  $> 0,53$ .  $\text{VD}_{\text{phys}}/\text{VT}$ -48h è espresso dalla seguente formula ( $p = 0,02$ ):

$$\text{Outcome} = 1,24 - 1,36 \times (\text{VD}_{\text{phys}}/\text{VT}-48) \quad (3)$$

che mostra un'area sotto la curva ROC di 0,75, una LR di 8,8, una sensibilità del 63%, una specificità del 93%, con un cut-off  $> 0,46$ .

Infine, i risultati di un modello lineare più complesso, che include le interazioni tra le variabili esplicative significative suggerisce che l'outcome possa essere predetto ( $p = 0,003$ ) dall'equazione che segue:

$$\begin{aligned} \text{Outcome} = & -1,84 + 0,013 \times (\text{PaO}_2/\text{FIO}_2\text{-adm}) \\ & + 5,7 \times (\text{VAE}/\text{VT}\text{-adm}) - 0,03 \\ & \times (\text{PaO}_2/\text{FIO}_2\text{-adm} \times \text{VAE}/\text{VT}\text{-adm}) \quad (4) \end{aligned}$$

con un'area sotto la curva ROC di 0,84, una LR di 2,3, una sensibilità del 100% e una specificità del 57%, con un valore soglia  $>$  di 0,37. Gli indici registrati dopo 24 ore dal ricovero in TI non sono risultati essere utili nell'interpretazione dell'outcome.

Con l'intento di valutare ulteriormente la sua validità come fattore predittivo dell'outcome, abbiamo controllato il nostro modello più semplice ( $\Delta\text{VAE}/\text{VT}$ ), nelle sottopopolazioni di pazienti affetti da ALI e ARDS, definite secondo l'European-North-American Consensus<sup>14</sup> (Tabella 3). Applicando il valore di cut-off di  $\Delta\text{VAE}/\text{VT}$  di 0,011 precedentemente ottenuto in 10 pazienti affetti da ARDS (ARDS polmonare 8 pazienti; ARDS extrapolmonare 2 pazienti) [Figura 1], l'analisi della curva ROC mostra una sensibilità del 67%, una specificità del 100% e un'area sotto la curva ROC di 0,72 (IC al 95%, da 0,63 a 0,94). Per i 26 pazienti affetti da ALI (5 pazienti affetti da polmonite, 7 da sepsi severa, 4 da contu-

**Tabella 3—Confronto dei punteggi fisiologici, scambio gassoso, parametri ventilatori ed indici di capnografia volumetrica all'ammissione in TI tra i pazienti con ALI e quelli con ARDS\***

Variabili	Pazienti ALI (n = 26)	Pazienti ARDS (n = 10)	Valore di p
Età, anni	64,3 ± 15,5	70,3 ± 14,5	0,300
SAPS II	37,5 (32–52)	44 (41–53)	0,322
Punteggio SOFA	6,5 (5–9)	10 (8–11)	0,015†
Lung injury score	1,3 (1–2)	2,63 (2,25–3)	< 0,01‡
OI	7,0 ± 2,7	13,2 ± 4,5	< 0,01‡
Crs, mL/cm H <sub>2</sub> O	37 ± 10,8	31,4 ± 14,1	0,203
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> , mm Hg	225 ± 68	128 ± 37	< 0,01‡
PaCO <sub>2</sub> , mm Hg	37 ± 7,9	42,6 ± 12,7	0,139
Pressione arteriosa media, mmHg	80 ± 12,7	75 ± 17,3	0,400
Portata cardiaca, L/min (n = 10)	5,7 ± 1,8	5,3 ± 3,2	0,812
Volume minuto, L	8,5 ± 2,9	8,9 ± 3,9	0,783
Frequenza respiratoria atti/min	15,9 ± 4,6	20 ± 8,3	0,068
VT, mL/kg	7,0 ± 1,6	6,4 ± 1,2	0,243
Pressione di plateau, cmH <sub>2</sub> O	23,9 ± 4,2	26 ± 6,9	0,271
PEEP, cm H <sub>2</sub> O	8,6 ± 3,6	9,8 ± 3,3	0,362
ΔRrs, cm H <sub>2</sub> O/L/s	3,7 ± 2,4	4,1 ± 3,9	0,694
Rrs, cm H <sub>2</sub> O/L/s	13,8 ± 5,9	15,1 ± 6,1	0,353
SlopeN-75%	0,68 ± 0,36	0,75 ± 0,49	0,644
VDBohr/VT	0,42 ± 0,18	0,42 ± 0,17	0,950
VD <sub>phys</sub> /VT	0,49 ± 0,18	0,54 ± 0,14	0,444
Rapporto VAE/VT	0,42 ± 0,16	0,40 ± 0,14	0,632
V̇CO <sub>2</sub> , mL/min	226 ± 111	232 ± 106	0,877

\*I valori sono forniti come media ± DS o come mediana (range interquartile) se non indicato diversamente.

†p < 0,05.

‡p = < 0,01.

sione polmonare, 10 da insufficienza respiratoria post-operatoria) ha mostrato una sensibilità del 74%, una specificità dell'86% (ovvero c'è stato un solo falso negativo su 7 soggetti) con una LR di 5,16 ed un'area sotto la curva ROC di 0,83 (CI al 95% da 0,63 a 0,95).

## DISCUSSIONE

Studi pionieristici<sup>18</sup> hanno dimostrato come lo spazio morto fisiologico e la sua evoluzione nei primi giorni di malattia siano associati alla mortalità nei pazienti affetti da ARDS. Solo nell'ultima decade la misura di  $\text{VD}_{\text{phys}}/\text{VT}$  è riuscita a riconquistare l'attenzione della ricerca. Nuckton e coll.<sup>2</sup> sono gli autori dello studio di maggior successo che suggerisce che un elevato rapporto  $\text{VD}_{\text{phys}}/\text{VT}$  sia associato in maniera indipendente ad un'augmentata mortalità nei pazienti colpiti da ARDS. Lo svantaggio di questo metodo consiste nella necessità di modificare il

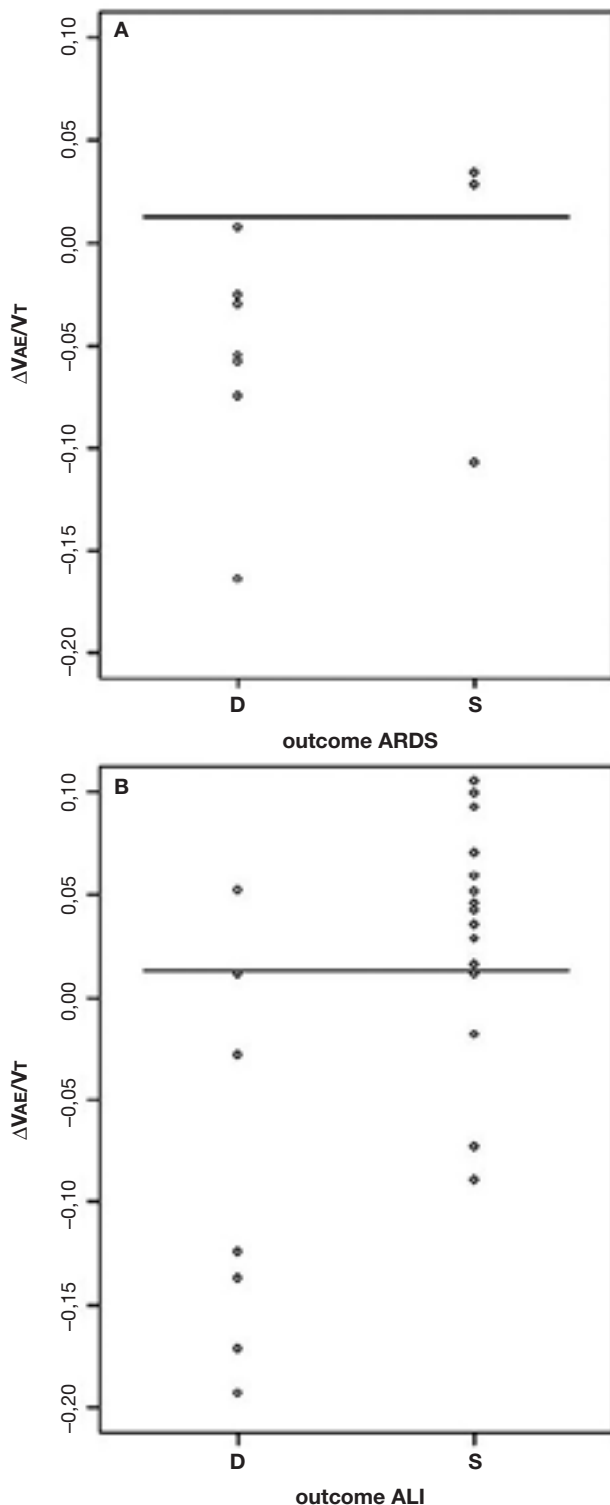


FIGURA 1. Capacità di  $\Delta VAE/VT$  nel predire l'outcome valutata in un sottogruppo di pazienti con ALI e ARDS. *In alto*, A: in evidenza la specificità del 100% nel predire l'outcome nei pazienti con ARDS (nessun falso negativo). *In basso*, B: mostra una specificità dell'86% nel predire l'outcome nei pazienti con ALI (un falso negativo in sette casi). La linea retta rappresenta un valore cut-off di 0,011, come predetto dal nostro modello semplificato.

ventilatore per ottenere la misurazione dello spazio morto. Negli ultimi anni sono stati descritti lievi miglioramenti nel predire la mortalità, ottenuti con misurazioni seriali di  $VD_{phys}/VT$  durante la prima settimana di ARDS.<sup>5</sup> Questo studio conferma i risultati ottenuti in precedenza sul valore prognostico dello spazio morto, e, cosa ancora più interessante, dimostra che le variazioni dello spazio morto e dell'indice  $VAE/VT$  misurati senza modifiche al ventilatore siano anch'essi associati alla prognosi nei pazienti ventilati con una strategia non aggressiva.<sup>5,7,19-22</sup>

### Limiti dello studio

I limiti di questo studio sono principalmente legati alle dimensioni del campione, alla lunghezza delle misurazioni seriali e all'elevato tasso di mortalità. Le dimensioni del nostro campione sono dipese solo dalla disponibilità di pazienti che rispondessero ai criteri di inclusione e dall'accessibilità dello studio. Considerando che le piccole dimensioni del campione possono spiegare il fallimento di alcune variabili per raggiungere la significatività, questo non influenza il nostro messaggio, basato su variabili che facilmente raggiungono la significatività statistica. La questione della durata delle valutazioni seriali è sempre aperta a discussione, ma il fatto che i nostri dati sul rapporto  $VAE/VT$  abbiano già raggiunto risultati impressionanti a 48 h ci permette di accettare questo intervallo come un comodo strumento "predittivo". L'utilità di un indice per l'individuazione dei pazienti con mortalità precoce diminuisce se l'intervallo viene aumentato. I nostri pazienti affetti da ALI/ARDS hanno avuto un tasso di mortalità del 39% per un SAPS II medio di 41, mentre i pazienti dello studio di Nuckton e coll.<sup>2</sup> hanno avuto un tasso di mortalità del 42% per un SAPS II medio di 47. Se questo risultato apparentemente eccessivo di mortalità sia legato alle piccole dimensioni del nostro campione o ad un differente mix di casi non è facilmente distinguibile. Tenendo quindi presenti tutti i limiti di cui sopra, questa ricerca clinica dovrebbe essere considerata uno studio pilota.

### Predizione dell'outcome nell'ARDS

La previsione dell'outcome nei pazienti affetti da ARDS è un problema irrisolto. I comuni punteggi di gravità correlano con la sopravvivenza, ma hanno un basso potere predittivo, non solo per un determinato paziente, ma anche per diversi gruppi. In uno studio<sup>23</sup> del 2003 su pazienti affetti da ARDS, anche in presenza del punteggio SAPS II più alto (cioè > 49), il rischio è risultato essere aumentato di quattro volte, ma con un CI al 95% da 1,7 a 11,1. In questo studio, i punteggi SAPS II e SOFA dei pazienti

sopravvissuti sono stati inferiori a quelli dei non sopravvissuti, ma, ancora una volta, il loro potere predittivo è stato basso. Il deterioramento dell'ossigenazione, espresso comunemente come rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  e OI, è risultato essere correlato alla sopravvivenza, ma, di nuovo, con un basso valore predittivo. D'altro canto, una differenza statisticamente significativa del SOFA, del rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ , e OI all'ingresso in TI è stata rilevata tra i pazienti affetti da ALI e quelli affetti da ARDS, come atteso<sup>24,25</sup> (Tabella 3).

I pazienti con prognosi infausta sono stati caratterizzati da valori di  $\text{VD}_{\text{phys}}/\text{VT}$  superiori a quelli dei pazienti sopravvissuti all'ammissione in TI (15%) e  $\text{VD}_{\text{phys}}/\text{VT}$ -48 h (27%). Questa tendenza, sostenuta da un concomitante incremento del SlopeN-75% e da un comportamento costante di  $\text{VDBohr}/\text{VT}$ , suggerisce un possibile collegamento tra le variazioni di  $\text{VD}_{\text{phys}}/\text{VT}$  e la mortalità. In questo studio,  $\text{VD}_{\text{phys}}/\text{VT}$ -48h ha raggiunto una specificità del 93%. Da un punto di vista clinico, è importante raggiungere la specificità più alta possibile per ridurre al minimo da subito i risultati "falsi positivi". D'altra parte, utilizzando un più sofisticato modello statistico si potrebbe aumentare la specificità, ma spesso formule complesse perdono di rilevanza clinica. Pertanto, la scelta di un modello matematico di "grado superiore" potrebbe entrare in conflitto con i principi dell'applicazione clinica quotidiana, ed un tale modello deve essere pensato per essere applicato rapidamente e per essere di facile comprensione. Sebbene il modello complesso riportato nell'equazione 4 che considera il rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  all'ingresso in TI e  $\text{VAE}/\text{VT}$ -adm raggiunga il 100% di sensibilità, la specificità rimane molto bassa, in conflitto con i nostri obiettivi.

In questo studio, un semplice modello basato solo sulla differenza tra i valori di indice capnografico volumetrico registrati all'ammissione in TI e due giorni dopo il ricovero ha mostrato un'altissima specificità (93%), combinata con un elevato LR (10,2), e un'odds ratio molto favorevole (44,2). Pertanto, questi risultati mostrano che potrebbe essere utile la valutazione del rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  e  $\text{VAE}/\text{VT}$  nei pazienti affetti da ARDS all'ingresso in TI, applicando la Formula 4 (vedere la sezione "Materiali e Metodi") [Sensibilità, 100%]. Inoltre, al fine di garantire la più alta specificità possibile (93%), i medici dovrebbero calcolare il delta dell'indice volumetrico capnografico proposto (vale a dire,  $\Delta\text{VAE}/\text{VT}$ ) dopo 48 h.

Il ruolo dello spazio morto come fattore di rischio per la mortalità è ampiamente accettato,<sup>2</sup> ma sono disponibili troppi pochi dati circa il suo potere come strumento predittivo. I nostri risultati rafforzano il valore della maggior parte delle valutazioni dello

spazio morto dato che la loro area sotto la curva ROC è risultato clinicamente significativo (cioè, 0,7). L'utilizzo di indici di spazio morto che non richiedono nessuna modifica delle impostazioni del ventilatore per standardizzare le misurazioni, a differenza del metodo utilizzato per il loro studio da Nuckton e coll.,<sup>2</sup> può facilitare l'utilizzo di queste variabili predittive in ambienti non specializzati.

Il vantaggio dell'utilizzo del rapporto  $\text{VAE}/\text{VT}$  è aumentato dal suo essere operatore indipendente,

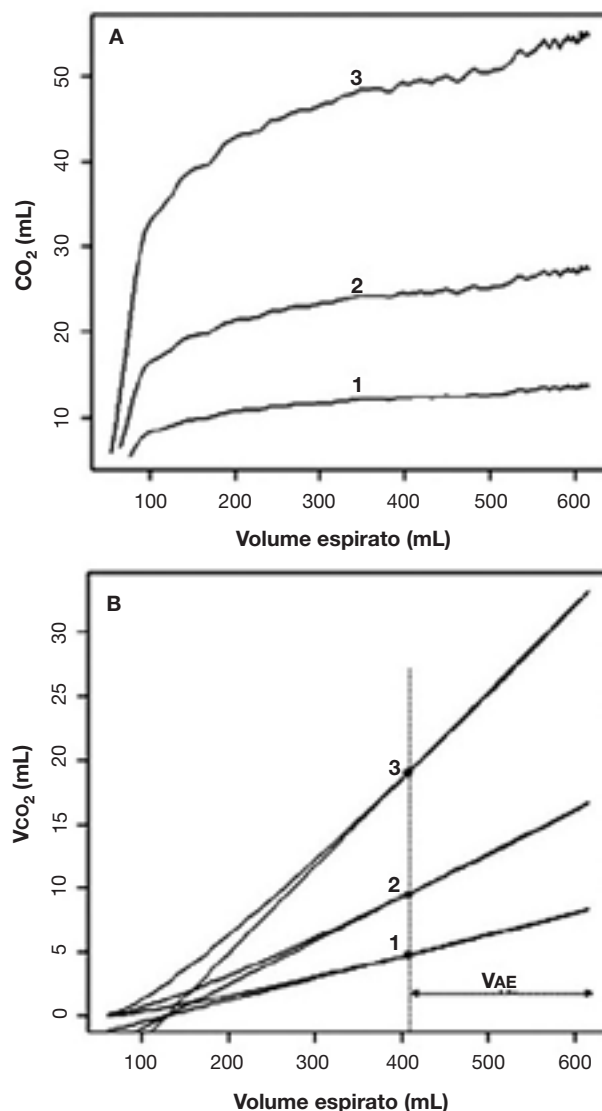


FIGURA 2. In alto, A: curva  $\text{CO}_2/\text{VT}$  ottenuta in condizioni basali (2) in un campione di pazienti con ARDS. 3 ed 1 rappresentano simulazioni matematiche dove il flusso ematico polmonare è stato, rispettivamente dimezzato e raddoppiato mentre il volume espirato rimaneva costante. In basso, B: il rapporto  $\text{VAE}/\text{VT}$  ottenuto dalle curve in A. Le variazioni di flusso ematico polmonare sono associate a cambiamenti di  $\dot{V}\text{CO}_2$  (l'area sotto la curva  $\text{CO}_2/\text{VT}$ ), ma l'indice capnografico  $\text{VAE}/\text{VT}$  che ne risulta non ne è influenzato; ciò suggerisce una inferiore dipendenza dalle variazioni emodinamiche.

ovviando alla necessità di esperienza da parte dell'operatore stesso; questa variabile potrebbe risultare utile per registrazioni automatizzate e continue, quando risultasse esistere la possibilità di un dispositivo di misurazione integrato. Anche il fatto che l'accuratezza del trend del rapporto VAE/VT aumenti nelle prime 48 ore favorisce l'ipotesi della sua introduzione nella routine giornaliera come strumento di monitoraggio.

Nella nostra limitata sottopopolazione di pazienti affetti da ARDS,  $\Delta VAE/VT$  raggiunge una specificità

molto elevata nella predittività dell'outcome. Se questi risultati venissero confermati su una popolazione più ampia,  $\Delta VAE/VT$  potrebbe assumere rilevanza clinica come utile indice prognostico tra le attuali misure di funzionalità polmonare.

### Significato clinico dell'indice capnografico VAE/VT

La cinetica dell'anidride carbonica dipende da tre fattori: produzione periferica; trasporto ematico (portata cardiaca); eliminazione polmonare (ventilazione alveolare).<sup>26</sup> Se si assume il catabolismo come costante, perturbazioni emodinamiche o della ventilazione alveolare producono modificazioni peculiari della curva capnografica volumetrica. È generalmente noto che tutte le condizioni che provocano una riduzione del flusso polmonare (come l'embolia polmonare e l'emorragia severa) influenzano l'onda capnografica, riducendone l'ampiezza. Questo fenomeno è dovuto al cosiddetto *effetto di diluizione della CO<sub>2</sub>*, provocato dalla riduzione del flusso ematico polmonare, a parità di ventilazione alveolare. In questo caso, la forma della fase III sul capnogramma volumetrico (cioè la curva CO<sub>2</sub>-VT) resta identica eccetto che per la sua ampiezza, e il  $\dot{V}CO_2$  diminuisce.<sup>27,28</sup> Le patologie parenchimali polmonari interagiscono globalmente con il washout della CO<sub>2</sub>, sia alterando i processi convettivi e diffusivi, così come la durata, la distribuzione trasversale, e il gradiente di concentrazione all'interno delle vie aeree. L'ostruzione bronchiale provoca la disomogeneità della ventilazione alveolare regionale, alterando il normale rapporto ventilazione/perfusione. Questo determina diverse letture della pressione della CO<sub>2</sub> alveolare, che viene esalata in modo asincrono, cambiando la forma della curva CO<sub>2</sub>-VT, prevalentemente con un aumento della pendenza della fase III.<sup>28,29</sup> Il significato fisiologico ipotetico del rapporto VAE/VT e la sua dipendenza potenzialmente inferiore dal flusso

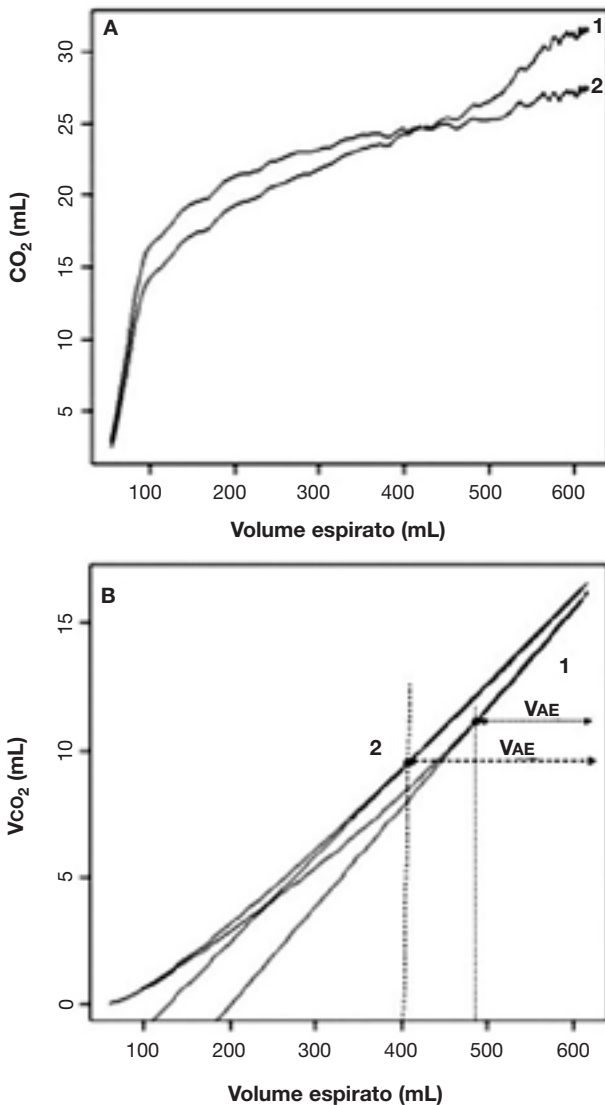


FIGURA 3. In alto, A: curva CO<sub>2</sub>/VT ottenuta in condizioni basali (2) nello stesso campione di pazienti con ARDS. La curva CO<sub>2</sub>/VT 3 è una simulazione dell'aumentata pendenza della fase III rispetto alla curva 2 (basale). Il flusso ematico polmonare ed il volume espirato è costante. In basso, B: il rapporto VAE/VT ottenuto dalle curve in A. Le variazioni di pendenza delle curve CO<sub>2</sub>/VT nella fase III sono associate a cambiamenti concomitanti nel rapporto VAE/VT. In questo esempio, VAE/VT è diminuito da 0,33 a 0,18, dimostrando di essere un fattore molto influente nella patologia polmonare pura.

Tabella 4

Variabili	A	B	C	D
1	Volume espirato	CO <sub>2</sub>	aux_trapezoid	$\dot{V}CO_2$
2	54,8	2,897		
3	60,1	4,498	19,597	0,026
4	65,8	6,499	31,341	0,067
5	71,5	8,796	43,591	0,124
6	77,1	10,996	55,418	0,197
7	83	13,093	71,063	0,291
8	88,9	14,694	81,972	0,399
9	94,8	15,894	$(B9 + B8) \times (A9 + A8)/2$	0,517
10	100,8	16,495	97,167	0,645
11	106,9	16,895	101,840	0,779
12	113	17,199	103,789	0,916
13				

**Tabella 5**

Variabili	A	B	C	D
1	Volume espirato	CO <sub>2</sub>	aux_trapezoid	$\dot{V}CO_2$
2	54,8	2,897		
3	60,1	4,498	19,597	0,026
4	65,8	6,499	31,341	0,067
5	71,5	8,796	43,591	0,124
6	77,1	10,996	55,418	0,197
7	83	13,093	71,063	0,291
8	88,9	14,694	81,972	0,399
9	94,8	15,894	90,235	D4 + C5/760
10	100,8	16,495	97,167	0,645
11	106,9	16,895	101,840	0,779
12	113	17,199	103,789	0,916
13				

**Tabella 6**

D	E	F	G	H
Ral	$\dot{V}CO_2$	Pendenza	Linea	Posizione linea
		0,95*(E193 - E143)/(A193 - A143)		
19,6	0,03	Livello	-2,3	Sotto
50,94	0,07	-4,34	-2,1	Sotto
94,53	0,12		-1,91	Sotto
6.930,07	9,12		9,1	Sotto
7.025,99	9,24		9,24	Sotto
7.121,72	9,37		9,37	Sotto
7.217,44	9,5		9,5	Sopra
7.311,10	9,62		9,63	Sopra

ematico polmonare è mostrato in Figura 2 e 3. La variazione del flusso ematico polmonare è stata ottenuta tramite una simulazione matematica ed il rapporto VAE/VT, ottenuto per ogni curva simulata, è uguale a quello alla curva originale (0,33) anche quando il  $\dot{V}CO_2$  variava in conseguenza alle variazioni di flusso ematico polmonare. Questi risultati ipotetici potrebbero suggerire una minore dipendenza del rapporto VAE/VT dalla portata cardiaca e dall'emodinamica (Figura 2).

Tuttavia, VAE/VT sembra variare in accordo con la disomogeneità polmonare, poiché la pendenza della curva in fase III aumenta rispetto a quella basale (Figura 3). Un ulteriore vantaggio dell'integrazione matematico-analitica della curva  $\dot{V}CO_2$ -VT consiste nell'eliminazione delle "oscillazioni" durante la fase III della curva volumetrica-capnografica. In ogni caso la curva risultante è piana e rappresenta il valore medio integrato della curva CO<sub>2</sub>-VT originaria influenzata dal "rumore di fondo" (i.e. oscillazioni cardiache e secrezioni).

In conclusione, abbiamo riscontrato come le misurazioni di PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> e di spazio morto abbiano chiaramente identificato pazienti deceduti per ALI e ARDS. In particolare il peggioramento di  $\Delta VAE/VT$  è risultato essere il dato più accurato. Questi risultati suggeriscono che le analisi combinate degli indici

relativi all'ossigenazione e alla cinetica della CO<sub>2</sub>, nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta, essendo caratteristiche fisiologiche polmonari, potrebbero essere utili nel fornire corrette indicazioni prognostiche. Se questa promettente ipotesi venisse confermata da altri studi su un campione di pazienti maggiore,  $\Delta VAE/VT$  potrebbe diventare un indice prognostico utile nei pazienti con ALI e ARDS.

APPENDICE

In questa appendice spiegheremo come calcolare VAE/VT utilizzando un foglio di calcolo (i.e. Calc di OpenOffice [www.openoffice.org] o Microsoft Excel; Microsoft, Redmond, WA). Supponiamo di avere raccolto i dati relativi al volume espirato (volume\_exp) e alla CO<sub>2</sub>, e di averli inseriti nelle prime due colonne del foglio elettronico rispettivamente in millilitri ed in millimetri di mercurio (Tabella 4). Il primo passo è quello di applicare un metodo numerico (i.e. la "regola del trapezio" [ref\_1]) per calcolare l'integrale della CO<sub>2</sub> per volume\_exp. È sufficiente calcolare per ogni  $k = 1, \dots, n - 1$ :

$$\text{aux\_trapezoid } \kappa + 1 = (\text{CO}_2\kappa + 1 + \text{CO}_2\kappa) \times \frac{(\text{volume } \kappa + 1 - \text{volume } \kappa)}{2}$$

e, di conseguenza, per ogni  $k = 1, \dots, n - 1$ , per ricavare queste quantità:

$$\dot{V}CO_2I = \text{aux\_trapezoid}_I / 760$$

$$\dot{V}CO_2\kappa + 1 = \dot{V}CO_2\kappa + \text{aux\_trapezoid } \kappa + 1 / 760$$

per ottenere  $\dot{V}CO_2$  che, dunque, rappresenta la somma di tutte le celle adiacenti (i.e. D5 = D4 + C5/760).

Prendendo ora in considerazione  $\dot{V}CO_2$  vs volume\_exp si ottiene la Tabella 5. Gli ultimi 50 punti campionati sono estrapolati a posteriori tramite un'analisi di regressione lineare con metodo dei minimi quadrati generalizzati. Per rendere più semplice la procedura senza perdere in generalità si può considerare la pendenza della linea retta che unisce il punto di end-tidal (volume N,  $\dot{V}CO_2N$ ) ed il punto (volumeN-50,  $\dot{V}CO_2N-50$ ) come una buona approssimazione:

$$\text{Pendenza} = \frac{\dot{V}CO_2N - \dot{V}CO_2N - 50}{\text{volumeN} - \text{volumeN} - 50}$$

Per tenere conto della stima spettrale bisogna ridurre la pendenza moltiplicandola per un fattore 0,95. Tuttavia, per un'analisi più precisa si dovrebbe considerare la regressione lineare degli ultimi 50 punti (ottenuta direttamente dalle formule disponibili nel foglio di calcolo) e moltiplicarne la pendenza per 0,95.

È sufficiente ora cercare volumeCROSS dove la linea retta incrocia la curva del  $\dot{V}CO_2$  (Tabella 6) con una formula "Se..., allora...":

$$= \text{SE} (G3 > E3; \text{"sopra"}; \text{"sotto"})$$

Quindi,

$$\text{VAE} = \text{volumeN} - \text{volumeCROSS}$$

$$\text{VAE/VT} = \frac{\text{volumeN} - \text{volumeCROSS}}{\text{volumeN} - \text{volumeL}}$$

Ref. 1: ([http://it.wikipedia.org/wiki/Regola\\_del\\_trapezio](http://it.wikipedia.org/wiki/Regola_del_trapezio)).

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Tyburski JG, Carlin AM, Harvey EH, et al. End-tidal CO<sub>2</sub>-arterial CO<sub>2</sub> differences: a useful intraoperative mortality marker in trauma surgery. *J Trauma* 2003; 55:892–896
- 2 Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, et al. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346:1281–1286
- 3 Fletcher R, Jonson B, Cumming G, et al. The concept of dead space with special reference to the single breath test for carbon dioxide. *Br J Anesth* 1981; 53:77–88
- 4 Lucangelo U, Blanch L. Dead space. *Intensive Care Med* 2004; 30:576–579
- 5 Kallet RH, Alonso JA, Pittet JF, et al. Prognostic value of the pulmonary dead-space fraction during the first 6 days of acute respiratory distress syndrome. *Respir Care* 2004; 49:1008–1014
- 6 Fowler WS. Lung function studies II: the respiratory dead-space. *Am J Physiol* 1948; 154:405–410
- 7 Romero PV, Lucangelo U, Lopez Aguilar J, et al. Physiologically based indices of volumetric capnography in patients receiving mechanical ventilation. *Eur Respir J* 1997; 10:1309–1315
- 8 Murias GE, Villagrà A, Vatua S, et al. Evaluation of a noninvasive method for cardiac output measurement in critical care patients. *Intensive Care Med* 2002; 28:1470–1474
- 9 Hoffbrand B. The expiratory capnogram: a measure of ventilation-perfusion inequalities. *Thorax* 1966; 21:518–523
- 10 Verschuren F, Liistro G, Coffeng R, et al. Volumetric capnography as a screening test for pulmonary embolism in the emergency department. *Chest* 2004; 125:841–850
- 11 Verschuren F, Heinonen E, Clause D, et al. Volumetric capnography as a bedside monitoring of thrombolysis in major pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 2004; 30:2129–2132
- 12 Blanch L, Lucangelo U, Lopez-Aguilar J, et al. Volumetric capnography in patients with acute lung injury: effects of positive end-expiratory pressure. *Eur Respir J* 1999; 13:1048–1054
- 13 Murray JF, Matthay MA, Luce JM, et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989; 138:720–723
- 14 Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanism, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:818–824
- 15 Fletcher R, Jonson B. Dead-space and the single breath test for carbon dioxide during anaesthesia and artificial ventilation: effects of tidal volume and frequency of respiration. *Br J Anaesth* 1984; 56:109–119
- 16 Blanch L, Romero PV, Lucangelo U. Volumetric capnography in the mechanically ventilated patient. *Minerva Anestesiol* 2006; 72:577–585
- 17 R Foundation for Statistical Computing Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Available at: <http://www.R-project.org>. Accessed November 14, 2007
- 18 Shimada Y, Yoshiya I, Tanaka K, et al. Evaluation of the progress and prognosis of adult respiratory distress syndrome: simple respiratory physiologic measurement. *Chest* 1979; 76:180–186
- 19 Kiiski R, Takala J, Kari A, et al. Effect of tidal volume on gas exchange and oxygen transport in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1131–1135
- 20 Beydon L, Uttman L, Rawal R, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on dead space and its partitions in acute lung injury. *Intensive Care Med* 2002; 28:1239–1245
- 21 Smith RPR, Fletcher R. Positive end-expiratory pressure has little effect on carbon dioxide elimination after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2000; 90:85–88
- 22 Langley F, Even P, Duroux P, et al. Ventilatory consequences of unilateral pulmonary artery occlusion. In: *Distribution des échanges gazeux pulmonaires*. INSERM, WF D613: Paris, France, 1976; 209–212
- 23 Venet Ch, Guyomarc'h S, Pingat J, et al. Prognostic factors in acute respiratory distress syndrome: a retrospective multivariate analysis including prone positioning in management strategy. *Intensive Care Med* 2003; 29:1435–1441
- 24 Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286:1754–1758
- 25 Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, et al. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome: a multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1076–1081
- 26 Bhavani-Shankar K, Moseley H, Kumar AY. Capnometry and anaesthesia. *Can J Anaesth* 1992; 39:617–632
- 27 Arnold JH, Stenz RI, Grenier B, et al. Single-breath CO<sub>2</sub> analysis as a predictor of lung volume change in a model of acute lung injury. *Crit Care Med* 2000; 28:760–764
- 28 Stenz RI, Grenier B, Thompson JE, et al. Single breath CO<sub>2</sub> analysis as a predictor of lung volume in a healthy animal model during controlled ventilation. *Crit Care Med* 1998; 26:1409–1413
- 29 Neufeld GR, Gobran S, Baumgardner JE, et al. Diffusivity, respiratory rate and tidal volume influence inert gas expirograms. *Respir Physiol* 1991; 84:31–47