

volume 3
ISSUE 5
2015 Novembre



SOCIETÀ
SCIENTIFICA
DI MEDICINA
INTERNA

FADOI

FEDERAZIONE
DELLE ASSOCIAZIONI
DEI DIRIGENTI
OSPEDALIERI
INTERISTI

QUADERNI

dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*

The official journal of the Federation of Associations
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

Editor in Chief
Roberto Nardi

La ventilazione non invasiva in Medicina Interna

Guest Editors: P. Navalesi, M. Campanini, F. Lari, M. Giorgi Pierfranceschi

Società Scientifica FADOI - Organigramma

PRESIDENTE NAZIONALE

Mauro Campanini, Novara, Italy

PRESIDENTE ELETTO

Andrea Fontanella, *Napoli, Italy*

PAST PRESIDENT

Carlo Nozzoli, *Firenze, Italy*

SEGRETARIO

Giuseppe Augello, *Canicattì (AG), Italy*

TESORIERE

Dario Manfellotto, *Roma, Italy*

DIRETTORE RIVISTA ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Roberto Nardi, *Bologna, Italy*

RESPONSABILE RAPPORTI SOCIETÀ SCIENTIFICHE E ISTITUZIONI

Antonino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*

RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ

Franco Berti, *Roma, Italy*

RESPONSABILE SITO NAZIONALE

Francesco Cipollini, *Ascoli Piceno, Italy*

DELEGATO FADOI ITALIAN STROKE ORGANIZATION

Michele Stornello, *Siracusa, Italy*

COMMISSIONE FADOI GIOVANI

Paola Gnerre, *Savona, Italy*

Fondazione FADOI - Organigramma

PRESIDENTE

Giorgio Vescovo, Padova, Italy

COORDINATORE

Domenico Panuccio, *Bologna, Italy*

DIRETTORE SCIENTIFICO

Gualberto Gussoni, *Milano, Italy*

DIRETTORE DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE ED AGGIORNAMENTO

Mauro Silingardi, *Guastalla (RE), Italy*

DIRETTORE DIPARTIMENTO PER LA RICERCA CLINICA

Giancarlo Agnelli, *Perugia, Italy*

CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE

<i>Consigliere</i>	Paolo Arullani, <i>Roma, Italy</i>
<i>Consigliere</i>	Davide Croce, <i>Castellanza (VA), Italy</i>
<i>Consigliere</i>	Francesco D'Amore, <i>Roma, Italy</i>
<i>Consigliere</i>	Salvatore Di Rosa, <i>Palermo, Italy</i>
<i>Consigliere</i>	Sandro Fontana, <i>Biella, Italy</i>
<i>Consigliere</i>	Ranieri Guerra, <i>Roma, Italy</i>
<i>Consigliere</i>	Ido Iori, <i>Reggio Emilia, Italy</i>
<i>Consigliere</i>	Giovanni Mathieu, <i>Pinerolo (TO), Italy</i>
<i>Consigliere</i>	Cecilia Politi, <i>Isernia, Italy</i>

*Si ringraziano Vivisol e ResMed
per il loro contributo incondizionato
alla realizzazione del presente volume*



Non-commercial use only

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

Legenda delle più comuni abbreviazioni e acronimi	391
Prefazione	393
<i>P. Navalesi</i>	
Presentazione	395
<i>M. Campanini</i>	
INTRODUZIONE	
La NIV in Medicina Interna	396
<i>F. Lari</i>	
RASSEGNE	
Il ventilatore e i suoi componenti	399
<i>F. Lari</i>	
Maschere ed interfacce	407
<i>F. Lari</i>	
Sistemi CPAP (pressione positiva continua applicata alle vie aeree)	411
<i>F. Lari</i>	
Principi e tecniche di ventilazione meccanica	417
<i>F. Giostra, E. Di Flaviano</i>	
Insufficienza respiratoria acuta cardiogena - ruolo della ventilazione non invasiva	427
<i>F. Ventrella</i>	
Riacutizzazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva	443
<i>M. La Regina, F. Orlandini</i>	
Altre indicazioni alla ventilazione meccanica non invasiva	451
<i>F. Pieralli, O. Para, C. Nozzoli</i>	
Le apnee del sonno: competenza multidisciplinare e ruolo dell'internista	456
<i>F. Lari</i>	
La ventilazione meccanica non invasiva nella palliazione del paziente oncologico terminale	462
<i>S. Orlando, M. Giorgi-Pierfranceschi</i>	
La NIV nel paziente con insufficienza respiratoria cronica, la gestione domiciliare - Competenza specialistica nelle patologie pneumologiche pure	465
<i>A. Marchioni, E.M. Clini, B. Beghé</i>	
Approccio al paziente internistico, candidato alla ventilazione meccanica non invasiva: key messages	475
<i>M. Giorgi Pierfranceschi</i>	
CONCLUSIONI	
La ventilazione meccanica non invasiva: conclusioni	482
<i>M. Errico, A. Greco</i>	
APPENDICE	
NIV in Medicina Interna: sono necessari sistemi di monitoraggio emodinamico?	484
<i>N. Di Battista, F. Savelli</i>	

Legenda delle più comuni abbreviazioni e acronimi

Acronimo	Significato
ABCDE	<i>A: Airways; B: Breathing; C: Circulation; D: Disability; E: Exposure</i> (valutazione del paziente)
ACPE	<i>acute cardiogenic pulmonary edema</i>
ALI	<i>acute lung injury</i>
APACHE	<i>acute physiology and chronic health evaluation</i>
ARDS	<i>acute respiratory distress syndrome</i>
ARF	<i>acute respiratory failure</i>
BIPAP	<i>bi-level positive airway pressure</i> (ventilazione a doppio livello di pressione positiva)
BPCO	broncopneumopatia cronica ostruttiva
C	<i>compliance</i>
CFR	capacità funzionale residua
CMO	<i>comfort measures only</i>
CO	<i>cardiac output</i>
CPAP	<i>continuous positive airway pressure</i> (pressione positiva continua nelle vie aeree)
CPT	capacità polmonare totale
DEA	Dipartimento Emergenza Accettazione
DNI	<i>do not intubate</i>
DNR	<i>do not resuscitate</i>
DO ₂	disponibilità di ossigeno
EGA	emogasanalisi
EPA	edema polmonare acuto
EPAC	edema polmonare acuto cardiogeno
EPAP	<i>expiratory positive airway pressure</i> (pressione espiratoria positiva)
ETI	<i>endo-tracheal intubation</i> (intubazione endotracheale)
FiO ₂	frazione inspirata di O ₂ , indica la percentuale di ossigeno (O ₂) inspirata da un paziente; è espressa come percentuale o con un numero compreso tra 0 e 1.
FC	frequenza cardiaca
FEV 1 (VEMS)	<i>forced expiratory volume in 1 second</i> (volume espiratorio forzato in 1 secondo)
FL	flusso
FR	frequenza respiratoria
FVC	<i>forced vital capacity</i> (capacità vitale forzata)
GC	gittata cardiaca
HI-NIV	<i>high intensity non-invasive ventilation</i>
Horowitz (indice di)	rapporto PaO ₂ /FiO ₂
HRQL	<i>health-related quality-of-life</i>
I : E	rapporto tra inspirazione ed espirazione
IOT	intubazione oro-tracheale
IPAP	<i>inspiratory positive airway pressure</i> (pressione inspiratoria positiva)
IRA	insufficienza respiratoria acuta
LPS	<i>lipopolysaccharide (induced release of interleukin)</i>
MEP	<i>maximal expiratory pressure</i> (miglior misura di pressione positiva che un soggetto riesce a sviluppare soffiando con forza contro le vie aeree occluse: generalmente misurata a partire dalla CPT)
MIP	<i>maximal inspiratory pressure</i> (miglior pressione negativa generata da un soggetto che inspira contro una via aerea occlusa: rappresenta la misura di forza ottenuta dai muscoli inspiratori)
NIV (NIMV)	<i>non-invasive (mechanical) ventilation</i>
NPPV	<i>non-invasive positive pressure ventilation</i> (ventilazione non invasiva intesa come ventilazione non invasiva a pressione positiva)
OSAS	<i>obstructive sleep apnea syndrome</i> (sindrome delle apnee ostruttive del sonno)
OTLT	ossigenoterapia domiciliare a lungo termine
P	pressione
PA	pressione arteriosa

Continua nella pagina seguente

Segue dalla pagina precedente

Acronimo	Significato
PaCO ₂	pressione parziale di CO ₂
PAM	pressione arteriosa media
PDI	pressione generata dal diaframma (pressione prodotta dal diaframma per generare il volume corrente)
PEEP	<i>positive end-expiratory pressure</i> (pressione positiva di fine espirazione)
PEEPe	pressione positiva di fine espirazione esterna (o intrinseca)
PEEPi	pressione positiva intrinseca di fine espirazione
PEEPi-dyn	pressione dinamica positiva intrinseca di fine espirazione
PEF	<i>peak expiratory flow</i> (velocità di picco del flusso espiratorio)
PEL	pressione elastica
PIT	pressione intratoracica
PNX	pneumotorace
PRES	pressione resistiva
PS	pressione di supporto
PSV	<i>pressure support ventilation</i> (ventilazione a supporto di pressione)
PT	pressione totale
Ptot	pressione totale
PVC	pressione venosa centrale
R	resistenza delle vie aeree
RAP	pressione atriale destra
RCT	trial randomizzato controllato
REM	<i>rapid eye movement</i>
RR	frequenza respiratoria al minuto
RV	ritorno venoso
RVP	resistenze vascolari polmonari
RVS (SVR)	resistenze vascolari sistemiche (<i>systemic vascular resistance</i>)
UTI	Unità di Terapia Intensiva
SAPS	<i>simplified acute physiology score</i>
SIMV	<i>synchronized intermittent mandatory ventilation</i> (ventilazione obbligatoria intermittente sincronizzata)
SLA	sclerosi laterale amiotrofica
SOFA	<i>sequential organ failure assessment score</i>
SVR (RVS)	<i>systemic vascular resistance</i> (resistenze vascolari sistemiche)
TE	tempo espiratorio
TI	tempo inspiratorio
Ti/Ttot	durata dell'inspirazione (frazione inspiratoria rispetto alla durata totale del respiro)
TNF	<i>tumor necrosis factor</i>
TTdi	indice tensione-tempo del diaframma
Ttot	durata totale del ciclo respiratorio
V	volume
VAP	<i>ventilator associated pneumonia</i> (polmonite associata al ventilatore)
VCI	vena cava inferiore
VCO ₂	produzione di CO ₂ da parte del metabolismo tissutale (volume/minuto della produzione di anidride carbonica)
ventilazione A/C	ventilazione assistita/controllata
VD/VT	spazio morto fisiologico = VD (spazio morto)/VT (volume corrente)
VDx	ventricolo destro
VM	ventilazione meccanica
VS _n	ventricolo sinistro
Vt	volume corrente
VtEsp	volume corrente espirato
ZEEP	<i>zero end expiratory pressure</i>
6MWD	<i>6-minute walking distance</i>

Prefazione

Paolo Navalesi

Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale (UPO), Novara; SC Anestesia e Rianimazione Vercelli; CRRF Mons. L. Novarese, Moncrivello (VC), Italia

La ventilazione non invasiva è un trattamento efficace in svariate situazioni cliniche caratterizzate da insufficienza respiratoria. È sempre utile ricordare, tuttavia, che la ventilazione meccanica, sia invasiva sia non invasiva, non cura la patologia che determina e sostiene il quadro d'insufficienza respiratoria, ma permette piuttosto di guadagnare tempo, consentendo al paziente di mantenere scambi adeguati mentre i farmaci (e il tempo) favoriscono la risoluzione della malattia sottostante.

Nelle forme d'insufficienza respiratoria cronica ipercapnica severa la ventilazione non invasiva è impiegata al domicilio del paziente a lungo termine, per lo più nelle ore notturne. Nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta la ventilazione non invasiva può essere utilizzata in diversi ambiti ospedalieri, secondo la tempistica, la severità del quadro clinico e le condizioni cliniche antecedenti, l'insorgenza dell'acuzie intercorrente.

Nelle forme più severe d'insufficienza respiratoria in cui il paziente è a rischio elevato di intubazione endotracheale e nei casi estremi in cui è utilizzata in alternativa alla ventilazione invasiva, la ventilazione non invasiva deve essere applicata necessariamente in ambiente intensivo dove il paziente possa essere rapidamente intubato a fronte di un repentino deterioramento.

Ci sono, invece, situazioni cliniche in cui la ventilazione non invasiva trova spazio al di fuori dei reparti intensivi. La forma d'insufficienza respiratoria acuta primariamente e prevalentemente ipossiemia che rappresenta l'unica indicazione estesa a una ge-

stione di questo tipo è quella secondaria all'edema polmonare acuto cardiogenico. La gestione di questi pazienti è oggi prevalentemente ad appannaggio del pronto soccorso e della medicina d'urgenza e, idealmente, del servizio d'emergenza territoriale. Infatti, la tempestività del trattamento con pressione positiva continua (CPAP) tramite interfaccia non invasiva, associata alla terapia medica, è cruciale e produce nella maggior parte dei casi un rapido miglioramento del quadro clinico.

Un numero elevato di pazienti affetti da patologia cronica dell'apparato respiratorio, *in primis* la broncopneumopatia cronica ostruttiva, ma anche l'obesità morbigena, i disturbi respiratori correlati al sonno, alcune patologie neuromuscolari e le deformazioni del rachide e della parete toracica, giunge in ospedale con quadri d'insufficienza respiratoria ipossiemo-iper-capnica che frequentemente, almeno nelle fasi iniziali, sono di grado lieve o moderato e non rappresentano un'indicazione tassativa alla ventilazione meccanica. Vi è forte evidenza che in queste situazioni cliniche l'associazione di periodi di ventilazione non invasiva al trattamento medico riduce il ricorso all'intubazione endotracheale e, conseguentemente, la mortalità. Tuttavia, la limitata disponibilità di posti letto nei reparti di Rianimazione e Terapia Intensiva ha rappresentato per anni un limite alla gestione di questi pazienti in ambito intensivo, inducendo a trattarli nelle corsie di degenza ordinaria con la sola terapia medica e limitando l'accesso ai reparti di cure intensive solo a fronte di un deterioramento tale da rendere ineludibile il ricorso all'intubazione endotracheale e alla ventilazione invasiva. L'impiego della ventilazione non invasiva al di fuori delle Terapie Intensive è progressivamente entrato nella pratica clinica proprio per superare quelle limitazioni logistiche, garantendo comunque al paziente una cura di provata efficacia.

Vi è infine una categoria di pazienti non contrassegnati da una patologia specifica, ma piuttosto caratterizzati dalla presenza di alcuni fattori, spesso concomitanti, quali l'irreversibilità e/o lo stato avanzato della malattia o l'età molto avanzata o un numero elevato di comorbidità tali da rendere futili le cure in ambito intensivo. In questi pazienti la ventilazione non invasiva rappresenta spesso il *ceiling of therapy*, cioè

Corrispondente: Paolo Navalesi, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale (UPO), Novara; SC Anestesia e Rianimazione Vercelli; CRRF Mons. L. Novarese, Moncrivello (VC), Italia.
E-mail: pnavalesi@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright P. Navalesi, 2015
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:393-394

il massimo della terapia, per episodi intercorrenti di insufficienza respiratoria, con un confine talora molto sfumato tra cura e palliazione del sintomo dispnea.

Se queste sono le indicazioni all'impiego della ventilazione non invasiva al di fuori della Terapia Intensiva, come confortato da una letteratura scientifica in continua crescita, vale la pena rilevare che i livelli di severità possono, anzi devono, variare a seconda delle diverse realtà in cui si opera. Le dimensioni dell'ospedale, il grado di specializzazione dei reparti, la presenza e la vicinanza della Terapia Intensiva, l'esperienza e la disponibilità di attrezzatura sono tutti fattori che condizionano il livello d'intervento. Diventa quindi importante che chi impiega la ventilazione non invasiva abbia aspettative realistiche in rapporto alle conoscenze e all'esperienza dell'*équipe* nel suo insieme, avendo da una parte ben chiari i confini delle indicazioni, tracciati principalmente, come già ricordato, dal tipo di patologia e dalla severità del quadro clinico, e dall'altra piena coscienza che la ventilazione non invasiva può fallire, che esistono corrette tempistiche per iniziarla, ma anche per interromperla, che, come ogni trattamento, ha effetti collaterali e complicanze.

Infatti, benché sia una tecnica relativamente semplice, la ventilazione non invasiva ha specifiche carat-

teristiche e peculiarità che, se ignorate, porteranno a fallimento. Per questo è importante che ci sia collaborazione tra clinici dello stesso ospedale, identificando *leader* locali tra coloro che hanno maggiore consuetudine ed esperienza con la metodica, per supportare i reparti con minore esperienza; altrettanto cruciali sono l'istituzione di corsi di formazione teorico-pratici e la creazione di protocolli o *flow chart* d'intervento calati nella realtà locale.

Per favorire questo processo, credo siano importanti operazioni editoriali come questa, frutto dell'impegno di una società scientifica che si è rivolta a chi tra i propri membri ha già sviluppato una propria esperienza con la ventilazione non invasiva, chiedendo loro di trasmettere le proprie conoscenze ed esperienze a chi, meno esperto, intenda acquisire o migliorare le competenze nella materia. Chi, già esperto, volesse sollevare critiche su alcuni contenuti, abbia ben chiari i confini dell'operazione, perché il senso di questa monografia è trasferire informazione, piuttosto che asserire principi assoluti. Letta in quest'ottica, l'operazione voluta da FADOI merita l'attenzione e il plauso di tutti e, da parte mia, il ringraziamento a Mauro Campanini e Roberto Nardi per avermi onorato chiedendomi di farne parte.

Presentazione

Mauro Campanini

Presidente Nazionale FADOI, Novara, Italia

L'insufficienza respiratoria acuta o la cronica riacutizzata costituiscono le principali cause di ricovero nei reparti di Medicina Interna. Le due principali cause di insufficienza respiratoria sono rappresentate dalla BPCO riacutizzata e dall'insufficienza cardiaca congestizia. Recenti studi della nostra Società Scientifica hanno dimostrato una prevalenza dal 15% a più del 20%^{1,2} e del 23% rispettivamente.³ Un'altra importante causa di insufficienza respiratoria in Medicina Interna sono le polmoniti sia contratte in ambiente comunitario che ospedaliero.

Lo studio COMPLEXICO⁴ dimostra che spesso i pazienti con BPCO ricoverati in Medicina Interna sono anziani ed affetti da comorbidità con una media di almeno tre patologie al momento del ricovero e presentano forme di BPCO particolarmente severe, infatti il 45% dei pazienti è in stadio 3° o 4°. Inoltre il motivo del ricovero è nei due terzi dei casi un episodio di riacutizzazione della BPCO. Questo conferma che i pazienti con BPCO ricoverati in Medicina Interna sono particolarmente complessi, spesso critici e con una prognosi severa come dimostra la valutazione del *multidimensional prognostic index score* che indica che il 58.9% ed il 3% dei pazienti sono considerati, rispettivamente, a moderato o severo rischio di mortalità ad un anno.⁴

L'insufficienza respiratoria richiede, qualunque sia la causa che l'abbia determinata, un intervento rapido e coerente per ridurre da un lato la dispnea e la fatica respiratoria e dall'altro per migliorare lo stato di ossigenazione del paziente. La precoce applicazione della ventilazione non invasiva (NIV) permette di raggiungere questi scopi e di ridurre la necessità dell'intubazione e della ventilazione invasiva con una riduzione della mortalità. Recentemente Carlo

Olivieri *et al.*⁵ hanno dimostrato che l'impiego della NIV in soggetti ricoverati nei reparti di Medicina Interna, per una esacerbazione di COPD con insufficienza respiratoria, ma senza i criteri per un ricovero in reparti di terapia intensiva (UTI), la NIV, applicata entro 48 ore dall'inizio della fase di acuzie, costituisce un mezzo di ventilazione efficace, dopo un adeguato training da parte del personale delle UTI al personale medico ed infermieristico della Medicina Interna. Gli effetti collaterali della NIV gestita in reparto sono pochi e di modesta entità, a parte quelle riportate da Errico e Greco nel loro capitolo conclusivo. La NIV viene applicata con prevalenza durante le ore notturne ma senza che si realizzino differenze di saturazione fra il giorno e la notte.

Pertanto come Società Scientifica abbiamo pensato di dedicare un numero dei Quaderni al problema della NIV in Medicina Interna nell'ottica di fornire al medico internista un supporto scientifico e formativo che permetta di acquisire sempre di più quelle capacità anche *tecnologiche* che riteniamo siano condizione indispensabile per la costruzione della moderna e nuova figura del medico internista.

Bibliografia

1. Gussoni G, Campanini M, Silingardi M, et al. In-hospital symptomatic venous thromboembolism and antithrombotic prophylaxis in Internal Medicine. *Thromb Haemost* 2009;101:893-901.
2. Civardi G, Zucco F, Valerio A, et al. Pain management in Internal Medicine and effects of a standardised educational intervention: the FADOI-DOMINO Study. *Int J Clin Pract* 2015;69:33-40.
3. Cioni G, Frasson S, Viale P, et al. Epidemiology of Clostridium difficile infections in a large cohort of patients hospitalized in Internal Medicine. Preliminary findings from the PRACTICE study from the Scientific Society FADOI - European and Swiss Congress of Internal Medicine 2014, 14-18 May 2014, Geneva, Switzerland [Abstract].
4. Nozzoli C, Anastasio L, Fabbri LM, Campanini M for the Research Department of FADOI. Complexity of patients with COPD hospitalized in Internal Medicine: a survey by FADOI. *Ital J Med* 2015;9:120-4.
5. Olivieri C, Careno L, Vignazia GL, et al. Does non invasive ventilation delivery in the ward provide early effective ventilation? *Respiratory Care* 2015;60:1-6.

Corrispondente: Mauro Campanini, Medicina Interna 2 - Centro Trombosi - Dipartimento Medico, AOU Maggiore della Carità, Corso Mazzini 18, 28100 Novara, Italia.
Tel.: +39.0321.3733310.
E-mail: mauro.campanini@maggioreosp.novara.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright M. Campanini, 2015
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:395

La NIV in Medicina Interna

Federico Lari

Medicina della Pianura, Dipartimento Medico, AUSL Bologna, Italia

Introduzione

La ventilazione meccanica non invasiva (NIV) si caratterizza sempre più come supporto imprescindibile nel trattamento dell'insufficienza respiratoria: trova oramai stabile collocazione soprattutto nelle forme acute (IRA) e croniche riacutizzate, ma riveste un ruolo importante anche nel trattamento a lungo termine delle forme ventilatorie croniche (ostruttive e restrittive).¹⁻⁴ Obiettivo principale dei diversi studi condotti con queste metodiche di ventilazione è stato quello di dimostrare come la NIV sia in grado di prevenire in misura significativa il ricorso all'intubazione orotracheale (IOT) se aggiunta al trattamento medico tradizionale e, in ultimo, sia in grado di ridurre la mortalità. Obiettivi secondari riportati frequentemente in letteratura sono: il miglioramento degli scambi gassosi, il miglioramento dei sintomi, la riduzione del tempo di ospedalizzazione e dei costi.⁵⁻¹⁰

Queste metodiche sono nate storicamente oltre 30 anni fa circa all'interno delle terapie intensive allo scopo di evitare, in corso di IRA, l'IOT e la ventilazione meccanica tradizionale invasiva spesso fonte di complicanze severe: la polmonite nosocomiale ventilatore-associata (incidenza circa 30% delle IOT, mortalità 40-80% a seconda degli studi), la sinusite, le lesioni traumatiche delle vie aeree ed infine la tracheotomia spesso necessaria quando vi è indicazione a una ventilazione invasiva protratta. La NIV inoltre offriva ovviamente al paziente anche un miglior comfort (possibilità di fonazione, alimentazione, ecc.) rispetto alla ventilazione tradizionale. In questa prima fase la NIV risultava essere una competenza riservata a pochi specialisti, pneumologi, intensivisti, rianimatori.¹¹⁻¹⁴

Corrispondente: Federico Lari, Medicina della Pianura, Dipartimento Medico, AUSL Bologna, Italia.
E-mail: federico.lari@ausl.bologna.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright F. Lari, 2015
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:396-398

Si può ventilare fuori dalle terapie intensive?

Successivamente, con l'evolversi della conoscenza, la NIV si è diffusa, attorno agli anni '90, all'interno dei Dipartimenti di Emergenza, in particolare nelle strutture di Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza in quanto la precocità di applicazione in acuto risultava essere un fattore determinante nel successo del trattamento e il medico dell'urgenza spesso risultava il primo in ordine temporale a dover gestire il malato con problematiche respiratorie.¹⁵⁻¹⁷ Solo negli ultimi 10-15 anni la NIV si è diffusa anche nei tradizionali reparti medici per la gestione dell'IRA, dimostrandosi efficace anche in questi ambiti a patto che venissero rispettate alcune condizioni essenziali:¹⁸⁻²⁴

i) la corretta selezione del paziente: la NIV non costituisce un'alternativa all'intubazione endotracheale che quindi non va ritardata se necessaria; ii) una adeguata formazione del personale (*NIV team*); iii) la possibilità di monitoraggio appropriato; iv) la presenza di condizioni logistiche favorevoli; v) l'elaborazione di protocolli dedicati (*NIV trial*).

Comorbidità: la complessità del paziente internistico oggi rispetto alla ventilazione meccanica non invasiva

La recente diffusione della NIV nei reparti medici probabilmente trova spiegazione nelle seguenti motivazioni: i) il progressivo aumento di pazienti molto anziani; ii) il progressivo aumento di pazienti con pluripatologie complesse non candidabili all'intubazione; iii) il progressivo aumento di malati neoplastici e/o immunocompromessi nei quali l'intubazione e la ventilazione meccanica tradizionale condurrebbero ad un peggioramento della prognosi; iv) la carenza di posti letto nelle terapie intensive; v) l'evoluzione tecnologica che ha prodotto ventilatori sempre più semplici da utilizzare per gli operatori e sempre più confortevoli per il paziente.

Ciò nonostante, almeno in Italia, la diffusione della NIV nei comuni reparti medici è ancora largamente incompleta e a *macchia di leopardo*: paradossalmente le realtà medio-piccole sembrerebbero le più esperte, gestendo queste metodiche in *aree critiche* all'interno

del reparto, dovendo spesso *fare di necessità virtù* a causa dell'assenza di terapie intensive e dell'assenza di medici intensivisti H24 nella struttura, della difficoltà di trasferimento al centro Hub.

Nel mondo reale, si ventila fuori dalle terapie intensive?

I dati in letteratura conferiscono comunque un differente livello di evidenza all'utilità della NIV per il trattamento delle varie cause di insufficienza respiratoria che analizzeremo nel dettaglio più avanti in questa trattazione e che correla anche con il setting ove viene condotto il trattamento. Ad esempio le linee guida anglosassoni^{1,2} già da oltre un decennio ci suggeriscono come la NIV in corso di IRA da riacutizzazione di BPCO sia efficace anche al di fuori delle terapie intensive a patto che il paziente non si trovi in condizioni particolarmente severe (acidosi respiratoria con pH compreso tra 7,30 e 7,35 e score neurologico favorevole). Studi osservazionali recenti, condotti in reparti medici tradizionali, hanno addirittura dimostrato come la NIV in questi pazienti sia risultata efficace e sicura anche nei pazienti più gravi (fino a pH 7,20-7,25).^{18,25,26} Anche l'IRA cardiogena è gestibile con efficacia nei reparti non intensivi con metodiche semplici come la pressione positiva continua nelle vie aeree (CPAP).²⁷ Nonostante ciò ancora oggi in Italia molti reparti di Medicina Interna non sono in grado di fornire la NIV a questi pazienti di loro competenza (scompenso cardiaco e BPCO risultano tra i più frequenti DRG delle UO di Medicina Interna in Italia).

Alla luce di tutte queste considerazioni e delle crescenti evidenze in letteratura è naturale auspicarsi che all'interno delle aziende sanitarie si sviluppino percorsi e protocolli dedicati alla gestione con NIV del paziente con insufficienza respiratoria, in modo da coinvolgere i diversi professionisti, provvedendo alla loro formazione e alla costituzione di un *team* che, parlando un linguaggio comune, garantisca efficacia e continuità di trattamento al malato, dal domicilio al reparto di degenza.

Bibliografia

1. American Thoracic Society (ATS). International consensus conference in intensive care medicine: non invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:283-91.
2. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002;57:192-211.
3. Ambrosino N, Foglio K, Rubini F, et al. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success. *Thorax* 1995;50:755-7.
4. Elliott MW, Confalonieri M, Nava S. Where to perform noninvasive ventilation? *Eur Respir J* 2002;19:1159-66.
5. Liesching T, Kwok H, Hill NS. Acute applications of noninvasive positive pressure ventilation. *Chest* 2003;124:699-713.
6. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure *Lancet* 2009;374:250-9.
7. Hill NS. Non invasive ventilation for COPD. *Resp Care* 2004;49:72-89.
8. Anton A, Guell R, Gomez J, et al. Predicting the result of noninvasive ventilation in severe acute exacerbations of patients with chronic airflow limitation. *Chest* 2000;117:828-33.
9. Keenan SP, Gregor J, Sibbald WJ, et al. Noninvasive positive pressure ventilation in the setting of severe, acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: more effective and less expensive. *Crit Care Med* 2000;28:2094-102.
10. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, et al. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1799-806.
11. Nava S, Evangelisti I, Rampulla C, et al. Human and financial costs of noninvasive mechanical ventilation in patients affected by COPD and acute respiratory failure. *Chest* 1997;111:1631-8.
12. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817-22.
13. Celikel T, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt S. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998;114:1636-42.
14. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2000;355:1931-5.
15. Keenan SP, Kernerman PD, Cook DJ, et al. Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1997;25:1685-92.
16. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:185.
17. Sinuff T, Cook DJ, Randall J, Allen CJ. Evaluation of a practice guideline for noninvasive positive-pressure ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 2003;123:2062-73.
18. Lari F, Pilati G, Bragagni G, Di Battista N. Use of non invasive ventilation for acute respiratory failure in general medical wards. *Eur J Int Med* 2008;19:S10-1.
19. Räsänen J, Heikkilä J, Downs J, et al. Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol* 1985;55:296-300.
20. Lin M, Yang YF, Chiang HT, et al. Reappraisal of continuous positive airway pressure therapy in acute cardiogenic pulmonary edema. Short-term results and long-term follow-up. *Chest* 1995;107:1379-86.
21. Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, Skowronski GA, Baggoey CJ. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure deliv-

- ered by face mask. *N Engl J Med* 1991;325:1825-30.
22. Masip J, Betbesé AJ, Páez J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:2126-32.
 23. Mehta S, Jay GD, Woolard RH, et al. Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med* 1997;25:620-8.
 24. Nava S, Carbone G, DiBattista N, et al. Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1432-7.
 25. Barbé F, Togoires B, Rubí M, et al. Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary-disease. *Eur Respir J* 1996;9:1240-5.
 26. Bardi G, Pierotello R, Desideri M, et al. Nasal ventilation in COPD exacerbations: early and late results of a prospective, controlled study. *Eur Respir J* 2000; 15:98-104.
 27. Lari F, Giostra F, Bragagni G, Di Battista N. Sistemi CPAP (continuous positive airway pressure) nell'edema polmonare acuto cardiogenico: loro impiego in Reparto di Medicina Interna. *Recenti Prog Med* 2011;102:114-9.

Il ventilatore e i suoi componenti

Federico Lari

Medicina della Pianura, Dipartimento Medico, AUSL Bologna, Italia

Introduzione

Ventilare meccanicamente un paziente fino ad alcuni anni fa era definito come il processo attraverso il quale si promuoveva un volume corrente inspiratorio. Negli ultimi anni la ventilazione meccanica si è notevolmente evoluta ed oggi, oltre a produrre un volume corrente, assume funzioni assai più complesse rendendo il trattamento molto più efficace e tollerato dal paziente.

La ventilazione meccanica moderna sfrutta il concetto di ventilazione a pressione positiva che si contrappone al vecchio concetto di ventilazione a pressione negativa: quest'ultima, in auge negli anni '50-'60, per promuovere l'inspirazione utilizzava complessi macchinari che, applicati all'esterno del torace, distendevano la gabbia toracica generando una pressione negativa all'interno consentendo così all'aria ambiente di entrare per gradiente nelle vie aeree. Polmone d'acciaio, corazze, poncho sono esempi di questo tipo, caduti ormai in disuso da anni a causa della scarsa tollerabilità per il paziente e dei diversi effetti collaterali. A partire dagli anni '70 si è invece sviluppato il concetto di ventilazione a pressione positiva: in questo caso il ventilatore promuove l'inspirazione applicando una pressione superatmosferica alle vie aeree del paziente, generando al loro interno una pressione positiva che meccanicamente produce il volume corrente. Il ventilatore viene connesso alle vie aeree del paziente attraverso un tubo endotracheale, una cannula tracheostomica (ventilazione meccanica di tipo invasivo) o una maschera (facciale, nasale: in questi casi si parla di ventilazione non invasiva).^{1,2} I primi ventilatori a pressione positiva venivano utilizzati in genere in pazienti *passivi*, senza un proprio *drive* ventilatorio, l'inspirazione avveniva passivamente grazie

al ritorno elastico del sistema toraco-polmonare. Negli anni, la tecnologia sempre più evoluta, ha consentito di introdurre nella ventilazione meccanica i concetti di: i) sincronizzazione: capacità del ventilatore di *ascoltare* il paziente e sincronizzarsi con le sue fasi dell'atto respiratorio; ii) proporzionalità: capacità del ventilatore di adeguare il flusso di gas in relazione alle esigenze del paziente; iii) servocontrollo: capacità del ventilatore di regolare il flusso in tempo reale integrando dati provenienti dal paziente adattando il ciclo di lavoro sull'attività spontanea del paziente.

Questa evoluzione tecnologica ha portato allo sviluppo di ventilatori sempre più performanti, che si adattano sempre meglio alle esigenze dei pazienti, di piccole dimensioni, sempre più facili da utilizzare con diverse funzioni automatiche. Anche grazie alle novità tecniche la ventilazione di tipo non invasivo si è sviluppata sempre più negli ultimi anni diventando caposaldo del trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta e cronica.

Il ventilatore moderno è una sofisticata macchina elettronica i cui componenti fondamentali sono riassunti in Tabella 1.

Sistema di controllo e impostazione

È considerato il *cervello* del ventilatore. Consente l'impostazione della ventilazione e ne verifica l'andamento (monitoraggio). Interagisce con il sistema di alimentazione e di distribuzione inviando a loro comandi e ricevendo da loro dati. È costituito da un pannello di controllo (analogico o digitale) sul quale l'operatore può impostare i parametri della ventilazione e monitorare l'evoluzione del trattamento e dal processore che elabora i dati provenienti dal paziente integrandoli con i parametri impostati.

Sistema di alimentazione

Prepara i gas da utilizzare per la ventilazione miscelandoli e portandoli alla pressione adeguata per generare un flusso da erogare al sistema di distribuzione.¹⁻³ È considerato il *cuore* del ventilatore in quanto assume la funzione di pompa per distribuire la miscela di gas: questo può avvenire attraverso diversi strumenti:

Corrispondente: Federico Lari, Medicina della Pianura, Dipartimento Medico, AUSL Bologna, Italia.
E-mail: federico.lari@ausl.bologna.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright F. Lari, 2015
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:399-406

- *Pompa alternata*: è un sistema costituito da un pistone/cilindro che durante l'espiazione si carica di gas a bassa pressione mentre durante l'inspirazione i gas vengono compressi e erogati al paziente attraverso la valvola inspiratoria. Il sistema è alimentato da un motore elettrico che consente la modulazione dell'inspirazione secondo le caratteristiche desiderate e l'impostazione dei parametri di ventilazione. Il sistema ha il vantaggio di poter funzionare con gas a bassa pressione come l'aria ambiente, e per questo motivo è stato largamente impiegato in passato per i ventilatori domiciliari, o comunque per ambienti non attrezzati con gas compressi. Oltre alle notevoli dimensioni, il principale limite è costituito dal fatto che la prestazione, in termine di capacità di mantenere o rapidamente aumentare un flusso inspiratorio è condizionata dalla carica massima della pompa. I sistemi a pompa alternata sono quindi meno adatti all'utilizzo in condizioni di imperfetta tenuta dell'interfaccia (ventilazione in maschera), in cui possono essere richiesti flussi istantanei molto elevati e sostenuti nel tempo, quali quelli necessari a compensare le perdite. Bisogna considerare anche una certa imprecisione nel controllo dei volumi e dei flussi erogati a causa dell'elevato volume interno del sistema, e dell'inerzia dell'accoppiamento tra pompa e motore elettrico.
- *Turbina*: una pompa a turbina è in grado di aspirare aria filtrata dall'ambiente esterno e ossigeno da una sorgente, miscelarli, pressurizzarli ed erogarli al paziente attraverso la valvola inspiratoria. Il controllo della velocità di rotazione della turbina consente di regolare il flusso e la pressione istantaneamente erogati al paziente. Anche questo sistema consente l'utilizzo di gas a bassa pressione, ma rispetto ai sistemi a pompa alternata presenta una maggiore duttilità per quanto concerne la possibilità di sostenere nel tempo e modificare repentinamente il flusso erogato. La turbina, di minori dimensioni rispetto al pistone/cilindro, è diffusa nella produzione di apparecchi per ventilazione domiciliare, per lo più non invasiva, e per ambienti non attrezzati con aria compressa centralizzata. Un limite di utilizzo

di questo sistema sta nel fatto che i flussi prodotti dai sistemi a turbina, benché rapidamente modificabili in base a varie esigenze, possono essere in alcune situazioni di entità limitata rispetto alle esigenze del paziente e comunque vincolati alla velocità di rotazione massimale della turbina.³

- *Compressore per gas premiscelati o condotti di portata di gas pre-compressi*: i ventilatori moderni sono in grado di gestire direttamente gas pressurizzati grazie a servo valvole inspiratorie che, gestite dal processore, portano a miscelazione e pressurizzazione adeguata i gas medicali prelevati direttamente dalle fonti sorgente. Sono ventilatori di piccole dimensioni, molto performanti e in grado di erogare alti flussi.

Sistema di distribuzione

Come dice il termine il sistema di distribuzione consente di veicolare la miscela di gas ricevuta dal sistema di alimentazione al paziente per consentire l'inspirazione e riceve inoltre l'espirato del paziente stesso.¹⁻³ Oltre a questa funzione puramente meccanica ha anche il compito di informare il sistema di controllo/impostazione sull'andamento della ventilazione tramite il rilevamento di pressioni e flussi durante le fasi dell'atto respiratorio. È costituito dal circuito paziente e dalle servo valvole inspiratoria ed espiratoria (quest'ultima non sempre presente). Il circuito paziente è definito a doppio tubo quando è presente sia una via inspiratoria che una via espiratoria entrambe direttamente connesse al ventilatore tramite le 2 servo valvole, inspiratoria ed espiratoria. Il circuito paziente è invece definito monotubo quando esiste soltanto una via inspiratoria che riceve il flusso di gas da un'unica servo valvola e l'espirato del paziente è eliminato all'esterno, nell'ambiente, attraverso sostanzialmente 2 sistemi: i) una valvola meccanica che consente soltanto l'uscita di gas dal circuito all'ambiente esterno e impedisce il processo inverso, oppure; ii) perdite intenzionali nel circuito che consentono di eliminare una quota di gas sufficiente durante l'espiazione ad eliminare buona quota dell'anidride carbonica espirata. Le perdite intenzionali altro non sono che un foro che

Tabella 1. Componenti e funzioni specifiche del ventilatore per ventilazione meccanica.

Componente	Funzione specifica
Sistema di controllo e impostazione	Impostazione dei parametri e monitoraggio della ventilazione
Sistema di alimentazione	Miscelazione e pressurizzazione dei gas
Sistema di distribuzione	Distribuzione dei gas attraverso valvole e circuiti
Sistema di sincronizzazione	Sincronizzazione con le fasi dell'atto respiratorio e l'attività spontanea del paziente
Sistema di sicurezza	Allarmi e funzioni di <i>back up</i>

può essere collocato nel circuito stesso o nella maschera/interfaccia paziente.

In alcuni ventilatori monotubo moderni è possibile impostare il sistema utilizzato per eliminare l'anidride carbonica espirata (valvola espiratoria o perdite intenzionali) in modo che la macchina sia in grado di garantire il corretto funzionamento della ventilazione e sia in grado di valutare adeguatamente le perdite.

La servo valvola espiratoria durante ventilazione con circuito a doppio tubo ha essenzialmente la funzione di garantire l'eliminazione dell'anidride carbonica e consente di generare la PEEP.

Le servo valvole dei ventilatori moderni sono inoltre dotate di sensori di pressione e di flusso che inviano i loro dati al sistema di controllo/impostazione in modo da soddisfare pienamente i concetti di sincronizzazione, proporzionalità e servocontrollo precedentemente definiti.

Il sistema di distribuzione ha anche la funzione, non secondaria, di umidificare e riscaldare la miscela di gas somministrata al paziente. Tutti sanno come i gas medicali sono essenzialmente *secchi e freddi* all'origine, pertanto quando vengono somministrati per lunghi periodi richiedono sistemi per il loro riscaldamento e umidificazione. Questo durante ventilazione meccanica può avvenire essenzialmente in 2 modi: i) *passivamente*: attraverso l'interposizione in serie, nel circuito del ventilatore di filtri igroscopici che trattengono calore e umidità dall'aria espirata del paziente per poi cederli nelle inspirazioni successive; ii) *attivamente*: utilizzando appositi umidificatori/riscaldatori elettrici che possono regolare finemente e precisamente la temperatura e conseguentemente il grado di umidità della miscela di gas all'interno del circuito.

Sistema di sincronizzazione

Consente la sincronizzazione tra il ciclo respiratorio del paziente (inspirazione/espirazione) e l'azione della macchina. È quindi essenziale nel paziente sottoposto a ventilazione non invasiva che deve avere un drive respiratorio autonomo preservato. Una corretta impostazione del sistema di sincronizzazione può far risparmiare fino al 30% di lavoro respiratorio al paziente.⁴⁻⁶

Sono componenti del sistema di sincronizzazione i trigger e il tempo di pressurizzazione (da alcuni definito anche *rampa* o *salita*).

Viene definito trigger inspiratorio la variabile che viene regolata per avviare il flusso inspiratorio. Viene invece definito trigger espiratorio la variabile che viene regolata per avviare il ciclaggio cioè il passaggio dall'inspirazione all'espirazione. Entrambi i trigger possono essere classificati in base alla variabile regolabile dall'operatore in: i) trigger a flusso; ii) trigger a pressione; iii) trigger a tempo.

Usualmente i trigger inspiratori sono a flusso e/o a pressione (normalmente i ventilatori più evoluti combinano entrambi), il trigger espiratorio è più frequentemente a flusso (basato sulla percentuale del picco di flusso inspiratorio), solo in alcuni casi durante ventilazione non invasiva si imposta un trigger espiratorio a tempo: questo può succedere ad esempio in caso di perdite non rilevate e non compensate dal ventilatore (eventualità assai rara con i ventilatori moderni per non invasiva che di solito hanno un ottimo sistema per la gestione delle perdite) o quando abbiamo necessità, in base alle caratteristiche cliniche del paziente, che l'inspirazione sia in assoluto breve (BPCO riacutizzata).⁷ Nei ventilatori di ultima generazione i trigger sono automatici, la macchina infatti regola automaticamente ed efficacemente l'inizio e la fine dell'inspirazione attraverso particolari algoritmi dedicati senza possibilità da parte dell'operatore di modificare le variabili trigger: la ventilazione moderna evolve infatti verso l'automazione totale e in questa direzione sono stati sviluppati i trigger automatici.

Il classico trigger inspiratorio a pressione prevede che l'inspirazione sia avviata dalla macchina (apertura della valvola inspiratoria) quando la pressione nel circuito raggiunge un valore negativo impostato dall'operatore: il paziente quindi alla fine dell'espirazione (chiusura della valvola espiratoria a pressione pari a zero, barometrica) inizia l'inspirazione in un circuito a valvole chiuse fino al raggiungimento del valore pressorio corrispondente alla soglia del trigger inspiratorio che prevede l'apertura della valvola inspiratoria. Questa situazione porta ad una latenza nell'erogazione del flusso inspiratorio, costa lavoro respiratorio aggiuntivo al paziente rispetto ad altri tipi di trigger, inoltre non è confortevole per il paziente stesso (Figura 1).

Per questi motivi il trigger inspiratorio a pressione puro non è quasi più utilizzato, ma viene spesso abbinato a un trigger inspiratorio a flusso. Questo funziona in genere, nei ventilatori con circuito a doppio tubo, grazie alla presenza di un *flow by*, cioè un flusso all'interno del circuito anche durante l'espirazione (servo valvola inspiratoria sempre aperta). La macchina confronta i valori di flusso rilevati alla valvola inspiratoria con quelli rilevati alla valvola espiratoria, conoscendo il valore del flow by il ventilatore capisce in quale fase del ciclo respiratorio si trova il paziente: se egli aggiunge flusso nel circuito è in espirazione, se il flusso in entrata è uguale al flusso in uscita dal circuito (cioè al *flow by*) si trova alla fine dell'espirazione, se sottrae flusso sta iniziando l'inspirazione. Quando il paziente inizia l'inspirazione e non vi è ancora l'erogazione del vero e proprio flusso inspiratorio da parte della macchina, egli trova comunque nel circuito una quota di flusso che in qualche modo colma questa latenza, riduce lo sforzo inspiratorio e la quota

di lavoro per attuarlo, rende l'inizio dell'inspirazione più confortevole (Figura 2). In presenza di perdite aeree non compensate adeguatamente il trigger inspiratorio a flusso può essere responsabile di fenomeni di autotriggering (vedi dopo).

Il trigger inspiratorio, pur rappresentando solo uno dei tanti componenti del ventilatore e interessando solo una piccola parte del ciclo respiratorio è determi-

nante nell'adattamento del paziente alla ventilazione e un suo settaggio non corretto porta a fenomeni di dissincronismo tra i quali i più importanti sono:

- *Sforzi inefficaci*: un trigger inspiratorio settato troppo *duro* porta al tentativo da parte del paziente di inspirare non seguito da pressurizzazione del circuito da parte della macchina che non invia il flusso inspiratorio per mancato raggiungimento della so-

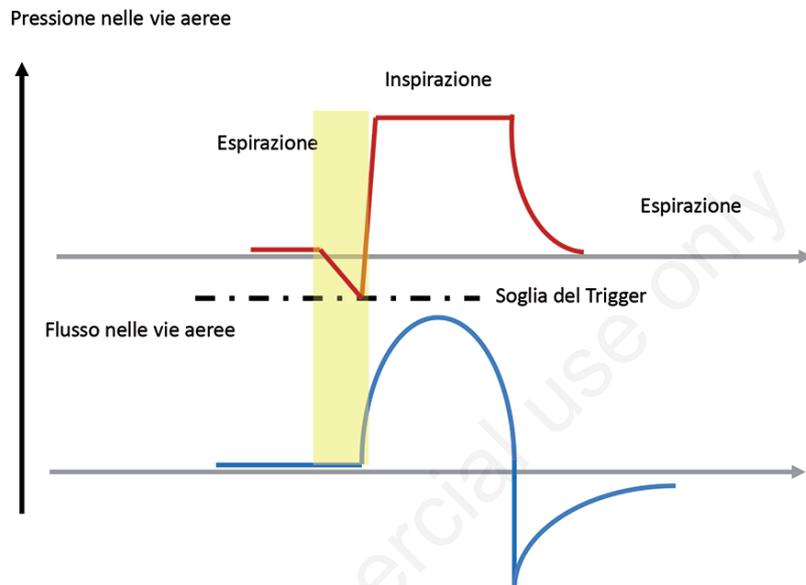


Figura 1. Trigger inspiratorio a pressione, notare la latenza nell'erogazione del flusso inspiratorio da parte della macchina per raggiungimento della soglia del trigger.

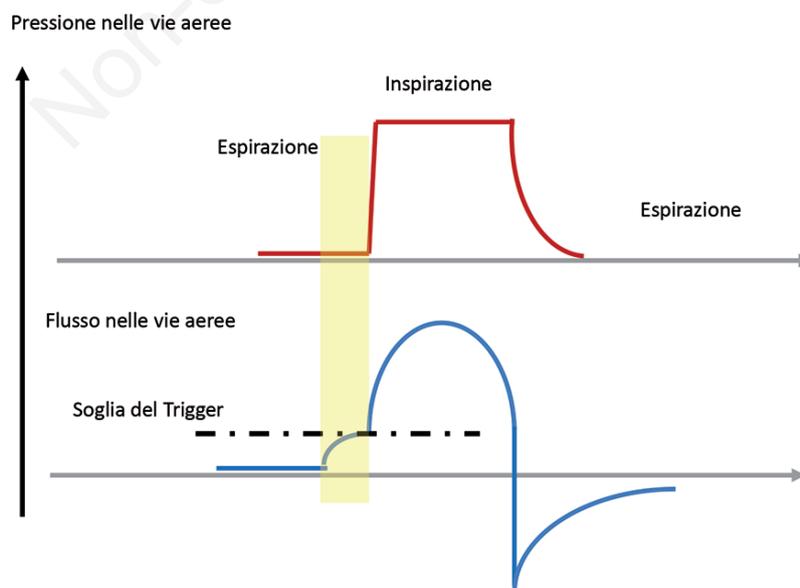


Figura 2. Trigger inspiratorio a flusso, il paziente quando inizia l'inspirazione trova comunque un minimo di flusso a disposizione nel circuito.

glia del trigger. La frequenza respiratoria del paziente risulterà superiore a quella del ventilatore. La presenza di una pressione positiva alla fine dell'espiazione (PEEP intrinseca), quando non correttamente compensata da una PEEP esterna, dovuta per esempio a particolari condizioni cliniche del paziente che favoriscono l'intrappolamento aereo, peggiora ulteriormente questa situazione (Figura 3);

- **Autotriggering:** un trigger inspiratorio settato troppo *morbido* conduce a pressurizzazione impropria e ripetuta del circuito per raggiungimento della soglia del trigger e conseguente invio di flusso in assenza di sforzo inspiratorio da parte del paziente. Ciò può avvenire per movimenti del circuito, colpi di tosse, presenza di secrezioni e condensa, attività cardiaca, perdite aeree non compensate in presenza di trigger inspiratorio a flusso). La frequenza respiratoria del paziente risulterà inferiore a quella del ventilatore.

Il trigger espiratorio, la variabile che regola il ciclaggio, è di solito un trigger a flusso, spesso di default impostato al 25% del picco di flusso inspiratorio: il ventilatore capisce che è ora di ciclare dall'inspirazione all'espiazione successiva quando il flusso raggiunge il 25% del picco. In alcuni casi, quando abbiamo la necessità che l'inspirazione del paziente non sia particolarmente prolungata (per esempio paziente con riacutizzazione di BPCO) può essere necessario abbinare un trigger espiratorio a tempo impostando un tempo inspiratorio massimo. Questo può essere utile in presenza di perdite aeree significative e non compensate che porterebbero il ventilatore a prolungare la pressurizzazione inspiratoria in quanto non viene rilevato il

calo di flusso a fine inspirazione (fenomeno dell'*hang up*, parte del flusso è disperso nell'ambiente a causa delle perdite, evenienza peraltro rara con in ventilatori moderni per non invasiva).⁷ Aumentare la percentuale di picco di flusso inspiratorio al quale la macchina deve ciclare (50-70%) significa ridurre il tempo inspiratorio anticipando il ciclaggio, viceversa ridurre la percentuale di picco di flusso inspiratorio al quale la macchina deve ciclare (20-10%) significa aumentare il tempo inspiratorio posticipando il ciclaggio (Figura 4).

La *rampa o salita o tempo di pressurizzazione*⁸ è un'altra componente importante del sistema di sincronizzazione. Nelle metodiche di ventilazione non invasiva a doppio livello dei pressione in respiro spontaneo rappresenta il tempo in cui viene erogato il supporto pressorio inspiratorio e graficamente è rappresentata dalla pendenza della curva di pressione: a parità di trigger espiratorio anch'essa influisce sul tempo inspiratorio. Una rampa *ripida* riduce il tempo inspiratorio, al contrario una pressurizzazione lenta ritarda il ciclaggio (Figura 5).

In un paziente con riacutizzazione di bronco pneumopatia cronica ostruttiva, nel quale tipicamente l'inspirazione è breve (lo stimolo neurogeno e la contrazione diaframmatica cessano precocemente) a fronte di un'espiazione prolungata dovuta alla *flow limitation*, il ciclaggio deve essere anticipato impostando un trigger espiratorio a valori superiori al 50% del picco di flusso inspiratorio, settando una rampa *ripida* e aggiungendo un trigger inspiratorio a tempo di sicurezza ottimizzando così la sincronizzazione.

L'attuale tecnologia a disposizione utilizzata per la sincronizzazione tra il ventilatore e il paziente prevede

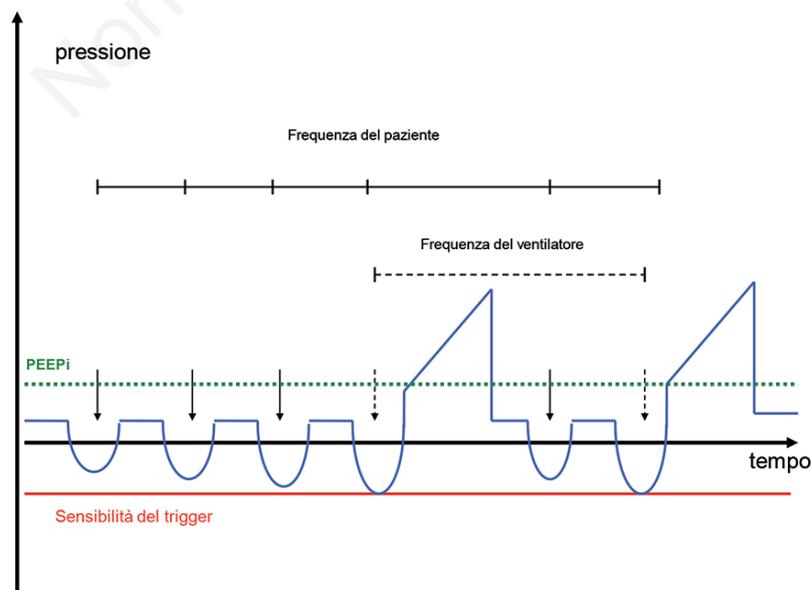


Figura 3. Sforzi inefficaci, sensibilità del trigger inspiratorio ed effetto della PEEP intrinseca.

che la macchina, per capire in quale fase del ciclo respiratorio il paziente si trovi, misuri variazioni di flusso o pressione all'interno delle vie aeree del paziente e del circuito. Questo fatto esprime il fisiologico disaccoppiamento tra la volontà del paziente e l'azione della macchina dovuta all'intrinseca latenza tra lo stimolo neurogeno centrale, la conduzione nervosa, la stimolazione muscolare, la contrazione muscolare, e infine le variazioni di pressioni e flussi all'interno delle vie aeree sulle quali influisce anche il ritardo *tecnico* del ventilatore. Sulla base di queste considerazioni è facile quindi capire come la tecnologia *ideale* in termini di sincronizzazione debba essere in grado di cogliere più precocemente possibile la volontà del paziente andando a misurare non tanto le variazioni di flusso o pressione che sono tardive bensì ad esempio l'elettromiografia dei muscoli respiratori o ancor meglio l'attività dei centri

respiratori bulbari.^{9,10} Ciò ancora non è completamente possibile o facilmente fruibile, ma la ricerca va in questa direzione (Figura 6).

Sistema di sicurezza

Il sistema di sicurezza è quella parte del ventilatore che vigila affinché non si verifichino situazioni di rischio durante la ventilazione per il paziente segnalando all'operatore.^{1,3,5,6} Di questo fanno parte innanzitutto gli *allarmi*. A seconda del tipo di ventilatore e della metodica di ventilazione potremmo impostare allarmi per diverse variabili: ad esempio per la frequenza respiratoria (minima e massima, per capire come si comporta un paziente con drive respiratorio conservato), per il volume corrente (minimo e massimo, utile soprattutto in corso di ventilazione a doppio livello

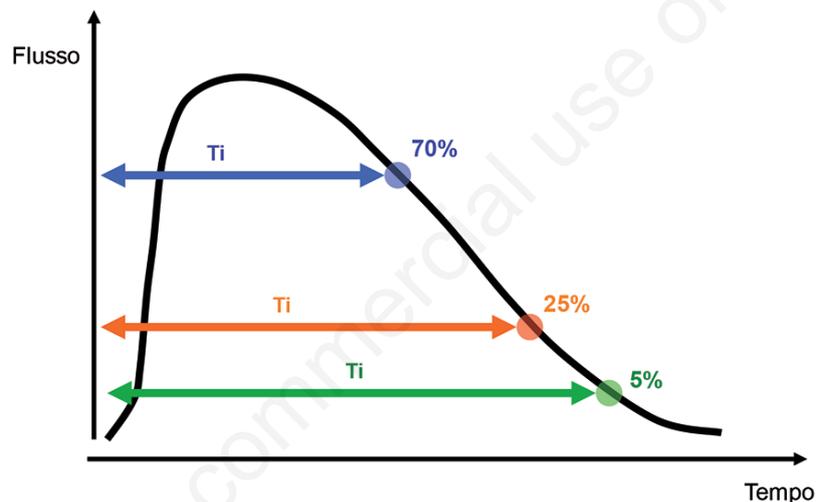


Figura 4. Settaggio del trigger espiratorio e tempo inspiratorio (T_i).

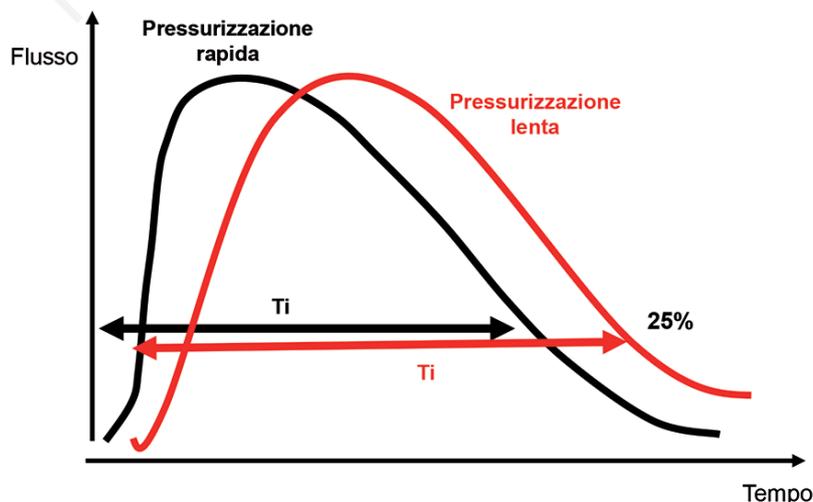


Figura 5. Effetti della rampa, tempo di pressurizzazione, sul tempo inspiratorio (T_i).

di pressione in respiro spontaneo), per la ventilazione minuto, per l'entità delle perdite all'interfaccia (utile durante NIV con maschera), per i valori di pressione all'interno del circuito (ad esempio pressione troppo alta che potrebbe far pensare ad un'ostruzione delle vie aeree). Esistono allarmi di disconnessione (utile nel caso il paziente si autorimuova la maschera ad esempio), di guasto tecnico, di mancanza di alimentazione, di apnea (quando il paziente è in arresto respiratorio) e tanti altri ancora che, come abbiamo già accennato, dipendono dalla ventilazione utilizzata e dalle condizioni del paziente (atto respiratorio supportato, assistito, controllato). Nell'ambito del sistema di sicurezza esiste anche una componente puramente *pneumatica* che evita al paziente danni derivanti da inconvenienti come: i) pressioni troppo elevate all'interno del circuito (ad esempio per ostruzione delle vi aeree o accessi tussigeni): si attiva la valvola espiratoria al fine di eliminare all'esterno parte del flusso di gas all'interno del circuito e ridurre così le pressioni evitando il barotrauma; ii) mancanza di alimentazione, si attiva una valvola anti-soffocamento che apre il circuito verso l'esterno e consente al paziente di respirare in aria ambiente.

È parte integrante del sistema di sicurezza anche la cosiddetta *ventilazione di apnea* (o di back up), una ventilazione di tipo controllato o assistito/controllato (di solito a pressione) che interviene quando un paziente in respiro spontaneo che viene ventilato con modalità di tipo supportato (a doppio livello di pressione ad esempio) va incontro a deterioramento del proprio drive ventilatorio, bradipnea severa, gasping o arresto respiratorio. Questa ventilazione di sicurezza andrà settata separatamente dalla modalità ventilatoria principale ed entrerà in azione soltanto quando la frequenza respiratoria del paziente sarà inferiore al valore che noi abbiamo impostato.

La scelta del ventilatore

Non esiste un ventilatore *migliore* di un altro nel vero senso della parola: esistono macchine diverse, in grado di fare cose diverse, e la scelta del ventilatore deve tener conto dell'ambito di utilizzo, delle capacità degli operatori e delle tipologie di pazienti che verranno trattati. È opportuno che ogni figura professionale che si occupa di ventilazione meccanica conosca bene il ventilatore in dotazione al suo contesto.

Sino a pochi anni fa la scelta si poneva tra i ventilatori da terapia intensiva, creati per ventilazioni di tipo tradizionale (invasive, a paziente intubato) ma in seguito applicati alla non invasiva, e ventilatori domiciliari, ideati per ventilare pazienti *cronici*: in presenza di IRA, la NIV doveva così adattarsi a macchine progettate essenzialmente per altri scopi. Negli ultimi anni, invece, la tecnologia ha portato allo sviluppo di macchine dedicate alla non invasiva applicata all'IRA, vista la diffusione raggiunta da tali metodiche di ventilazione in questo ambito, cercando di soddisfare le particolari esigenze che esso pone. Esistono in commercio macchine diverse, con prestazioni e caratteristiche proprie, ognuna con specifici vantaggi e svantaggi. Oggi la tecnologia offre ventilatori evoluti e sofisticati, con processori e software in grado di elaborare i dati raccolti, ma al contempo versatili e semplici da utilizzare. Schematizzando al massimo, le caratteristiche dei diversi tipi di macchina si possono riassumere come segue. Il ventilatore da terapia intensiva è di solito una macchina di peso e dimensioni maggiori (benchè i modelli più recenti siano davvero compatti), più complessa e sofisticata, in grado di provvedere a differenti tipi di ventilazione: a controllo di pressione o a controllo di volume, controllata, assistita control-

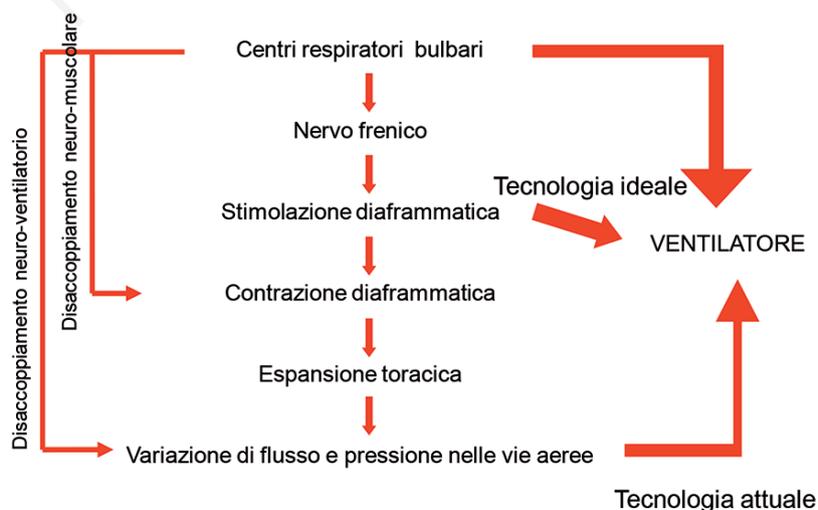


Figura 6. Disaccoppiamento neuro-ventilatorio e neuro-muscolare e tecnologie disponibili per la sincronizzazione.

Tabella 2. Requisiti per un ventilatore da NIV.

Tipi di ventilazione diversi: doppio livello di pressione in respiro spontaneo (la modalità più utilizzata in non invasiva), CPAP ma anche SIMV, assistita/controllata e/o controllata a volume o a pressione (arresto, pazienti intubati)
Buon sistema di sincronizzazione con possibilità di regolazione del trigger inspiratorio ed espiratorio, in altri casi trigger automatici evoluti che minimizzano i fenomeni di dissincronismo
Tolleranza, monitoraggio e compensazione delle perdite
Possibilità di regolare con precisione le variabili di controllo: ad esempio in doppio livello di pressione (la modalità più utilizzata in non invasiva) PSV-IPAP, PEEP-CPAP-EPAP, tempo di pressurizzazione/rampa
Possibilità di monitorare con precisione diverse variabili derivate. Ad esempio in doppio livello di pressione: volume corrente e ventilazione polmonare, frequenza respiratoria (sincronismo), entità delle perdite
Connessione con O ₂ ad alto flusso (ma anche a basso flusso, per esempio bombole per il trasporto), e precisa regolazione di FiO ₂
Ventilazione di sicurezza/apnea impostabile: controllata a pressione o a volume, FR, flusso, tempo inspiratorio/tempo espiratorio (I:E)
Curve di pressione flusso e volume, software di elaborazione dati
Leggerezza, compattezza, batteria ricaricabile (trasporto)
Display/controlli: facile accesso, semplicità, rapida visualizzazione
Diversi allarmi impostabili con possibilità di esclusione e regolazione precisa: frequenza respiratoria, apnea, VtEsp, ventilazione polmonare, disconnessione, pressione, ecc.

lata, sincronizzata, a supporto di pressione, a paziente intubato o in respiro spontaneo. Funziona con supplemento di ossigeno ad alto flusso convenzionale, permette il controllo di più variabili e il monitoraggio di importanti parametri derivati. Si tratta di ventilatori dotati di numerosi allarmi e dispongono di una ventilazione di sicurezza (di apnea) che entra automaticamente in funzione qualora la frequenza respiratoria del paziente scenda al di sotto del limite impostato in corso di ventilazioni in respiro spontaneo. Possiedono di solito un doppio circuito dei gas con doppie valvole per l'inspirazione e l'espirazione, pertanto l'eliminazione dell'espriato è efficace e il rebreathing praticamente assente. Presentano di norma minore tolleranza alle perdite (concepiti per ventilazione di tipo convenzionale) e quindi queste vengono compensate in misura spesso non ottimale. Sono dotati di microprocessore e software per la gestione e l'elaborazione dei dati.

I ventilatori domiciliari, portatili, sono compatti, leggeri e silenziosi. Di solito forniscono un unico tipo di ventilazione a doppio livello di pressione in respiro spontaneo (bivale). Spesso non contemplano la possibilità di connettersi a una fonte esterna di ossigeno per arricchire la miscela erogata (opzionale e comunque non possibile FiO₂ >40-50%). L'uso è molto semplice e immediato, i parametri da impostare sono pochi ed essenziali, per il resto la macchina si riferisce spesso ad algoritmi automatici (esempio: trigger). Non monitorizzano di solito alcun parametro derivato, sono dotati di pochi allarmi. In genere presentano maggiore tolleranza alle perdite all'interfaccia che vengono pertanto ben compensate. Dispongono di norma di un circuito monotubo con

una valvola espiratoria/perdite intenzionali che consentono l'eliminazione all'esterno dell'espriato (il rebreathing è più frequente).

I ventilatori per ventilazione non invasiva si collocano a metà tra i due estremi sopracitati. Requisiti indispensabili di un buon ventilatore per ventilazione non invasiva sono elencati in Tabella 2.

Bibliografia

1. Torri G, Calderini E. Ventilazione artificiale meccanica. Roma: Delfino Editore; 2013.
2. Nava S, Fanfulla F. Ventilazione meccanica non invasiva. Milano: Springer; 2010.
3. Di Battista N, Ferrari R, Giostra F, et al. La ventilazione meccanica non invasiva per il medico d'urgenza. Torino: CG Edizioni Medico Scientifiche; 2010.
4. Larsen R, Ziegenfuss T, Morinello E. La respirazione artificiale. Milano: Springer; 2007.
5. Antonelli M, Conti G, Ranieri M. La ventilazione meccanica invasiva e non invasiva. Milano: Elsevier; 2012.
6. Tobin MJ. Principles and practice of mechanical ventilation. New York: Mc Graw Hill; 2012.
7. Calderini E, Confalonieri M, Puccio PG, et al. Patient ventilator asynchrony during non invasive ventilation: the role of expiratory trigger. Intensive Care Med 1999; 25:662-7.
8. Prinianakis G, Delmastro M, Carlucci A, et al. Effect of varying pressurization rate during non invasive pressure support ventilation. Eur Respir J 2004;23:314-20.
9. Kondili E, Prinianakis G, Georgopoulos D. Patient-ventilator interaction. Br J Anaesth 2003;91:106-19.
10. Coisel Y, Chanques G, Jung B, et al. Neurally adjusted ventilator assist in critically ill postoperative patients: a crossover randomized study. Anesthesiology 2010;113: 925-35.

Maschere ed interfacce

Federico Lari

Medicina della Pianura, Dipartimento Medico, AUSL Bologna, Italia

Introduzione

L'accettazione sin dai primi momenti da parte del paziente dell'interfaccia utilizzata risulta cruciale al fine di una buona riuscita del trattamento: il rifiuto di una maschera non tollerata all'inizio del trattamento condizionerà in maniera negativa l'efficacia della ventilazione non invasiva, il paziente probabilmente non vorrà più sottoporsi ad ulteriori cicli di ventilazione. Ecco perché la scelta della maschera da utilizzare è essenziale sin dai primi momenti della ventilazione; assecondando il più possibile il paziente, avendo a disposizione taglie e modelli diversi di maschere potremo riuscire a far accettare il trattamento che all'inizio può risultare fastidioso. In questo contesto diventa essenziale il ruolo del personale infermieristico che deve essere motivato e formato opportunamente anche su questi aspetti.¹⁻³

I principali tipi di interfaccia descritti in letteratura per l'utilizzo durante ventilazione non invasiva sono riassumibili in 4 gruppi:⁴⁻⁶ maschere nasali, le maschere oronasali (o anche dette facciali), maschere *total face*, caschi.

Maschere nasali

Avvolgono soltanto il naso. Sicuramente sono protesi confortevoli, consentono al paziente di parlare, tossire ed espettorare, consentono l'alimentazione. Sono sicure in caso di vomito (ridotto rischio di inalazione), ma non sono utilizzabili nei pazienti sottoposti a interventi di palato-uvuloplastica. In corso di insufficienza respiratoria acuta poi la maschera nasale è controindicata in quanto il paziente di solito utilizza una respirazione orale (a bocca aperta). Pertanto questi

presidii sono utilizzati soprattutto nel trattamento a lungo termine, cronico, domiciliare, con educazione del paziente che deve collaborare evitando le perdite aeree dalla bocca (il paziente viene educato a tenere la bocca chiusa da sveglia quando la macchina eroga il supporto ventilatorio e bisogna aver accertato che durante il sonno il paziente non abbia perdite dalla bocca). In commercio esistono maschere nasali che inglobano tutta la superficie nasale compresa la radice del naso, maschere endonasali da collocare all'interno delle narici o alla superficie esterna delle narici.

Maschere oronasali (o facciali)

Risultano le interfacce più utilizzate in urgenza; inglobando sia il naso che la bocca è indicata nel paziente con insufficienza respiratoria acuta e respirazione orale. La maschera facciale non necessita di particolare collaborazione da parte del paziente, se posizionata correttamente è in grado di fornire flussi, pressioni e FiO₂ stabili, in quanto le perdite sono trascurabili. Non è ovviamente possibile utilizzarla in caso di vomito (elevato rischio di aspirazione), può generare distensione gastrica, claustrofobia, complicanze locali a volte anche gravi come lesioni da pressione. Le lesioni da pressione rimangono ancora oggi una delle complicanze più frequenti e temibili della ventilazione non invasiva e spesso pregiudicano il trattamento: sono più frequenti con l'utilizzo di maschere facciali e nasali soprattutto se mantenute a lungo termine, meno con interfacce più moderne come la maschera *total face* e il casco. Dal punto di vista strutturale le maschere facciali, come le maschere nasali, si possono dividere in maschere a flangia, maschere a cuscino (gonfiabile con aria), maschere di materiale schiumato: le più recenti, a flangia, spesso possiedono anche distanziatori frontali che permettono di evitare le lesioni da pressione alla radice del naso in quanto il fulcro della trazione del nucale viene collocato non più a livello della radice del naso bensì a livello della regione frontale. Le maschere facciali più moderne prevedono la presenza di una valvola anti-soffocamento che costituisce un valido sistema di sicurezza nel caso il ventilatore in avaria cessi l'erogazione del flusso: questo accorgimento risulta ulteriormente importante durante l'utilizzo di questi presidii in ambienti non intensivi quando il monito-

Corrispondente: Federico Lari, Medicina della Pianura, Dipartimento Medico, AUSL Bologna, Italia.
E-mail: federico.lari@ausl.bologna.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright F. Lari, 2015
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:407-410

raggio del paziente non può essere continuo. Inoltre negli ultimi anni alcuni modelli di maschera facciale possiedono strutturalmente un sistema a perdite intenzionali per l'eliminazione dell'anidride carbonica che così può non essere compreso nel circuito monotubo utilizzato per la ventilazione.

Maschere *total face*

Sono protesi moderne, introdotte più recentemente delle precedenti sul mercato, pertanto godono di minor evidenza in letteratura.⁵ Nonostante ciò nella pratica clinica vengono utilizzate con buoni risultati in termini di tollerabilità ed efficacia. Potenzialmente vantaggiose rispetto alle maschere oronasali coprendo il viso interamente eliminano il rischio di lesioni da pressione, riducono la sensazione di claustrofobia, il paziente ha una visione panoramica e di solito si adatta bene a questo tipo di presidio.⁵ Sono però maschere costose, anch'esse in caso di vomito possono provocare aspirazione, analoga anche la possibilità di distensione gastrica (da usare con cautela nei pazienti con ernia iatale), il flusso di gas negli occhi può essere mal tollerato e sono pertanto controindicate nei pazienti con glaucoma, xeroftalmia, recente chirurgia oculare.

Casco o scafandro (Helmet)

Protesi relativamente recente, utilizzata molto in Italia, meno all'estero. Riduce al minimo il rischio di aspirazione e la distensione gastrica, anche le complicanze locali dovute essenzialmente alla pressione dei sistemi di fissaggio sono ridotte rispetto agli altri tipi di maschere. Il casco permette al paziente di parlare e alimentarsi, consente inoltre al personale di utilizzare sistemi di spirazione se necessario (possono essere introdotte cannucce e sonde attraverso appositi orifizi). Il casco risulta meglio tollerato nei trattamenti prolungati.⁶ Viene fissato in genere alle ascelle, al tronco e i più moderni vengono ancorati al collo del paziente. Può essere utilizzato anche in caso di ustioni, traumi e malformazioni facciali qualora non sia comunque necessario proteggere le vie aeree (intubazione).⁶ Esistono diversi modelli di casco, alcuni monouso/mo-

nopaziente, altri riutilizzabili dopo sterilizzazione chimica o in autoclave. È un presidio decisamente costoso e deve essere utilizzato con sistemi di ventilazione in grado di erogare elevati flussi in quanto è per natura dotato di elevato spazio morto (anche più di 10 litri a seconda dei modelli): è quindi fondamentale che il ventilatore utilizzato riesca a ventilare lo spazio morto del casco per evitare il fenomeno del *rebreathing* (paziente che ispira la CO₂ espirata). È soprattutto utilizzato in modalità CPAP con generatore di flusso ma non in modalità CPAP con ventilatore (rischio di bassi flussi). Inoltre non tutti i ventilatori in metodica a doppio livello di pressione consentono l'utilizzo del casco; le maggiori problematiche riscontrate in questo caso riguardano la latenza per l'attivazione del *trigger* sino a veri e propri fenomeni di dissincronismo macchina-paziente, l'impossibilità di una corretta stima del volume corrente del paziente, la già citata necessità di alti flussi per consentire una corretta eliminazione della CO₂, l'aumento del lavoro respiratorio del paziente. Per ovviare in parte a queste problematiche sono richiesti in alcuni ventilatori particolari accorgimenti nel settaggio della macchina (ad esempio: rapido tempo di pressurizzazione, elevati valori di pressione inspiratoria).^{7,8}

Discussione

Alcuni studi comparativi^{4,5} hanno indicato come la maschera nasale e la maschera oronasale siano sostanzialmente simili in termini di miglioramento degli scambi gassosi e riduzione dell'intubazione se entrambe applicate correttamente, benché la prima risulti come già detto più efficace nell'evitare perdite d'aria dalla bocca nel paziente con insufficienza respiratoria acuta mantenendo nelle vie aeree pressioni e FiO₂ più stabili, e la seconda globalmente più confortevole. Le complicanze locali più frequentemente legate all'uso dell'interfaccia risultano essere:^{2,3,7-10} lesioni da pressione a livello della radice del naso (ulcere, necrosi), dermatite da contatto, irritazioni cutanee e corneali (Tabella 1). Complicanze più generali, legate al trat-

Tabella 1. Complicanze locali dovute all'interfaccia.

Problema	Possibili cause
Irritazioni cutanee	Scarsa pulizia della maschera Allergia al materiale della maschera
Lesioni cutanee (decubiti, ulcere, necrosi, ...)	Uso prolungato dell'interfaccia Eccessiva pressione della maschera
Irritazione e secchezza delle mucose nasali o buccali	Perdite d'aria dalla bocca Temperatura dell'aria troppo elevata Mancata umidificazione
Irritazione corneale	Perdite d'aria negli occhi

tamento in sé ma anch'esse in parte correlate al tipo di interfaccia utilizzato sono la claustrofobia, la congestione nasale, la sinusite, la secchezza delle mucose oronasali, la distensione gastrica. Rarissime complicanze legate al trattamento non invasivo sono l'ipotensione, l'aspirazione conseguente a vomito, lo pneumotorace. Le lesioni cutanee da pressione a livello della radice del naso sono state per anni le complicanze più importanti della ventilazione con maschera facciale pertanto negli ultimi anni si è assistito al perfezionamento da parte delle ditte produttrici di modelli di maschere sempre più evoluti, con distanziatori frontali morbidi in silicone, materiali anallergici, nicali in tessuto più tollerati rispetto al materiale plastico: sono nate così maschere più confortevoli e sicure ma di elevato costo, alcune monouso altre riutilizzabili dopo sterilizzazione chimica.

Per trattamenti ventilatori superiori a 8-12 ore è consigliabile umidificare e riscaldare la miscela di gas da somministrare al paziente con apposite apparecchiature: il modo più semplice è l'utilizzo di filtri che raccolgono il vapore acqueo presente nell'aria ambiente e lo cedono lentamente alla miscela di gas erogata dalla macchina (filtri igroscopici, non utilizzabili però nel caso in cui la maschera sia fornita di un sistema intrinseco per l'eliminazione dell'anidride carbonica). La pulizia e l'igiene delle maschere, l'asepsi della cute, l'utilizzo di misure corrette e la rotazione di diverse interfacce che consente la variazione dei punti di appoggio alla cute sono altri semplici accorgimenti che prevengono l'insorgenza di complicanze legate al trattamento. In Tabella 2 sono riportati i principali accorgimenti da adottare al fine di ottimizzare l'uso dell'interfaccia.

Di fronte ai diversi tipi di interfacce che le aziende produttrici oggi offrono sul mercato, i parametri che de-

vono guidare la scelta¹¹⁻¹³ sono riportati in Tabella 3: è essenziale garantire il miglior rapporto tra comfort del paziente ed efficacia di trattamento. A questo fine è indispensabile avere un approccio corretto verso il paziente che sta per iniziare la NIMV ricordando che il buon adattamento del paziente all'interfaccia è un fattore prognostico favorevole per quanto riguarda la buona riuscita del trattamento: spiegare cosa stiamo per fare, i benefici e gli eventuali fastidi del trattamento, tenere per qualche secondo l'interfaccia applicata con le nostre mani prima di fissarla con gli appositi strumenti di fissaggio. Complessivamente appare razionale iniziare con una maschera oronasale per la maggior parte dei pazienti con insufficienza respiratoria acuta in cui si prospetti un breve periodo di trattamento, avendo cura eventualmente di passare ad un'interfaccia nasale, *total face* o a casco laddove si renda necessario un periodo più lungo di ventilazione (>2 giorni).

Tabella 3. Criteri di scelta del tipo di interfaccia per NIV.

Tipo di insufficienza respiratoria (acuta o cronica)
Tipo di respirazione (orale, nasale)
Tipo e la durata del supporto ventilatorio (CPAP, NIV, breve o lungo termine)
Ambito di utilizzo (extraospedaliero, DEA, reparto, terapia intensiva, ...)
Anatomia del viso
Adattamento elettivo del singolo paziente
Esperienza personale
Risorse disponibili

Tabella 2. Accorgimenti nell'utilizzo delle interfacce per aumentare comfort ed efficacia.

Adeguate approccio al paziente
Uso di misure corrette
Uso di diversi modelli ed eventuale loro rotazione
Uso di maschere efficienti e pulite (monouso)
Corretto adattamento maschera
Uso di appropriati sistemi di fissaggio (nicali) preferibilmente in tessuto
Pulizia della cute
Applicazione di barriere protettive
Uso di spaziatori naso-frontali
Uso di raccordi per il corretto inserimento di sonde
Umidificazione, riscaldamento per trattamenti prolungati

Bibliografia

- Liesching T, Kwok H, Hill NS. Acute applications of noninvasive positive pressure ventilation. *Chest* 2003; 124:699-713.
- British Thoracic Society Standards of Care Committee. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002;57:192-211.
- Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure *Lancet* 2009;374:250-9.
- Kwok H, McCormack J, Cece R, et al. Controlled trial of oronasal versus nasal mask ventilation in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2003; 31:468-73.
- Navalesi P, Fanfulla F, Frigerio P, et al. Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med* 2000;28: 1785-90.
- Antonelli M, Conti G, Pelosi P, et al. New treatment of acute hypoxemic respiratory failure: non invasive pressure support ventilation delivered by helmet - a pilot controlled trial. *Crit Care Med* 2002;30:602-8.

7. Ambrosino N, Foglio K, Rubini F, et al. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success. *Thorax* 1995;50:755-7.
8. Soo Hoo GW, Santiago S, Williams AJ. Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: determinants of success and failure. *Crit Care Med* 1994;22:1253-61.
9. Anton A, Guell R, Gomez J, Serrano J, Castellano A. Predicting the result of noninvasive ventilation in severe acute exacerbations of patients with chronic airflow limitation. *Chest* 2000;117:828-33.
10. Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, et al. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. Firstline intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1996;109:179-93.
11. Nava S, Evangelisti I, Rampulla C, et al. Human and financial costs of noninvasive mechanical ventilation in patients affected by COPD and acute respiratory failure. *Chest* 1997;111:1631-8.
12. Keenan SP, Gregor J, Sibbald WJ, et al. Noninvasive positive pressure ventilation in the setting of severe, acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: more effective and less expensive. *Crit Care Med* 2000;28:2094-102.
13. Elliott MW, Confalonieri M, Nava S. Where to perform noninvasive ventilation? *Eur Respir J* 2002;19:1159-66.

Non-commercial use only

Sistemi CPAP (pressione positiva continua applicata alle vie aeree)

Federico Lari

Medicina della Pianura, Dipartimento Medico, AUSL Bologna, Italia

Introduzione

L'acronimo CPAP significa *pressione positiva continua applicata alle vie aeree* ed è considerata la metodica di ventilazione meccanica più elementare: viene applicata una medesima pressione alle vie aeree del paziente sia in fase inspiratoria che in fase espiratoria, il paziente deve essere in grado di compiere tutto il lavoro respiratorio gestendo autonomamente le fasi dell'atto respiratorio, e deve essere preservato un buon livello di coscienza. Stante questa estrema essenzialità di utilizzo, alcuni autori non la ritengono una vera e propria metodica di ventilazione meccanica, anche se, in determinate situazioni cliniche (per esempio nell'edema polmonare acuto cardiogenico), oltre a produrre effetti emodinamici favorevoli (riduzione del precarico e del postcarico ventricolare), produce anche effetti ventilatori determinanti (reclutamento alveolare) che si traducono in ultimo in un aumento della ventilazione alveolare. Per le sue caratteristiche in genere è applicata in maniera non invasiva, tramite interfaccia maschera/casco, ma in alcuni casi può essere applicata anche tramite tubo endotracheale (invasivamente).

Esistono diversi sistemi per erogare questa pressione positiva continua alle vie aeree del paziente (Tabella 1). Prendiamo ora in esame nel dettaglio alcuni tra i più utilizzati sistemi CPAP.¹⁻⁶

CPAP con ventilatore

La maggior parte dei ventilatori, sia di derivazione domiciliare che da terapia intensiva oggi consentono la possibilità di erogare una pressione continua alle vie aeree del paziente. Questo di solito avviene attra-

verso un algoritmo dedicato o, più semplicemente impostando valori di pressione inspiratoria ed espiratoria uguali nell'ambito di una ventilazione pressometrica in respiro spontaneo. Il limite di questi sistemi è insito nel loro essere macchine sviluppate per fornire diverse modalità ventilatorie spesso complesse: l'interazione macchina/paziente nelle diverse fasi dell'atto respiratorio, costituzionalmente inevitabile ed utilissima in metodiche ventilatorie complesse, può non essere vantaggiosa dal punto di vista del rendimento globale in una modalità semplice come la CPAP. Questo è facilmente intuibile quando si considera ad esempio la necessità di attivare un trigger inspiratorio o di ciclare alla fase espiratoria: ciò comporta inevitabilmente un lavoro respiratorio aggiuntivo a carico del paziente (per raggiungere la soglia dei trigger e consentire quindi l'apertura e chiusura delle valvole inspiratoria ed espiratoria). In modalità CPAP non è essenziale che la macchina riconosca momento per momento in quale fase dell'atto respiratorio ci troviamo ma inevitabilmente ciò succede per come sono concepiti e strutturati i ventilatori: la quota di lavoro necessaria per attivare i trigger inspiratorio ed espiratorio viene eliminata da sistemi più semplici (tipo generatori di flusso Venturi) non sensibili alle variazioni di fase del respiro ma in grado di erogare flussi elevati di miscela al paziente e quindi pressioni stabili. In modalità a supporto di pressione inspiratoria (tipo PSV, *pressure support ventilation*) invece, è essenziale che il ventilatore si sincronizzi con l'atto respiratorio del paziente e quella piccola quota di lavoro svolto dal paziente per l'attivazione dei trigger risulta irrilevante rispetto grande vantaggio che si ottiene dall'erogazione del supporto pressorio che garantisce un volume corrente: globalmente in questo caso quindi il lavoro respiratorio è sensibilmente ridotto. Altro problema che può presentarsi in modalità CPAP con i ventilatori, è che la macchina non sia in grado di adeguare istantaneamente il flusso di miscela al paziente se questo presenta elevate esigenze ventilatorie, alti flussi inspiratori (paziente *acuto*): si realizza pertanto una sorta di ritardo nell'erogazione del flusso che potrebbe portare ad una caduta di pressione all'interno delle vie aeree in fase inspiratoria. Alla luce di queste considerazioni probabilmente i ventilatori non sono i sistemi ideali per

Corrispondente: Federico Lari, Medicina della Pianura, Dipartimento Medico, AUSL Bologna, Italia.
E-mail: federico.lari@ausl.bologna.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright F. Lari, 2015
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:411-416

fare CPAP. Alla stregua dei ventilatori sono da considerare le CPAP elettriche, presidi a prevalente uso domiciliare per problematiche croniche (ad esempio il trattamento delle apnee ostruttive del sonno). Alimentate come i ventilatori elettricamente, possiedono una turbina o un pistone che generano il flusso e la pressione al paziente. Rispetto ai ventilatori tradizionali, essendo nate per erogare solo CPAP, non hanno il problema del trigger - ciclaggio. Mantengono i limiti già descritti sulla proporzionalità del flusso anche se in questo caso, essendo destinate a pazienti *cronici* i flussi inspiratori non sono di norma elevati pertanto il sistema è in grado di soddisfare in genere le esigenze ventilatorie del paziente. In ultimo di solito non sono interfacciabili con supplementi di O₂ se non in maniera *artigianale* senza cioè consentire una precisa regolazione della FiO₂ (ulteriore limitazione per l'utilizzo nel paziente *acuto*).

Sistemi a gas medicali (CPAP con pallone e valvola ad acqua)

Derivati da vecchi sistemi per CPAP, alimentati dai gas medicali O₂ e aria compressa, con flussimetri variamente combinati, pallone reservoir in linea con il circuito-paziente in grado, con il suo ritorno elastico, di garantire un supplemento di flusso al paziente, la pressione alle vie aeree è regolata da una valvola ad acqua. Limite di questi sistemi, soprattutto nei primi anni del loro sviluppo, era il basso flusso di miscela erogato al paziente, dipendente solo dalla capacità dei flussimetri e dal ritorno elastico del pallone: spesso, in presenza di paziente severamente dispnoici, con elevati flussi inspiratori, il sistema non era in grado di erogare elevate pressioni. Molto utilizzati alcuni anni fa nelle terapie intensive quando la CPAP fece il suo esordio, sono stati perfezionati negli ultimi anni per applicazioni di nicchia.

Sistemi ad alto flusso con generatore di flusso tipo Venturi

Sono attualmente i sistemi più utilizzati per fare CPAP in urgenza nel paziente *acuto*. Sono di semplice utilizzo e il principio di funzionamento si basa su un generatore di flusso tipo Venturi che consente di miscelare un gas sorgente ad alto flusso (di norma O₂) con aria ambiente al fine di ottenere in uscita al paziente elevati flussi di miscela (fino a 130-140 L/min) e precise FiO₂.

Per capire il funzionamento di questi sistemi bisogna comprendere come funziona un *venturimetro*. Dalla dinamica dei fluidi il Teorema di Bernoulli ci insegna come la velocità del flusso di un fluido all'interno di un condotto è inversamente proporzionale alla sezione del condotto stesso: quindi se il fluido passa da una sezione del condotto ampia a una più stretta la sua velocità di flusso aumenta. La Legge di Poiseuille ci spiega come la pressione che un fluido esercita sulle pareti di un condotto in cui scorre è inversamente proporzionale alla velocità del flusso del fluido stesso, quindi se la velocità di flusso è alta il fluido eserciterà sulle pareti del condotto una bassa pressione e viceversa. Combinando questi 2 concetti, attorno al 1800 il fisico italiano Gian Battista Venturi elaborò la sua teoria secondo la quale ipotizzando di far passare un fluido (ad esempio ossigeno) in un condotto con sezione progressivamente sempre più stretta la velocità di flusso aumenterà ma parallelamente la pressione che questo fluido eserciterà sulle pareti del condotto diminuirà. Teoricamente esisterà quindi una sezione ridotta del condotto nella quale la velocità di flusso sarà altissima e di contro la pressione esercitata dal fluido sulla parete molto bassa, da poter risultare anche inferiore alla pressione atmosferica. Se noi quindi pratichiamo una apertura, una finestra verso l'esterno del condotto, verso l'aria ambiente, in questa

Tabella 1. Principali sistemi per CPAP e loro meccanismo di funzionamento.

Tipologia	Alimentazione	
CPAP tramite ventilatore	Controllo elettronico, pressurizzazione di gas medicali tramite pompa alternata, turbina, compressore, servovalvole	
	Ventilatori in grado di svolgere anche altre modalità ventilatorie	CPAP elettriche
CPAP <i>stand alone devices</i>	Generatore di flusso tipo Venturi	Altri
Corpo macchina+materialemonouso/monopaziente (circuito, maschera, valvola, ...)	CPAP ad alto flusso	Sistemi a miscela di gas medicali
<i>Disposable CPAP systems</i>	Generatore di flusso tipo Venturi	Altri
Intero sistema monouso/monopaziente	CPAP ad alto flusso	Boussignac

sezione molto stretta, l'aria ambiente stessa verrà richiamata all'interno del condotto per gradiente pressorio. Il risultato finale all'uscita del nostro condotto è una miscela del fluido all'interno (ad esempio ossigeno) con l'aria ambiente: tale miscela avrà una velocità di flusso ed una portata (flusso nell'unità di tempo) molto elevata (Figura 1). In un sistema di questo tipo, con ossigeno come gas sorgente immesso all'interno del Venturimetro e aria ambiente richiamata per gradiente dall'esterno, la FiO_2 erogata al paziente è espressione indiretta del flusso globale di miscela in uscita al paziente, dipendendo dall'entità dell'apertura di richiamo di aria ambiente: se servono elevate FiO_2 dovrà essere *chiusa* la finestra di richiamo di aria ambiente con conseguente basso flusso globale di miscela al paziente, viceversa se servono basse FiO_2 la finestra che richiama aria ambiente sarà molto aperta con conseguenti elevati flussi di miscela al paziente. Con questo principio, l'effetto Venturi, funzionano le maschere Venturi per ossigenoterapia e i sistemi CPAP che stiamo descrivendo in questa sezione.

I sistemi CPAP di tipo Venturi sono sistemi semplici, nati per fare solo CPAP, non alimentati elettricamente. Sono di norma costituiti da un corpo macchina di piccole dimensioni ove è collocato il generatore di flusso, il consumo di gas medicali è variabile a seconda dei modelli: alcuni garantiscono un consumo modesto di gas (e per questo sono adatti trasporto) a fronte però di basse FiO_2 , altri consumano

più gas ma consentono di ottenere elevate FiO_2 . Quasi tutti questi sistemi sono simili tra loro, possiedono semplici manopole di regolazione, in genere 3: accensione/spegnimento, regolatore di flusso, regolatore di FiO_2 (Figura 2). Il flusso di miscela viene convogliato all'interno di un circuito chiuso costituito da un tubo e una maschera/interfaccia in linea con le vie aeree del paziente: flusso elevato garantisce la pressione desiderata durante le fasi del respiro grazie ad una valvola pre-tarata a molla che verrà scelta in base alla problematica respiratoria e anch'essa posta in linea con il circuito. La valvola consente l'eliminazione all'esterno del circuito del flusso in eccesso: perchè la pressione sia eguale in fase inspiratoria ed espiratoria la valvola dovrà quindi essere sempre aperta, cioè dovrà essere presente sempre un flusso in uscita dalla valvola (valutabile con il palmo della mano) sia durante l'espirazione che durante l'inspirazione. Se questo è sempre presente in fase espiratoria laddove il paziente espira contro il flusso erogato dalla macchina, ciò non è scontato in fase inspiratoria quando il paziente richiama il flusso erogato dalla macchina: qualora infatti le esigenze ventilatorie del paziente, il flusso inspiratorio risultassero particolarmente elevati potrebbe accadere che tutto il flusso erogato dalla macchina venga utilizzato dal paziente, non vi sarebbe quindi flusso in eccesso in grado di *aprire* la valvola: ciò si traduce in un calo pressorio durante la fase inspiratoria. Alla luce di queste considerazioni è chiaro

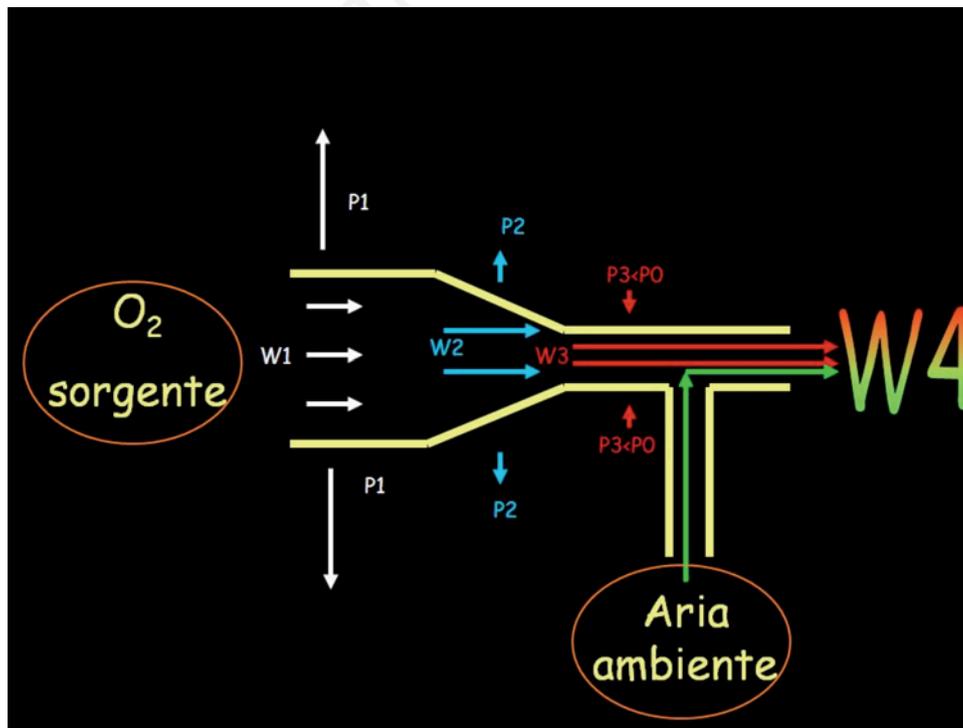


Figura 1. L'effetto Venturi.

che con questi dispositivi è critica la regolazione del flusso che deve pertanto risultare sempre elevato, in eccesso rispetto alle necessità inspiratorie del paziente. Per questo, è consigliabile iniziare il trattamento con il regolatore del flusso aperto al massimo e il regolatore della FiO_2 al minimo: in queste condizioni queste macchine, a seconda del modello, erogano un flusso massimo superiore ai 100 L/min (sino a circa 140 L/min) e una FiO_2 minima del 28-33%: in genere questa configurazione è sufficiente a trattare con beneficio la maggior parte dei pazienti. Qualora poi, dopo alcuni minuti di trattamento, a paziente adattato, fosse necessario aumentare la FiO_2 della miscela erogata, il rischio è un conseguente calo del flusso (per l'effetto Venturi precedentemente descritto) e quindi della pressione: per valutare questo bisognerà mantenere sempre il palmo della mano in corrispondenza dell'apertura della valvola ogniqualvolta si aumenti la FiO_2 per verificare che vi sia comunque flusso in uscita durante la fase inspiratoria, che significa un mantenimento costante delle pressioni all'interno delle vie aeree. La maggior parte di questi sistemi, proprio per la loro estrema semplicità, non possiede, di base, funzioni per il monitoraggio del trattamento: nella pratica clinica risulta utile conoscere durante il trattamento la reale FiO_2 erogata al paziente, pertanto questi sistemi sono spesso associati ad ossimetri che posti in linea con il circuito, rilevano la FiO_2 realmente somministrata al paziente. I sistemi di tipo Venturi di prima generazione prevedevano un corpo macchina nel quale era contenuto il generatore di flusso al quale erano abbinati materiali monouso/monopaziente (tubo, maschera, valvola): ultimamente sistemi più moderni sono stati

confezionati in kit pronti all'uso in cui anche il generatore di flusso è *disposable*.

CPAP di Boussignac

È un semplice generatore di pressione a forma di piccolo cilindro cavo aperto verso l'aria ambiente (dimensioni: lunghezza 5,5 cm; diametro 1,3 cm). Il generatore di pressione può essere connesso a maschere facciali, cannule tracheostomiche o tubi endotracheali e possiede due raccordi: uno per l'immissione dei gas medicali e uno per il controllo della pressione, il monitoraggio della CO_2 o un'eventuale aggiunta di gas medicali. Leggero, monouso, poco ingombrante, pratico, semplice ed estremamente efficace, si appronta in pochi istanti e non necessita di un corpo macchina che funga da generatore di flusso/pressione esterno, svolgendo esso stesso tale funzione. Queste caratteristiche lo rendono assai utile nelle situazioni di emergenza/urgenza.⁷⁻¹⁰

È stato elaborato dal ricercatore francese George Boussignac e può essere alimentato da O_2 e/o aria compressa. Le particelle del gas sorgente vengono accelerate alla velocità del suono in piccoli canalicoli e introdotte all'interno del cilindro dove, causa l'elevata velocità, generano, urtando tra loro e contro le pareti, un moto turbolento che produce un diaframma virtuale tra paziente ad ambiente esterno. Questo diaframma costituito da particelle di gas in rapido movimento e in collisione tra loro genera una pressione positiva espiratoria (PEEP) ed una pressione positiva inspiratoria simili, costituendo quindi a tutti gli effetti una CPAP (Figura 3). La reale pressione ottenuta può essere mi-

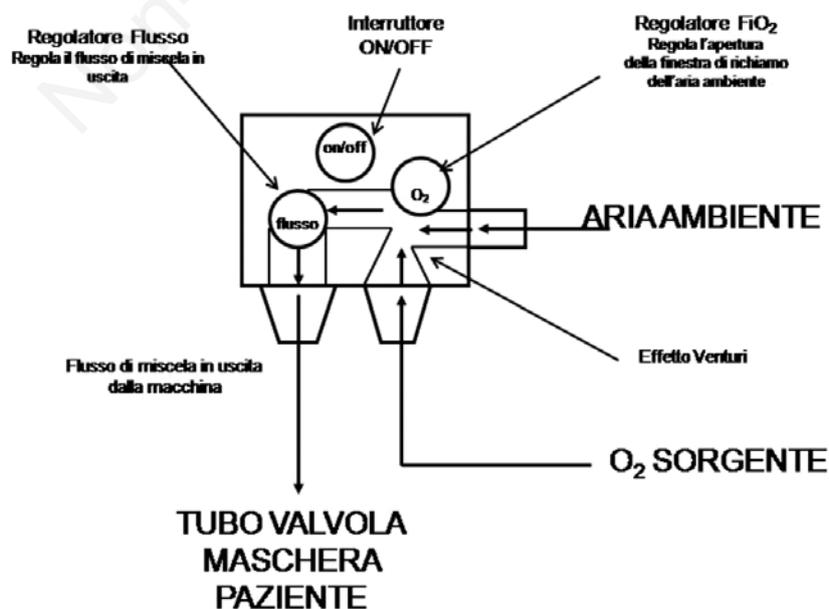


Figura 2. Funzionamento di un sistema CPAP con effetto Venturi.

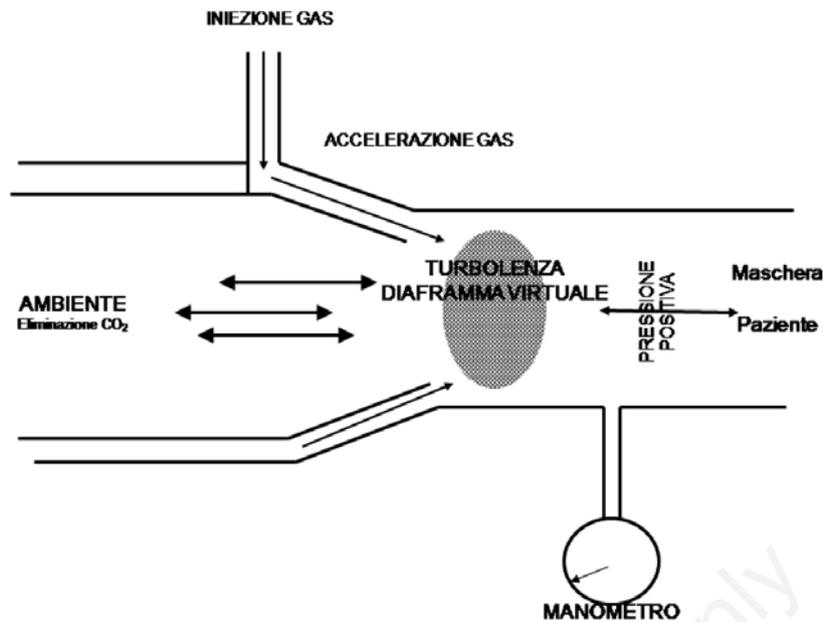


Figura 3. Funzionamento di un sistema CPAP tipo Boussignac.

surata con un manometro posto in serie con il sistema: tale pressione dipende dai flussi inspiratori del paziente e dall'entità del flusso del gas sorgente (si utilizzano flussimetri da 30 L/min).¹¹⁻¹⁵ Se alimentato solo con O₂ il sistema eroga una elevata FiO₂ (>60-70%) al paziente e questo ne controindica l'uso nel paziente ipercapnico. Per questo vi è la possibilità di alimentarlo in maniera combinata con O₂ e aria compressa tramite un raccordo a T ottenendo FiO₂ più basse e anche pressioni elevate vista la doppia alimentazione.¹⁶⁻²⁰ Il sistema di Boussignac è un sistema *aperto* a basso spazio morto in costante comunicazione con l'ambiente: per questa ragione offre alcuni vantaggi come la possibilità di introdurre nelle vie aeree del paziente sonde (per esempio aspirazione di secrezioni, drenaggio gastrico, fibrobroncoscopia), garantisce sicurezza (per esempio basso rischio di barotrauma e di inalazione) e risulta generalmente ben tollerato dal paziente.²¹⁻²⁵ Di contro però la comunicazione con l'ambiente esterno è responsabile anche di alcuni inconvenienti: alcuni studi recenti hanno dimostrato limiti riguardo la stabilità della FiO₂ erogata e delle pressioni in fase inspiratoria: pazienti con elevati flussi inspiratori andavano incontro a cadute della pressione in fase inspiratoria che impedivano così il mantenimento di una pressione continua, costante durante le fasi del respiro. Inoltre l'elevato flusso inspiratorio provocava un importante richiamo di aria ambiente che *contaminava* l'ossigeno sorgente traducendosi in ultimo in basse FiO₂ erogate al paziente.²⁶⁻³⁰

Bibliografia

1. American Thoracic Society (ATS). International consensus conference in intensive care medicine: non invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *AJRCCM* 2001;163:283-91.
2. Liesching T, Kwok H, Hill NS. Acute applications of noninvasive positive pressure ventilation. *Chest* 2003; 124:699-713.
3. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002;57:192-211.
4. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet* 2009;374:250-9.
5. Hill NS. Non invasive ventilation for COPD. *Resp Care* 2004;49:72-89.
6. Liesching T, Kwok H, Hill NS. Acute applications of non invasive positive pressure ventilation. *Chest* 2003; 124:699-713.
7. Templier F, Dolveck F, Baer M, et al. Laboratory testing measurement of FIO₂ delivered by Boussignac CPAP system with an input of 100% oxygen. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003;22:103-7.
8. Templier F, Dolveck F, Baer M, et al. Boussignac continuous positive airway pressure system: practical use in a prehospital medical care unit. *Eur J Emerg Med* 2003;10:87-93.
9. Moritz F, Benichou J, Vanheste M, et al. Boussignac continuous positive airway pressure device in the emergency care of acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomized pilot study. *Eur J Emerg Med* 2003;10:204-8.
10. Leman P, Greene S, Whelan K, Legassick T. Simple

- lightweight disposable continuous positive airways pressure mask to effectively treat acute pulmonary oedema: randomized controlled trial. *Emerg Med Australas* 2005;17:224-30.
11. Sehlin M, Tornell SS, Ohberg F, et al. Pneumatic performance of the Boussignac CPAP system in healthy humans. *Respir Care* 2011;56:818-26.
 12. Masip J, Roque M, Sánchez B, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2005;294:3124-30.
 13. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, et al. Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Lancet* 2006;367:1155-63.
 14. Winck JC, Azevedo LF, Costa-Pereira A, et al. Efficacy and safety of non-invasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema - a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2006;10:R69.
 15. Templier F, Dolveck F, Baer M, et al. Laboratory testing measurement of FIO₂ delivered by Boussignac CPAP system with an input of 100% oxygen. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003;22:103-7.
 16. Templier F, Dolveck F, Baer M, et al. Boussignac continuous positive airway pressure system: practical use in a prehospital medical care unit. *Eur J Emerg Med* 2003;10:87-93.
 17. Moritz F, Benichou J, Vanheste M, et al. Boussignac continuous positive airway pressure device in the emergency care of acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomized pilot study. *Eur J Emerg Med* 2003;10:204-8.
 18. Leman P, Greene S, Whelan K, Legassick T. Simple lightweight disposable continuous positive airways pressure mask to effectively treat acute pulmonary oedema: randomized controlled trial. *Emerg Med Australas* 2005;17:224-30.
 19. Moritz F, Brousse B, Gellée B, et al. Continuous positive airway pressure versus bilevel noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: a randomized multicenter trial. *Ann Emerg Med* 2007;50:666-75.
 20. Cigada M, Elia G, Umbrello M, et al. Novel indications for the Boussignac CPAP valve. *Intensive Care Med* 2007;33:374-5.
 21. Dieperink W, van der Horst IC, Nannenber-Koops JW, et al. A 64-year old man who sustained many episodes of acute cardiogenic pulmonary edema successfully treated with Boussignac continuous positive airway pressure: a case report. *Int J Cardiol* 2007;119:268-70.
 22. Dieperink W, Jaarsma T, van der Horst IC, et al. Boussignac continuous positive airway pressure for the management of acute cardiogenic pulmonary edema: prospective study with a retrospective control group. *BMC Cardiovasc Disord* 2007;7:40.
 23. Gaszynski T, Tokarz A, Piotrowski D, Machala W. Boussignac CPAP in the postoperative period in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2007;17:452-6.
 24. Dieperink W, Aarts LP, Rodgers MG, et al. Boussignac continuous positive airway pressure for weaning with tracheostomy tubes. *Respiration* 2008;75:427-31.
 25. Maitre B, Jaber S, Maggiore SM, et al. Continuous positive airway pressure during fiberoptic bronchoscopy in hypoxic patients. A randomized doubleblind study using a new device. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1063-7.
 26. Saissy JM, Boussignac G, Cheptel E, et al. Efficacy of continuous insufflation of oxygen combined with active cardiac compression-decompression during out-of-hospital cardiorespiratory arrest. *Anesthesiology* 2000;92:1523-30.
 27. Bertrand C, Hemery F, Carli P, et al. Constant flow insufflation of oxygen as the sole mode of ventilation during out-of-hospital cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2006;32:843-51.
 28. Linton DM, Potgieter PD. Conservative management of blunt chest trauma. *S Afr Med J* 1982;61:917-9.
 29. Hurst JM, DeHaven CB, Branson RD. Use of CPAP mask as the sole mode of ventilatory support in trauma patients with mild to moderate respiratory insufficiency. *J Trauma* 1985;25:1065-8.
 30. Bolliger CT, Van Eeden SF. Treatment of multiple rib fractures. Randomized controlled trial comparing ventilatory with nonventilatory management. *Chest* 1990; 97:943-8.

Principi e tecniche di ventilazione meccanica

Fabrizio Giostra, Emidio Di Flaviano

UOC Medicina e Chirurgia d'Accettazione e d'Urgenza, ASUR Marche, Area Vasta 4 Fermo, Italia

Introduzione

Il presente capitolo ha lo scopo di fornire le conoscenze di base per comprendere e gestire le più comuni modalità ventilatorie. Bisogna tuttavia tenere presente che l'evoluzione tecnologica ha portato alla realizzazione, nell'ultimo decennio, di strumenti con sofisticate metodiche ventilatorie. Inoltre le ditte produttrici chiamano con lo stesso nome funzioni diverse o con nomi diversi la stessa funzione. È quindi necessario che ogni operatore, appresi questi fondamenti didattici, conosca le specificità del proprio ventilatore.

Obiettivi della ventilazione meccanica

La ventilazione meccanica viene utilizzata per supportare le funzioni dell'apparato respiratorio: ossigenazione e rimozione dell'anidride carbonica. Tale obiettivo viene raggiunto dai moderni ventilatori mediante l'applicazione di una pressione positiva che produce un flusso di gas nelle vie aeree ed un aumento di volume del polmone. La pressione totale (PT) applicata serve a vincere le resistenze elastiche (carico elastico) e le resistenze dinamiche (carico dinamico) del sistema respiratorio.

Specificatamente la pressione elastica (Pel) è la pressione necessaria per espandere i polmoni e la parete toracica (cioè volume/compliance) e la pressione resistiva (Pres) quella necessaria per garantire una determinata velocità di flusso ai gas lungo le vie aeree (cioè flusso x resistenze).

Quindi:

$$PT = Pel + Pres \quad (1)$$

La seguente espressione, che mette in relazione pressione, volume (V) e flusso (fl), è denominata *equazione di moto del sistema respiratorio* (Figura 1):

$$PT = Vt/C + fl \times R \quad (2)$$

Ne deriva che la pressione totale necessaria a produrre un atto respiratorio (PT) dipende dall'entità del volume corrente (Vt), dalla *compliance* (C) del sistema respiratorio, dalla velocità del flusso (fl) e dalla resistenze (R) delle vie aeree.¹

La pressione totale sarà altresì la somma della pressione sviluppata dai muscoli respiratori e della pressione sviluppata dal ventilatore.

Variabili di controllo e variabili di fase

Come già detto l'obiettivo di ogni ventilazione è quello di produrre tutto o parte del volume minuto del paziente (*supporto totale o supporto parziale*). Per poter fare questo il ventilatore ha bisogno di alcune *informazioni* stabilite dall'operatore. Innanzitutto esso deve conoscere su quale parametro basare la ventilazione. L'equazione di moto del sistema respiratorio evidenzia come i parametri regolabili dall'operatore possano essere P, V e fl. L'atto ventilatorio potrà pertanto essere erogato a controllo di pressione o a controllo di volume o flusso. Possiamo quindi definire come *variabili di controllo* la pressione e il volume (solo a scopo didattico ricordiamo che quando le uniche variabili controllate sono il tempo inspiratorio ed il tempo espiratorio il ventilatore è controllato a tempo).

Un ventilatore è controllato a pressione (*modalità pressometrica*) quando il profilo dell'onda di pressione non si modifica al variare della *compliance* del sistema respiratorio e/o delle resistenze nelle vie aeree. Sempre facendo riferimento all'equazione di moto è evidente che, se la pressione non subirà modificazioni in presenza di una variazione di *compliance* e/o resistenze, dovranno per forza modificarsi flusso e volume.

Un ventilatore è controllato a volume o flusso (*modalità volumetrica*) quando il profilo dell'onda di volume e di flusso non cambia al variare di *compliance* e resistenze. Sempre facendo riferimento all'equa-

Corrispondente: Fabrizio Giostra, UOC Medicina e Chirurgia d'Accettazione e d'Urgenza, ASUR Marche, Area Vasta 4 Fermo, Italia.

E-mail: fabrizio.giostra@sanita.marche.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright F. Giostra e E. Di Flaviano, 2015

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:417-426

zione di moto se il volume (e, quindi, il flusso) non cambia forma d'onda al modificarsi di *compliance* e resistenze, è evidente che dovrà modificarsi l'erogazione della pressione.

Ricorda: quando la variabile di controllo è il volume verifica subito la pressione sviluppata quando la variabile di controllo è la pressione verifica subito il volume corrente erogato.

Una volta stabilita la variabile di controllo, il ventilatore avrà bisogno di ulteriori *informazioni* per sapere come gestire l'atto inspiratorio e l'atto espiratorio. Ciò è possibile attraverso le *variabili di fase* (Figura 2). Esse sono indispensabili per definire come il ventilatore inizia (variabile *trigger*), mantiene (variabile limite) e termina (variabile di ciclaggio) l'atto inspiratorio e come si comporta durante l'espirazione (variabile della linea di base). I determinanti delle variabili di fase sono pressione, volume, flusso e tempo.

Variabile *trigger*

Tutti i ventilatori misurano una o più variabili associate con l'equazione di moto (pressione, volume, flusso) ed il tempo. La pressurizzazione delle vie aeree inizia quando una di queste variabili *trigger* raggiunge un valore target (vedi capitolo su *trigger*).

Variabile limite

Durante l'inspirazione la pressione, il volume ed il flusso aumentano oltre i valori di fine espirazione. La variabile che raggiunge e non supera il valore presettato sarà definita variabile limite. Ad esempio durante ventilazione controllata a volume può essere stabilito un valore di flusso con il quale erogare un determinato volume corrente. Quel valore verrà sempre raggiunto, ma mai superato, prima che l'inspirazione termini. Il rag-

giungimento della variabile limite non coincide quasi mai con il passaggio dall'inspirazione all'espirazione (che è invece determinato dal ciclaggio).

Variabile di ciclaggio

L'inspirazione termina quando una variabile (pressione, volume, flusso o tempo) ha raggiunto il suo valore prefissato (vedi capitolo su *trigger* espiratorio). Se ad esempio in una modalità controllata viene fissato come tempo inspiratorio 1 s, il ventilatore passerà dall'inspirazione all'espirazione (ciclaggio) dopo un secondo di inspirazione e la variabile di ciclaggio sarà a tempo.

Variabile della linea di base

Questa variabile è riferita alla capacità del ventilatore di garantire una pressione espiratoria trans-respiratoria. Essa, nella ventilazione a pressione positiva, corrisponde ad una pressione nelle vie aeree in espirazione superiore a quella atmosferica (pressione positiva di fine espirazione, PEEP).

L'atto respiratorio durante ventilazione meccanica

Durante ventilazione meccanica il ventilatore ed il paziente dividono in porzioni variabili il lavoro respiratorio necessario a produrre un volume corrente. In base alla distribuzione del carico di lavoro tra questi due *attori* potremo definire l'atto come mandatorio, assistito o spontaneo. Nel primo tutto il lavoro e tutte le fasi del ciclo respiratorio sono a carico del ventilatore (*supporto totale*), nel secondo sia il lavoro che le fasi del ciclo respiratorio sono gestite in porzione

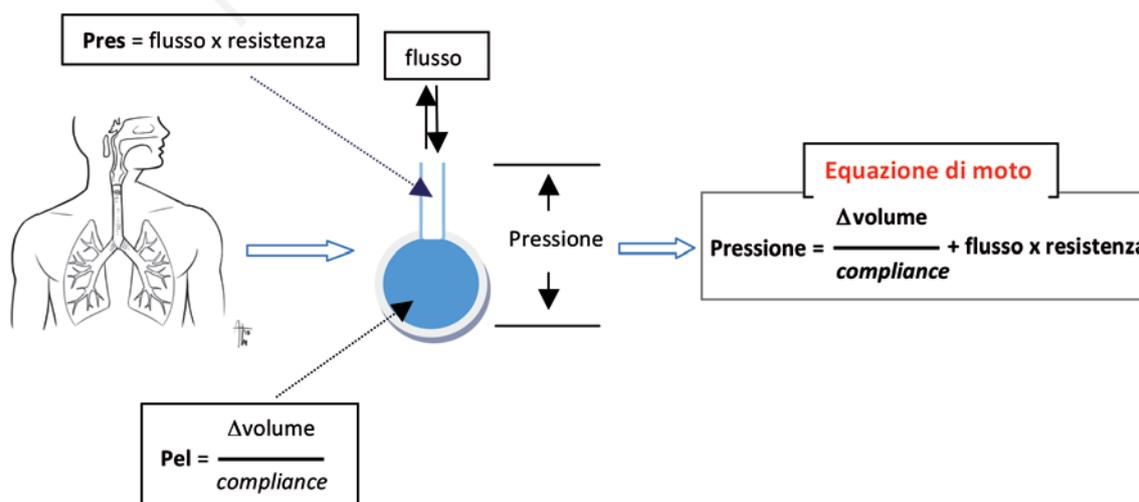


Figura 1. Schematizzazione degli elementi che portano alla realizzazione dell'equazione di moto.

variabile tra paziente e ventilatore (*supporto parziale*), nel terzo tutto il lavoro e le fasi respiratorie sono a carico del paziente (*respiro spontaneo*). Quest'ultimo non può essere considerato una vera e propria ventilazione ed è unicamente riconducibile alla CPAP.

Riferendoci alle variabili di fase che definiscono l'atto inspiratorio (*trigger*, limite e ciclaggio) è possibile descrivere una più dettagliata suddivisione dell'atto respiratorio durante ventilazione meccanica, sia dal punto di vista didattico che per la pratica clinica. Infatti a seconda di come ventilatore e paziente si distribuiscono le variabili di fase è possibile distinguere l'atto respiratorio in mandatorio (controllato), assistito, supportato e spontaneo² (Tabella 1).

Si può notare come l'atto comunemente definito *assistito* possa essere suddiviso in assistito e supportato a seconda che, la variabile ciclaggio, sia gestita rispettivamente dal ventilatore o dal paziente. Sebbene possa sembrare un piccolo dettaglio ciò comporta delle notevoli ed importanti differenze tra i due tipi di atto respiratorio.

Le tecniche di ventilazione meccanica

Nei paragrafi che seguiranno prenderemo in esame le principali metodiche ventilatorie soffermandoci sui parametri da impostare che ne determinano le differenze. Non nomineremo quindi l'impostazione di FiO_2 e PEEP che, ovviamente, vanno settate ogniqualvolta si ventila un paziente indipendentemente dalla modalità prescelta.

Quando si impostano dei parametri ventilatori che non si modificano nella produzione dei vari atti respiratori (*variabili indipendenti*), si determinano dei parametri derivati (*variabili dipendenti*) che saranno secondari esclusivamente al settaggio iniziale o dipen-



Figura 2. Variabili di fase. Le curve in alto nella figura sono quelle di pressione, le curve in basso sono quelle di flusso. Sono evidenziate le variabili di fase nella modalità a pressione di supporto.

deranno anche a *compliance* e resistenze del paziente. La conoscenza di queste variabili risulta indispensabile perché esse sono strettamente correlate e perché, a parità di variabile indipendente impostata, il risultato ottenuto nel sistema respiratorio sarà diverso da soggetto a soggetto e mutevole nel tempo nello stesso soggetto. Ad esempio, se viene garantita una determinata pressione nelle vie aeree durante l'atto inspiratorio, si ottiene un volume corrente che può inizialmente essere adeguato ma che può modificarsi nel tempo anche drasticamente in caso di variazioni della *compliance* o resistenza del paziente (es. broncospasmo). È bene quindi che ogni medico, che si avvicina alla ventilazione, conosca la relazione tra le variabili indipendenti e quelle dipendenti e sappia individuare quali situazioni possono essere causa di modificazioni di queste ultime.³

Modalità a controllo di volume (volumetrica)

È la modalità ventilatoria in cui la variabile di controllo è il volume, pertanto ad ogni atto respiratorio il ventilatore garantirà al paziente un predeterminato volume corrente.⁴

Ventilazione volumetrica mandatoria (controllata)

Come già espresso in precedenza in questa modalità tutte le variabili di fase sono gestite dal ventilatore e, di conseguenza, tutto il lavoro respiratorio. È evidente che, essendo il paziente completamente passivo nella gestione dell'atto respiratorio, questo tipo di ventilazione richiederebbe una gestione invasiva delle vie aeree ed una sedazione/miorisoluzione del paziente. Non è quindi una metodica utilizzabile in un reparto di Medicina Interna, tuttavia la sua conoscenza è indispensabile perché la sua impostazione è, a volte, richiesta nelle ventilazioni di backup così come nella SIMV a volume (vedi relativo paragrafo in questo capitolo).

L'operatore deve impostare il volume corrente, il flusso attraverso il quale produrlo e la frequenza respiratoria al minuto (RR) che determinano la ventilazione minuto. A queste variabili indipendenti conseguiranno delle variabili dipendenti alcune delle quali, ricordiamo, dipenderanno esclusivamente dai valori settati ed altre anche da *compliance* e resistenze del paziente.

Tabella 1. Classificazione di Chatburn.

Tipo di ventilazione	Variabili di fase		
	Trigger	Limite	Ciclaggio
Mandatoria	Ventilatore	Ventilatore	Ventilatore
Assistita	Paziente	Ventilatore	Ventilatore
Supportata	Paziente	Ventilatore	Paziente
Spontanea	Paziente	Paziente	Paziente

In particolare, una volta definiti i valori di V_t , f_l e RR, il ventilatore calcolerà automaticamente il tempo inspiratorio (T_i , derivato da V_t e f_l), il tempo espiratorio (T_e , derivato da $60 \text{ s/RR} - T_i$) e quindi il rapporto inspirazione/espirazione (I:E); mentre la pressione necessaria per generare il V_t con il flusso predefinito dipenderà, come stabilito dall'equazione di moto, anche dalla *compliance* e resistenze del paziente.

Il valore impostato di flusso determina il T_i . Infatti tanto più è elevato il flusso tanto meno tempo si impiega a raggiungere il V_t prestabilito. L'equazione di moto ci suggerisce che vi è una correlazione diretta tra flusso e P: tanto più alto è il flusso tanto maggiore sarà la pressione sviluppata a parità di C e R (Figura 3). Questi concetti devono essere ricordati quando ci accingiamo a ventilare pazienti con diverse patologie. Se si deve sottoporre a ventilazione volumetrica mandatoria una riacutizzazione di BPCO l'obiettivo principale è garantire un tempo espiratorio adeguatamente lungo. Si deve perciò settare flussi elevati anche se ciò comporterà un aumento della pressione erogata che tuttavia, a causa di una buona *compliance* di questa patologia, non raggiunge quasi mai valori particolarmente elevati.

Se al contrario si deve ventilare un paziente con una patologia che riduce la *compliance* (es. edema polmonare acuto) si setterà un valore basso di flusso che consentirà basse pressioni di erogazione a scapito di un T_i prolungato e di un T_e accorciato (che tuttavia, non avendo questi pazienti problemi espiratori, non determina intrappolamento d'aria).

Nota: alcuni ventilatori richiedono come variabile indipendente il T_i o il rapporto I:E invece del flusso. Essendo questi tre parametri strettamente correlati è facilmente comprensibile quali siano di conseguenza le variabili dipendenti ed in che modo varino al modificarsi delle variabili indipendenti.

Ventilazione volumetrica assistita/controllata ed assistita

Sebbene sia raramente utilizzata, questa metodica può essere impiegata in alcuni casi in non invasiva (inoltre è, come vedremo più avanti, parte della SIMV a volume).

La ventilazione A/C è analoga alla precedente, ma in questo caso viene settato anche il *trigger* inspiratorio dando la possibilità al paziente (non più anestetizzato e curarizzato) di aggiungere atti respiratori alla frequenza minima preimpostata dall'operatore. La quantità del volume corrente erogato, il flusso con il quale viene erogato ed il tempo inspiratorio conseguente, tuttavia, dipendono sempre dal settaggio dell'operatore. Il paziente può farsi carico della variabile di fase *trigger*, ma limite e ciclaggio dipenderanno sempre dal ventilatore. Tra i parametri derivati il rapporto I:E sarà variabile dipendendo dalla RR del paziente. È importante notare che rimanendo il T_i fisso (poiché dipendente dall'impostazione di V_t e f_l) ciò che varia è il T_e . In caso di frequenze respiratorie elevate da un lato il T_e può accorciarsi al punto da determinare *air trapping* ed iperinflazione dinamica, dall'altro il volume minuto può essere così elevato da causare iperventilazione.

Se l'operatore non imposta una RR minima, la modalità viene definita Assistita e la frequenza respiratoria è totalmente dipendente dal paziente.

Di seguito viene riportata una tabella riassuntiva della modalità volumetrica (Tabella 2).

Tabella 2. Parametri da impostare e derivati nelle diverse modalità volumetriche.

Modalità volumetrica		
	Parametri da impostare	Variabili dipendenti
Mandatoria	V_t f_l^* RR	T_i^* , T_e I:E* P
A/C	V_t f_l^* RR minima <i>Trigger</i> inspiratorio	T_i^* , T_e I:E* P RR
Assistita	V_t f_l^* <i>Trigger</i> inspiratorio	T_i^* , T_e I:E* P RR

*Variabili che possono essere indipendenti o dipendenti a seconda del ventilatore usato.

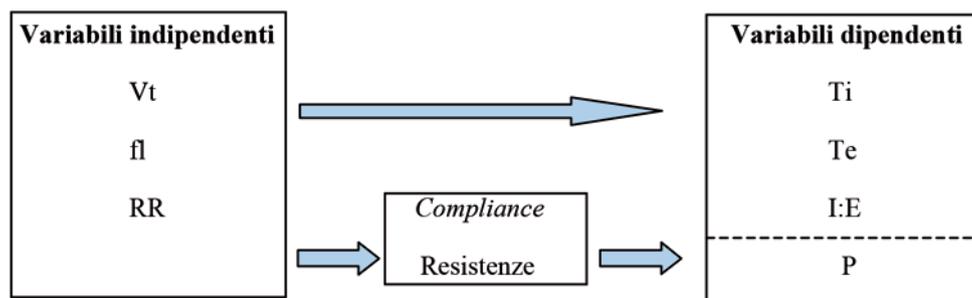


Figura 3. Ventilazione mandatoria controllata a volume. Variabili indipendenti e variabili dipendenti.

Modalità a controllo di pressione (pressometrica)

È una modalità ventilatoria nella quale la variabile di controllo è la pressione, pertanto ad ogni atto respiratorio il ventilatore garantirà un determinato valore di pressione nelle vie aeree.

Ventilazione pressometrica mandatoria (controllata)

Come per la modalità mandatoria volumetrica, anche per quella pressometrica tutto il lavoro respiratorio e tutte le variabili di fase sono a carico del respiratore meccanico.

Anche in questo caso, come per la controllata a volume, si tratta di una modalità utilizzata prevalentemente in modo invasivo con paziente sedato e curarizzato. Ma, anche essa, può essere utilizzata nella SIMV ed è spesso usata nei pazienti tracheostomizzati (es. SLA) che possono essere ricoverati nei reparti internistici.

L'operatore dovrà impostare una P inspiratoria, un Ti ed un RR (variabili indipendenti) da cui dipenderanno il Te, il rapporto I:E e, in base a C ed R del paziente, flusso e volume (variabili dipendenti) (Figura 4).

Essendo una variabile dipendente, il volume corrente (che è l'obiettivo della ventilazione) sarà determinato dalla pressione impostata e dalla C e R del

paziente. Un altro determinante del Vt è l'altra variabile indipendente, il tempo di applicazione (Ti) della pressione inspiratoria.

Se si osserva la Figura 5A, si può notare che con un Ti di 1,2 s il Vt è 672 mL; nella Figura 5B, a parità di P insp, l'aumento del Ti a 2 s produce solo un minimo incremento del Vt. Ciò può essere compreso valutando la relazione tra P e fl (linea verticale bianca). Nella Figura 5A la fine della pressurizzazione corrisponde alla fine del flusso (ciò significa che si raggiunge l'equilibrio tra pressione erogata dal ventilatore e pressione alveolare proprio in prossimità del ciclaggio). Nella Figura 5B, invece, la curva del flusso cade a 0 mentre la pressurizzazione del ventilatore continua ancora a lungo (fino a raggiungere i 2 s di Ti impostato). Ciò indica che l'equilibrio tra pressione sviluppata dal ventilatore e pressione alveolare (quindi cessazione del flusso) avviene molto prima del ciclaggio; per cui il paziente non avrà un incremento di volume (per l'assenza di flusso) ma rimarrà con i polmoni distesi (*plateau*) per tutto il tempo restante fino al ciclaggio. Questa strategia che allunga il Ti ed accorcia il Te può essere utile nelle condizioni in cui deve essere favorito lo scambio gassoso (es. EPA) ma estremamente deleteria nelle condizioni in cui vi sia un'ostruzione all'espiazione (BPCO riacutizzata) nelle quali deve essere garantito un lungo Te.

Nella Figura 5C ciclaggio ed azzeramento del flusso coincidono, ma il Ti è talmente breve da gene-

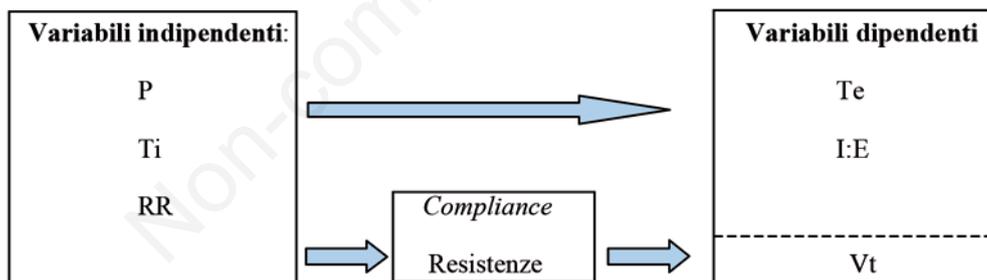


Figura 4. Ventilazione pressometrica mandatoria. Variabili indipendenti e variabili dipendenti.



Figura 5. A) Ti = 1,2 s; B) Ti = 2,0 s; C) Ti = 0,6 s.

rare un piccolo V_t . Possiamo quindi concludere che il maggior determinante del V_t è la P applicata, il T_i può incidere su di esso fino ad un T_i ottimale oltre il quale si genera un *plateau*.

In modalità pressometrica è fondamentale verificare la correlazione tra le curve di P e fl .

Nota: in alcuni ventilatori non si imposta il T_i ma il rapporto I:E; essendo questi due parametri strettamente correlati è facilmente comprensibile quali siano, di conseguenza, le variabili dipendenti ed in che modo varino al modificarsi delle variabili indipendenti.

Ventilazione pressometrica assistita/controllata ed assistita

Come per la ventilazione volumetrica A/C anche in questo caso la presenza di un drive respiratorio del paziente e l'impostazione del *trigger* permettono la ventilazione pressometrica assistita/controllata se si imposta una RR minima o assistita se non viene impostata la RR.

Può essere utilizzata in un paziente che abbia un drive respiratorio ridotto o una marcata debolezza muscolare, o in caso di perdite aeree dalla maschera con ventilatori di vecchia generazione che non compensano le perdite aeree.

Essendo la frequenza respiratoria variabile, varieranno il volume minuto, ed il rapporto I:E (per la modifica del T_e in quanto il T_i è predeterminato).

Di seguito viene riportata una tabella riassuntiva della modalità pressometrica con almeno due variabili di fase gestite dal ventilatore (Tabella 3).

Ventilazione a pressione di supporto

È una modalità ventilatoria nella quale il paziente ha il controllo di gran parte dell'atto inspiratorio (*trigger* e ciclaggio) e dove il ventilatore gestisce esclusivamente la variabile limite cioè la pressione positiva superiore a quella espiratoria. Questa tecnica assume nomi diversi a seconda della ditta costruttrice, noi la indicheremo per definire la modalità sopra-PEEP. Si

definisce sopra PEEP una ventilazione in cui il valore di pressione di supporto (PS) si somma al valore della PEEP cioè, la pressione totale durante l'inspirazione è la somma di PEEP e PS.

È La modalità più frequente in NIV. Gli studi hanno dimostrato come, in acuto, risulti la più confortevole per il paziente. Non esistono di fatto limitazioni all'uso sia nell'insufficienza respiratoria ipossiémica che ipercapnica (vedi capitoli relativi).

L'operatore dovrà settare oltre alla PS, il *trigger* inspiratorio (che condiziona l'inizio dell'inspirazione) ed il *trigger* espiratorio (che condiziona il ciclaggio). I parametri derivati dipendono da C, R e sforzo inspiratorio del paziente, e sono V_t , fl , RR, T_i , T_e ed I:E (Figura 6).

Una volta attivato il *trigger* inspiratorio il ventilatore pressurizzerà le vie aeree raggiungendo e mantenendo per tutta la durata dell'inspirazione la PS settata. Quando il flusso inspiratorio scenderà al di sotto di un valore prefissato (ciclaggio a flusso), la pressurizzazione terminerà ed il paziente potrà espirare.

Tabella 3. Parametri da impostare e derivati nelle modalità pressometriche in cui l'atto respiratorio è prevalentemente gestito dal ventilatore.

Modalità pressometrica		
	Parametri da impostare	Variabili dipendenti
Mandatoria	P T_i^* RR	T_e I:E* V_t (fl)
A/C	P T_i^* RR minima <i>Trigger</i> inspiratorio	T_e I:E* V_t (fl) RR
Assistita	P T_i^* <i>Trigger</i> inspiratorio	T_e I:E* V_t (fl) RR

*Variabili che possono essere indipendenti o dipendenti a seconda del ventilatore usato.

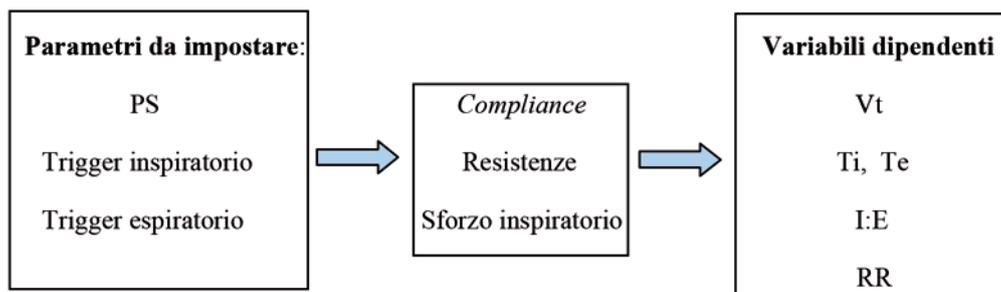


Figura 6. Ventilazione a supporto di pressione. Parametri da impostare e variabili dipendenti.

Il V_t originerà dal gradiente tra pressione applicata e pressione alveolare (quest'ultima dipendente dallo sforzo inspiratorio del paziente) e C e R del paziente. Può verificarsi che a parità di C e R l'aumento della PS non determini un incremento del V_t . Ciò perché il PS non fa altro, in questi casi, che togliere ulteriore carico di lavoro ai muscoli respiratori.

Esiste infatti, in PSV, un delicato equilibrio nella distribuzione del lavoro tra respiratore meccanico e paziente che rappresenta forse la difficoltà maggiore nella sua applicazione. Un basso supporto rischia di essere insufficiente e di non risolvere adeguatamente la fatica muscolare portando ad ipoventilazione. D'altro canto un eccessivo supporto può determinare una sorta di *adagiamento* dei muscoli respiratori con evidenti e dimostrati sforzi respiratori inefficaci, ritardi nell'attivazione del *trigger* inspiratorio ed altre condizioni che portano ad un asincronismo paziente/macchina. Inoltre supporti elevati possono generare V_t eccessivi che, soprattutto nel paziente con riacutizzazione di BPCO, possono aumentare l'*air trapping* e quindi la PEEPi con peggioramento della dinamica respiratoria.

È opportuno iniziare con pressioni di supporto di 8-10 cm H_2O ed aumentare progressivamente di 2 cm H_2O fino a che non si raggiunga il volume target ideale (6-8 mL/kg) per quel paziente ed un buon adattamento paziente/macchina.

Un altro elemento determinante durante PSV è il corretto settaggio del *trigger* espiratorio. Esso incide sulla durata del T_i . Un ciclaggio precoce determina una riduzione del T_i e può essere utile nella riacutizzazione di BPCO ove, già fisiologicamente, il paziente tende a fare un'inspirazione rapida a vantaggio di un'espirazione prolungata. Al contrario nei pazienti con bassa *compliance* può essere utile allungare il T_i ritardando il ciclaggio.

Tutte queste accortezze rendono la ventilazione a pressione di supporto, sebbene apparentemente la più semplice, la modalità più difficile perché è effettuata su un paziente che partecipa attivamente all'atto respiratorio e che deve perfettamente interagire con la macchina.⁵

Ventilazione *bi-level*

Sebbene anche in questo caso, le diverse ditte produttrici, definiscano *bi-level* modalità ventilatorie differenti, noi utilizzeremo questo termine per identificare la ventilazione sotto-PEEP.

Come la PSV, è una modalità ventilatoria nella quale il paziente ha il controllo di gran parte dell'atto inspiratorio (*trigger* e ciclaggio) ed il ventilatore gestisce esclusivamente la variabile limite cioè la pressione inspiratoria.

La caratteristica della modalità sotto-PEEP è che

la pressione inspiratoria impostata (generalmente definita IPAP) corrisponde alla pressione totale nelle vie aeree. Quindi il reale supporto fornito durante l'atto inspiratorio è la differenza tra l'IPAP e la pressione di fine espirazione (in genere definita EPAP).

È indispensabile sottolineare che in questa modalità, contrariamente alla PSV, dove l'aumento della PEEP comporta un aumento della P_{tot} lasciando invariato il supporto, qualsiasi modificazione dell'EPAP determina indirettamente una variazione del supporto di pressione lasciando invariata la P_{tot} .

In entrambe le metodiche, infine, poiché il paziente inizia l'atto inspiratorio, è necessario settare una *ventilazione di back up* qualora la frequenza respiratoria scenda al di sotto di una soglia prestabilita o il paziente vada in apnea. Le impostazioni del backup variano a seconda della ditta produttrice, in alcune si imposta una ventilazione controllata, in altre vi è un settaggio automatico, per cui è necessario conoscere cosa prevede proprio ventilatore.

Nelle modalità a controllo di pressione è possibile regolare indirettamente il flusso gestendo la rampa. La *rampa* è il tempo impiegato per raggiungere la pressione inspiratoria settata (Figura 7). Se la pressione viene raggiunta rapidamente (onda quadra di pressione) il paziente avrà da subito un elevato flusso (in genere necessario nelle prime fasi dell'insufficienza respiratoria). Se invece si imposta una rampa lenta (tempo lungo di raggiungimento della pressione settata) il flusso sarà minore (utile nelle fasi successive all'acuzie dell'insufficienza respiratoria). Il settaggio della rampa può essere vantaggioso anche in presenza di perdite aeree dalla maschera.

È opportuno, infine, sottolineare la differenza tra ventilazione assistita e supportata.

Nella prima il paziente può gestire il *trigger* determinando la frequenza respiratoria ma gli atti ventilatori forniti saranno tutti uguali e *preconfezionati* dall'operatore. In PSV il paziente gestisce anche il ciclaggio e quindi, oltre a determinare la frequenza respiratoria, dà origine a volumi correnti spesso molto differenti tra loro.

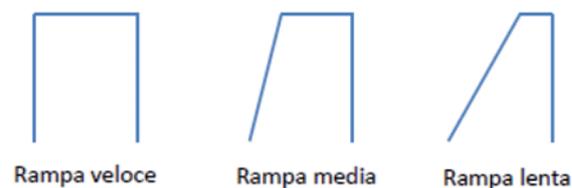


Figura 7. Tre tipi di rampa che consentono di raggiungere in tempi diversi il valore di pressione inspiratoria impostato.

Ventilazione mandatoria intermittente sincronizzata

Non esistono in letteratura delle indicazioni specifiche per questa modalità, viene generalmente impiegata nello svezzamento. Potrebbe rivestire una certa utilità pratica soprattutto quando, nelle ore notturne, il drive respiratorio del paziente ventilato tende a ridursi con conseguente bradipnea. L'impostazione di un numero minimo di atti assistiti/controllati potrebbe essere in questi casi di aiuto.

La SIMV può essere, come vedremo più avanti, a volume o a pressione. Essa consiste in un numero minimo di atti respiratori, assistiti o controllati, nell'intervallo dei quali il paziente può aggiungere degli atti spontanei (in genere supportati a pressione).

SIMV a volume

In questa modalità vi saranno atti a controllo di volume ed atti a controllo di pressione.

L'operatore dovrà impostare per quelli assistiti/controllati V_t , f_I , RR e *trigger* inspiratorio, per gli atti a pressione di supporto dovrà settare PS e *trigger* espiratorio (il *trigger* inspiratorio è lo stesso degli atti assistiti) (Tabella 4). Per stabilire se erogare un atto mandatorio o assistito il ventilatore utilizzerà delle variabili condizionali (*se... allora...*).

Supponiamo che si sia impostata una RR degli atti A/C di 10 al minuto. Il ventilatore calcolerà che ogni 6 secondi (60 s/10 atti) dovrà erogare il volume prefissato. Poco prima dello scadere del 6° secondo (in genere 200-300 ms) il ventilatore si mette in *ascolto* (*periodo di sincronizzazione*) del paziente. Se in questo lasso di tempo il paziente attiva il *trigger* inspiratorio l'atto verrà anticipato e risulterà assistito, se invece non viene raggiunta la soglia del *trigger* inspiratorio, l'atto sarà mandatorio. Se nell'intervallo tra le erogazioni di questi atti A/C il paziente *triggera* avrà un atto a pressione di supporto.

SIMV a pressione

In questa modalità ventilatoria la variabile di controllo è la pressione.

Tabella 4. SIMV a volume. Parametri da impostare e variabili dipendenti.

SIMV a volume	
Parametri da impostare	Variabili dipendenti
V_t	P
f_I	
RR	I:E
<i>Trigger</i> inspiratorio	V_t
P	
<i>Trigger</i> espiratorio	RR

Come per la SIMV a volume vi sarà un numero di atti A/C a cui si aggiungeranno atti a supporto di pressione.

L'operatore dovrà pertanto impostare per gli atti A/C P, T_i , RR, *trigger* inspiratorio; per gli atti supportati a pressione PS, *trigger* espiratorio (il *trigger* inspiratorio sarà lo stesso impostato per gli atti A/C) (Tabella 5 e Figura 8).

Ventilazione a volume garantito

È una modalità ventilatoria a controllo di pressione dove tuttavia viene imposto alla macchina un volume target da raggiungere. Il ventilatore, varia la pressione di supporto entro un *range* prestabilito dall'operatore fino ad ottenere il V_t prefissato. Se per alcuni atti il V_t è inferiore a quello impostato la macchina aumenta progressivamente la PS fino al suo raggiungimento. Se, al contrario, il volume è per alcuni atti eccessivo la P verrà progressivamente ed automaticamente diminuita.

Questa metodica ha il vantaggio di garantire un V_t . Presenta tuttavia alcuni svantaggi da tenere presente. Il primo è che il V_t prefissato può essere raggiunto solo se il *range* di pressione settato lo consente. Il secondo è che se il paziente ha bisogno, per motivi clinici, di un V_t maggiore a quello impostato, la macchina ridurrà progressivamente il suo supporto per limitare il V_t al target prefissato.

Pressione positiva continua nelle vie aeree

Un cenno merita la CPAP. Pur non essendo una vera ventilazione poiché non determina una pressione inspiratoria superiore a quella espiratoria e, quindi, non promuove un flusso d'aria, essa trova in alcune patologie un utilizzo il cui beneficio è documentato dalla letteratura. La sua indicazione principale è sicuramente l'edema polmonare acuto cardiogeno ove ha dimostrato benefici analoghi (se non superiori) al doppio livello di pressione.

L'unico parametro da impostare (in genere non si usano ventilatori meccanici ma generatori di flusso)

Tabella 5. SIMV a pressione. Parametri da impostare e variabili dipendenti.

SIMV a pressione	
Parametri da impostare	Variabili dipendenti
P	V_t (f_I)
T_i	
RR	I:E
<i>Trigger</i> inspiratorio	
	RR
PS	
<i>Trigger</i> espiratorio	T_i (variabile per gli atti supportati)

è la pressione continua, tutti gli altri parametri saranno dipendenti e conseguiranno al *drive* respiratorio, sforzo inspiratorio, *compliance* e resistenze del paziente.

La CPAP determina una pressione sovra-atmosferica costante nelle vie aeree, lasciando il paziente in respiro spontaneo. La permanenza di un respiro la cui l'inspirazione ha una pressione inferiore all'espira-

zione, come avviene fisiologicamente, garantisce un migliore adattamento del paziente e minori effetti negativi emodinamici.

Per concludere proponiamo un semplice diagramma di flusso (Figura 9) attraverso il quale decidere, di volta in volta, quale sia la modalità ventilatoria più idonea (tenendo però presente le indicazioni al trattamento ventilatorio nelle varie forme di insufficienza respiratoria che verranno esplicitate nei prossimi capitoli).



Figura 8. SIMV a pressione. Sono evidenziati i periodi di sincronizzazione ed i tre possibili tipi di atto respiratorio: supportato, assistito e mandatorio.

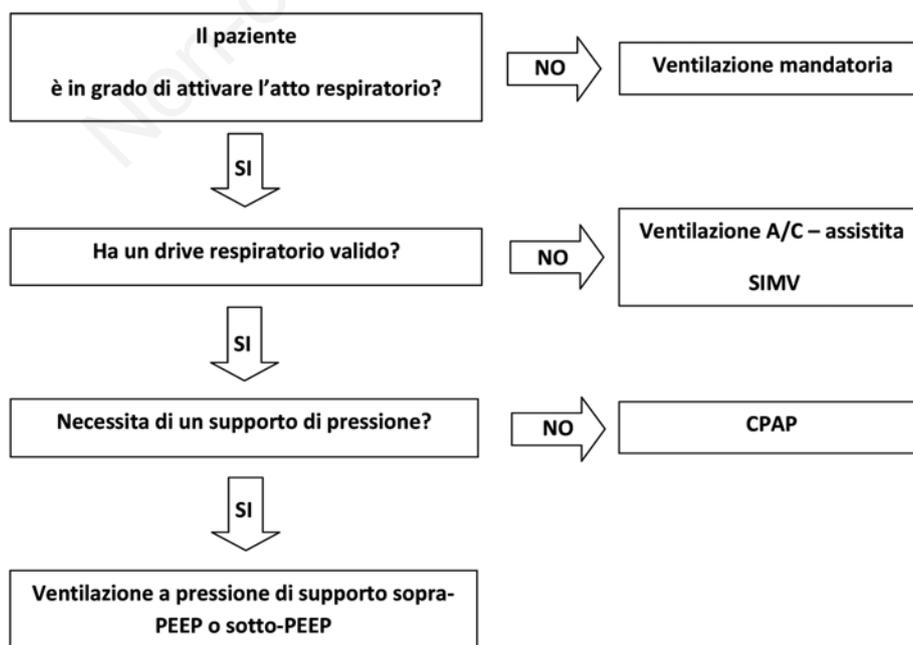


Figura 9. Algoritmo per la scelta delle diverse metodiche ventilatorie.

Bibliografia

1. Tobin MJ. Principles and practice of mechanical ventilation. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
2. Chatburn RL. Classification of ventilator modes update and proposal for implementation. *Respir Care* 2007; 52:301-23.
3. Nava S. Ventilazione non-invasiva in terapia intensive respiratoria. Monza: Midia Edizioni; 1997.
4. Hess DR, Kacmarek RM. Essential of mechanical ventilation. New York: McGraw-Hill; 1992.
5. Nilsenstuen O, Hargett KD. Using ventilator graphic to identify patient-ventilator asynchrony. *Respir Care* 2005;50:202-32.

Non-commercial use only

Insufficienza respiratoria acuta cardiogena - ruolo della ventilazione non invasiva

Francesco Ventrella

SC Medicina Interna, Ospedale "G. Tatarella", Cerignola, ASL FG, Italia

Introduzione

L'insufficienza respiratoria acuta cardiogena, ed in particolare l'edema polmonare acuto cardiogeno (EPAC), è tra le cause più frequenti di insufficienza respiratoria acuta nei reparti di medicina interna. È una forma di lung failure (deficit degli scambi gassosi), caratterizzata dall'ipossiemia, con pressione parziale di anidride carbonica ($p\text{CO}_2$) di solito normale, a differenza dalle forme di pump failure (insufficienza della pompa ventilatoria), connotate dalla presenza sia di ipossiemia che di ipercapnia (insufficienza respiratoria globale).¹

All'insufficienza respiratoria ipossiémica l'organismo risponde con un'alta richiesta di ventilazione compensatoria, che, se è molto elevata e/o dura a lungo, può portare a fatica dei muscoli respiratori e quindi all'ipoventilazione. Per cui un'insufficienza respiratoria solo ipossiémica può evolvere in insufficienza respiratoria globale (ipossiémica ed ipercapnica).

Non è obiettivo di questa pubblicazione la descrizione dettagliata della fisiopatologia dell'EPAC,²⁻¹² ma è importante analizzarne le conseguenze sulla meccanica respiratoria.

Il polmone, a causa dell'imbibizione liquida (congestione polmonare), perde elasticità, ha una ridotta compliance, è più rigido e contiene meno aria di un polmone normale. Ciò comporta una diminuzione della capacità funzionale residua,¹³ cioè la quantità di aria che rimane nei polmoni al termine di una espirazione normale, costituita dalla somma del volume di riserva espiratoria e del volume residuo (Figura 1).

Il livello della capacità funzionale residua influenza significativamente il lavoro respiratorio, nel

senso che ogni sua variazione rispetto ai valori di normalità, in diminuzione o in aumento, comporta aumento del lavoro respiratorio^{14,15} (Figura 2).

La congestione polmonare porta anche ad aumento delle resistenze delle vie aeree da riduzione di calibro dei bronchioli^{5,16-19} e ad aumento delle resistenze vascolari polmonari totali.²⁰⁻²³

La Figura 3 riassume le interazioni cardiache e respiratorie presenti nell'EPAC, sulle quali va ad interagire la ventilazione non invasiva a pressione positiva.

La continuous positive airway pressure nella terapia dell'EPAC

In condizioni di normale respirazione, la pressione all'interno delle vie aeree in fase inspiratoria è negativa (3-5 cmH_2O), mentre in fase espiratoria diviene positiva (sempre di 3-5 cmH_2O); alla fine dell'espirazione la pressione è zero (Figura 4).

Sulla pressione di fine espirazione possiamo intervenire, applicando artificialmente una pressione positiva, chiamata *positive end expiratory pressure* (PEEP). Questo è quello che succede quando si effettua la *continuous positive airway pressure* (CPAP): si somministra, in maniera continua durante tutto il ciclo respiratorio, un certo livello di pressione positiva (ad esempio 10 cmH_2O), in modo da innalzare da 0 a 10 cmH_2O il livello di pressione alla fine dell'espirazione, che rappresenta la base, sulla quale continuano poi a verificarsi le oscillazioni pressorie positive/negative durante gli atti respiratori (Figura 5).

La CPAP, pur nella sua apparente semplicità, innescava una serie di effetti estremamente favorevoli sulle alterazioni fisiopatologiche presenti nell'EPAC, intervenendo su tutti gli snodi essenziali del processo fisiopatologico dell'EPAC, riassunti nella Figura 3.

Schematicamente possiamo distinguere effetti ventilatori ed effetti emodinamici²⁴ (Figura 6).

Effetti ventilatori

La pressione positiva continua nelle vie aeree si oppone alla trasudazione di liquido negli alveoli per ef-

Corrispondente: Francesco Ventrella, SC Medicina Interna, Ospedale "G. Tatarella", Cerignola, ASL FG, Italia.
E-mail: f.ventrella@tiscali.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright F. Ventrella, 2015

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:427-442

fetto della redistribuzione dell'acqua extra-vascolare nel polmone edematoso:²⁵ la PEEP diminuisce il volume di fluido intra-alveolare e facilita la migrazione di acqua dall'interstizio alveolo-capillare (zona a minore compliance e sede degli scambi gassosi) agli spazi interstiziali con maggiore compliance (spazi peribronchiale e regioni ilari).²⁶ Ne consegue aumento del reclutamento alveolare e del volume degli alveoli aerati.

L'aumento complessivo della ventilazione alveolare ed il miglioramento del rapporto ventilazione/perfusione hanno l'effetto immediato di eliminare lo shunt intrapolmonare e correggere l'ipossiemia.

La riduzione dell'edema e l'aumento del volume di aria presente nei polmoni comporta aumento della capacità funzionale residua,²⁷ patologicamente ridotta nell'EPAC, a cui consegue un effetto favorevole sulla meccanica respiratoria: il paziente potrà respirare sulla porzione ripida della curva pressione-volume, con migliore compliance del complesso toraco-polmonare (Figura 2). In queste migliorate condizioni di compliance polmonare le variazioni di pressione inspiratoria ed espiratoria, necessarie per ottenere un sufficiente volume tidalico, sono minori e quindi il lavoro respiratorio diminuisce con conseguente minore consumo di ossigeno da parte dei muscoli respiratori.¹¹

Effetti emodinamici

L'aumento della pressione positiva nelle vie aeree si riflette all'interno della cavità toracica e quindi anche sul mediastino e sugli organi in esso contenuti, in particolare vene cave e cuore e ciò comporta effetti favorevoli sul pre-carico, sul post-carico, sul consumo miocardico di ossigeno e sulle resistenze vascolari polmonari.^{28,29}

L'aumentata pressione intratoracica sulle vene cave causa riduzione del ritorno venoso (pre-carico).³⁰⁻³⁴ Nell'EPAC la riduzione del pre-carico è un importante obiettivo terapeutico, tradizionalmente perseguito con la terapia farmacologica (nitrati, diuretici).

L'aumentata pressione positiva intratoracica ha inoltre l'importante conseguenza di abolire le ampie oscillazioni della pressione negativa intratoracica. Questo ha effetti favorevoli sul cuore: l'aumentata pressione presente all'esterno del ventricolo sinistro riduce il gradiente pressorio transmurale dello stesso, dal quale dipende quota parte del lavoro cardiaco. Si riduce inoltre il gradiente pressorio tra il ventricolo sinistro e le grandi arterie extra-toraciche.^{24,28,34,35}

Tutto questo dà regione della significativa riduzione del post-carico.

L'insieme della riduzione del pre-carico e del post-carico comporta riduzione del consumo miocardico di ossigeno, aumento della frazione di eiezione ventricolare sinistra e della gittata cardiaca e riduzione del volume telediastolico ventricolare sinistro con riduzione,

in alcuni pazienti, del rigurgito mitralico.³⁶ A ciò si aggiunge il vantaggio della riduzione delle resistenze vascolari polmonari e quindi del post-carico del ventricolo destro.²⁹

La CPAP è una modalità di ventilazione propriamente detta?

Poiché in corso di CPAP viene applicato in maniera continua, durante tutto il ciclo respiratorio, uno

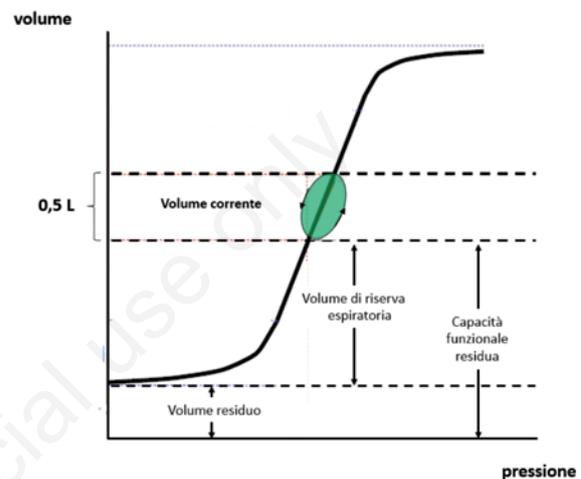


Figura 1. Capacità funzionale residua e curva pressione/volume dell'apparato respiratorio (il loop verde indica la posizione dei normali atti respiratori).

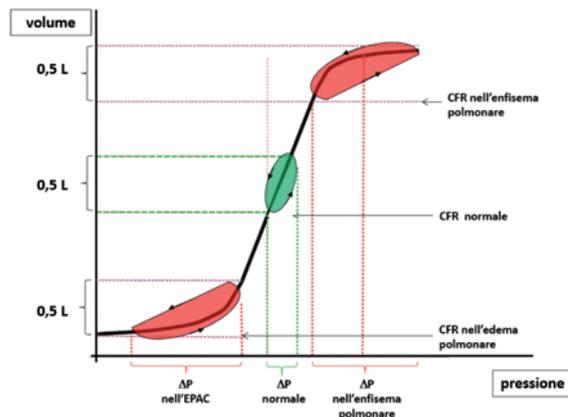


Figura 2. Curva pressione/volume dell'apparato respiratorio - Influenza delle variazioni della capacità funzionale residua (CFR) sulla meccanica ventilatoria: per ottenere uno stesso volume tidalico (0,5 L), a valori normali di CFR (in verde) è necessaria una variazione di pressione minore (quindi minore lavoro respiratorio) rispetto alle variazioni pressorie necessarie quando la CFR è ridotta o aumentata (in rosso), come avviene rispettivamente nell'edema polmonare e nell'enfisema polmonare (ΔP =variazione di pressione all'interno delle vie aeree).

stesso livello di pressione positiva, che concettualmente corrisponde alla PEEP, le variazioni pressorie, che avvengono durante la fase inspiratoria per consentire l'ingresso di aria nelle vie aeree, sono interamente a carico dei muscoli respiratori. Quindi nella CPAP il lavoro respiratorio è interamente a carico del paziente. Per questo motivo la CPAP non andrebbe definita come una modalità di ventilazione vera e propria:³⁷ un ventilatore deve necessariamente prevedere due differenti livelli di pressione tra inspirazione ed espirazione, solo così può attivamente determinare un flusso di aria nelle vie respiratorie, cioè *ventilare*. Tuttavia abbiamo già discusso come, nel contesto del paziente con EPAC, la CPAP abbia l'effetto di ridurre in maniera significativa e rapida il lavoro respiratorio, non perché si faccia carico di una quota dello stesso, ma perché modifica favorevolmente i fattori meccanici che ne determinano l'aumento.

Una delle prime conseguenze favorevoli di ciò è la riduzione della frequenza respiratoria: gli atti respiratori, inizialmente rapidi e superficiali, tendono a di-

ventare meno frequenti e più profondi e, conseguentemente, si riduce la quota di ventilazione dello spazio morto rispetto alla ventilazione totale, con conseguente aumento della ventilazione alveolare.

Per tutto quanto sopra, nel trattamento dell'EPAC la CPAP assume un ruolo differente rispetto a quello svolto in altre forme di lung failure, in quanto non agisce semplicemente come tecnica di ossigenoterapia per correggere l'ipossiemia refrattaria, ma può essere anche considerata come un sistema di supporto ventilatorio, tanto da favorire, come vedremo più avanti, un rapido decremento delle pressioni parziali di anidride carbonica nei pazienti con edema polmonare ipercapnico.

Nel complesso, per le sue capacità di intervento su diversi meccanismi fisiopatologici che sottendono all'EPAC, possiamo concludere che la CPAP vada considerata come una modalità di trattamento non farmacologico di questo quadro patologico, piuttosto che come un semplice supporto ventilatorio al trattamento dell'insufficienza respiratoria ad esso conseguente.³⁸

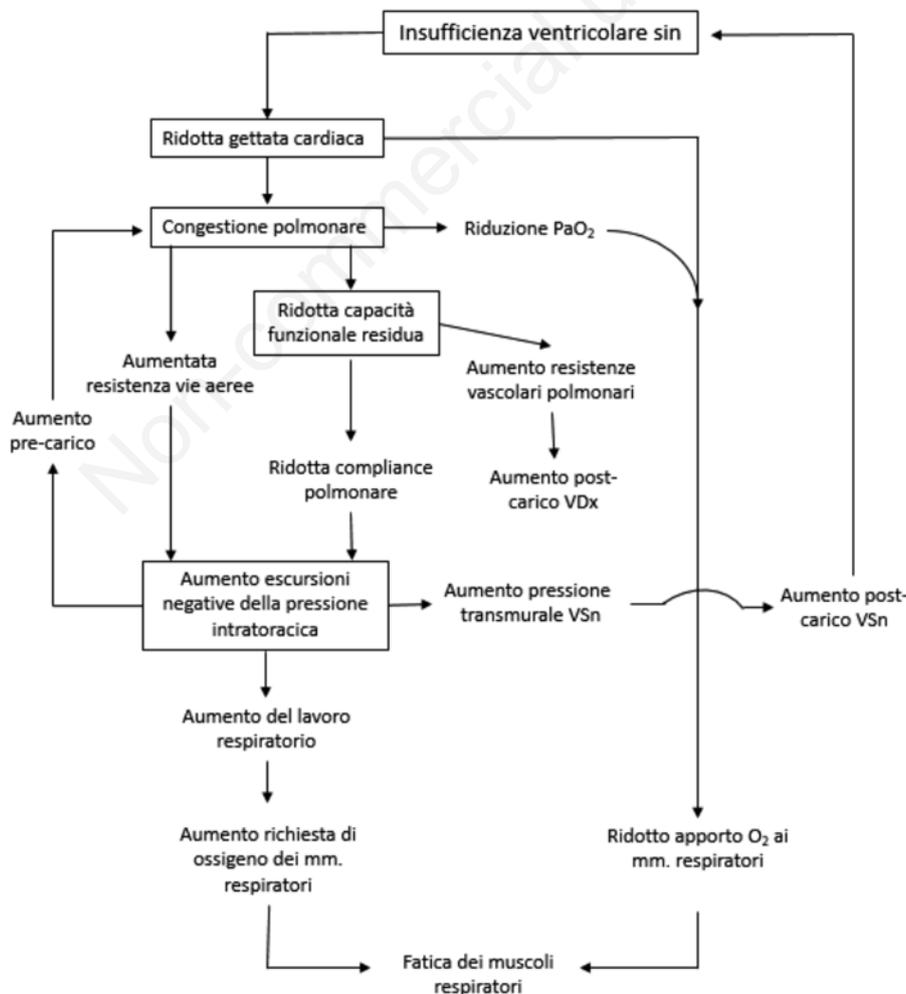


Figura 3. Interazioni cardiache e respiratorie nell'edema polmonare acuto.

Evidenze della letteratura sulla CPAC nell'EPAC

La prima suggestiva segnalazione dell'utilità di applicare una pressione positiva all'interno delle vie aeree nell'edema polmonare dell'animale di esperimento risale al 1909,³⁹ seguita poi da esperienze aneddotiche nel paziente con EPAC non responsivo alla terapia medica nella seconda metà degli anni trenta.^{40,41}

Dopo diversi decenni di scarso interesse, in epoca di *evidence based medicine* l'uso della CPAP nell'EPAC è stato valutato in numerose evidenze sperimentali: al primo trial di confronto con l'ossigenoterapia degli anni ottanta⁴² hanno fatto seguito numerosi studi effettuati nei due decenni successivi, alcuni non controllati,⁴³⁻⁴⁵ altri controllati e randomizzati,⁴⁶⁻⁴⁹ che hanno dimostrato che la CPAP, in confronto alla sola terapia standard (ossigenoterapia + terapia medica) migliora il quadro clinico cardiocircolatorio, il distress respiratorio ed i parametri emogasanalitici con conseguente minore ricorso all'intubazione. Su tali effetti benefici non c'è più alcun dubbio.

Non sembrerebbero esserci rilevanti differenze negli effetti favorevoli della CPAP tra i pazienti con disfunzione sistolica e quelli con disfunzione diastolica,^{50,51} anche se, in quest'ultima, il ruolo della CPAP è meno conosciuto e studiato.⁵²

Più discussa è stata, di recente, la questione se la CPAP, oltre ai benefici di cui sopra, determini anche una riduzione della mortalità in acuto.

Mentre nel trial di L'Her e coll. del 2004⁴⁹ la riduzione di mortalità intraospedaliera a 48 ore con la CPAP era stata chiaramente documentata, tanto da determinare la prematura interruzione del trial per motivi etici, a partire dal 2008 la problematica veniva fortemente condizionata in senso negativo dalla pubblicazione del grande trial 3CPO (*three interventions in cardiogenic pulmonary oedema*),⁵³ che, pur confermando gli effetti positivi sia della CPAP che della Ventilazione Non Invasiva a doppio livello di pressione nel migliorare rapidamente il quadro clinico e le alterazioni emogasanalitiche dei pazienti con EPAC, non riscontrava vantaggi sulla mortalità in acuto e a breve termine (a 7 giorni ed a 30 giorni). In ciò contrastando non solo con il trial di L'Her,⁴⁹ ma anche con quanto era emerso in diverse precedenti metanalisi, che suggerivano che l'uso della CPAP potesse determinare nei pazienti con EPAC una riduzione della mortalità fino al 45-47%.⁵⁴⁻⁶⁰

Va precisato che il trial 3CPO⁵³ ha avuto un grande impatto sulla comunità scientifica, sia per il prestigio delle riviste su cui era pubblicato (*New England Journal of Medicine*), sia per l'elevato numero di pazienti arruolati (1069), distinti in 3 gruppi, trattati rispettivamente con ossigenoterapia standard (367) o con CPAP (346) o con doppio livello di pressione (356), cosa che

distingueva questo trial dagli studi oggetto delle precedenti metanalisi, le cui casistiche erano decisamente più limitate.

Pur in presenza di questa *pesante* ipotesi negativa, è stata pubblicata una prima metanalisi *Cochrane*⁶¹ nel 2008, che, valutando 21 trials per un totale di 1071 pazienti, propendeva verso la conclusione che l'applicazione di una pressione positiva nelle vie aeree (CPAP o doppio livello di pressione) nei pazienti con EPAC riduce significativamente la mortalità, oltre alla necessità di intubazione.

Una successiva metanalisi, pubblicata due anni dopo da altri autori,⁶² ha confermato la riduzione di mortalità con la CPAP (ma non con il doppio livello di pressione), con particolare rilevanza negli EPAC causati da infarto o ischemia cardiaca.

Le conclusioni positive sono state riconfermate nel 2013 in un update⁶³ della precedente metanalisi *Cochrane* del 2008, con valutazione di 31 trial per un totale



Figura 4. Andamento della pressione nelle vie aeree nel corso della normale ventilazione.

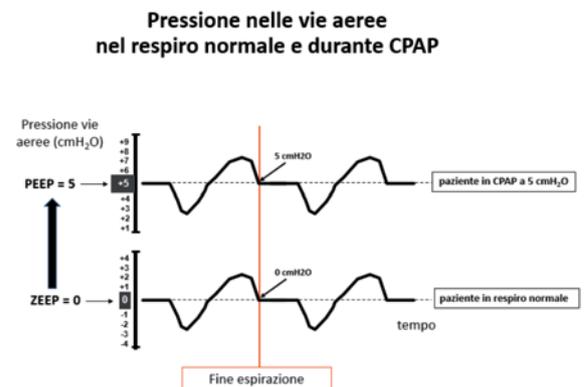


Figura 5. Andamento della pressione nelle vie aeree: confronto tra paziente in respiro normale e paziente sottoposto a CPAP (ZEEP=zero end expiratory pressure; PEEP=positive end expiratory pressure; CPAP=continuous positive airway pressure).

di 2916 pazienti, con riscontro di una significativa riduzione della mortalità a breve termine con l'uso della CPAP nei pazienti con edema polmonare acuto, pur con la precisazione, da parte gli autori, che le prove fino ad oggi disponibili sul potenziale beneficio della ventilazione a pressione positiva nel ridurre la mortalità sono interamente derivate da piccoli studi e, quindi, sono necessarie ulteriori sperimentazioni su larga scala.⁶³

Diversi sono stati i tentativi, da parte degli stessi autori⁶⁴ del trial 3CPO, di quelli delle più recenti metanalisi^{62,63,65} e dagli estensori di alcune linee guida⁶⁶ di analizzare e spiegare la discrepanza tra il 3CPO e gli altri studi e metanalisi pubblicati, in ordine all'effetto della CPAP sulla mortalità, riconducendo la differenza all'eterogeneità delle popolazioni studiate, alla bassa percentuale di intubazione nel 3CPO (<3%) rispetto ad altri studi (dovuto all'arruolamento di pazienti a bassa gravità con esclusione di quelli più gravi richiedenti urgenti misure salvavita), alle metodiche di conduzione del trial 3CPO con ampie possibilità di cross-over da un trattamento all'altro e mancata precisazione dei criteri per l'intubazione, alla effettiva accuratezza nell'uso della tecnica ventilatoria, alla distinzione tra EPAC ed altre forme di insufficienza cardiaca, alle co-morbilità e co-trattamenti ed alle possibili interferenze dovute all'evoluzione del trattamento farmacologico ed interventistico della sindrome coronarica acuta. Tuttavia la questione non può ancora ritenersi definitivamente conclusa.⁶⁷

C'è da dire che, verosimilmente, sulla mortalità a breve-medio termine incide pesantemente la gravità della cardiopatia di base piuttosto che l'edema polmo-

nare acuto in sé, e sulla prima il supporto ventilatorio ha scarse possibilità di incidere, mentre può sicuramente ridurre la necessità di intubazione. Tale interpretazione sembrerebbe confermata dai risultati di una recente metanalisi francese:⁶⁸ nonostante la riduzione della necessità di intubazione oro-tracheale, la CPAP può non ridurre la mortalità a breve termine nei pazienti affetti da edema polmonare acuto.

La ventilazione non invasiva a doppio livello di pressione nella terapia dell'EPAC

L'EPAC è una varietà di lung failure, tipicamente ipossiémica e normocapnica, dove l'alterazione fisiopatologica iniziale riguarda il deficit di scambio gassoso, mentre la ventilazione polmonare è normale, anzi spesso è aumentata come risposta compensatoria all'ipossiémia. Tuttavia, come abbiamo precedentemente visto, l'eccessiva richiesta di ventilazione, associata al ridotto apporto di ossigeno, può portare alla fatica dei muscoli respiratori e quindi all'ipoventilazione polmonare, con conseguente aumento della pCO₂ e riduzione del pH.⁶⁹

In questo contesto la NIV a due livelli di pressione dovrebbe offrire, rispetto alla CPAP, il vantaggio aggiuntivo di una maggiore riduzione del lavoro respiratorio a carico del paziente, grazie al supporto pressorio inspiratorio da parte del ventilatore. E ciò appare particolarmente razionale nei pazienti con EPAC ipercapnico, dove è evidente che l'eccessivo carico di lavoro dei muscoli respiratori ha indotto fatica e quindi ipoventilazione.

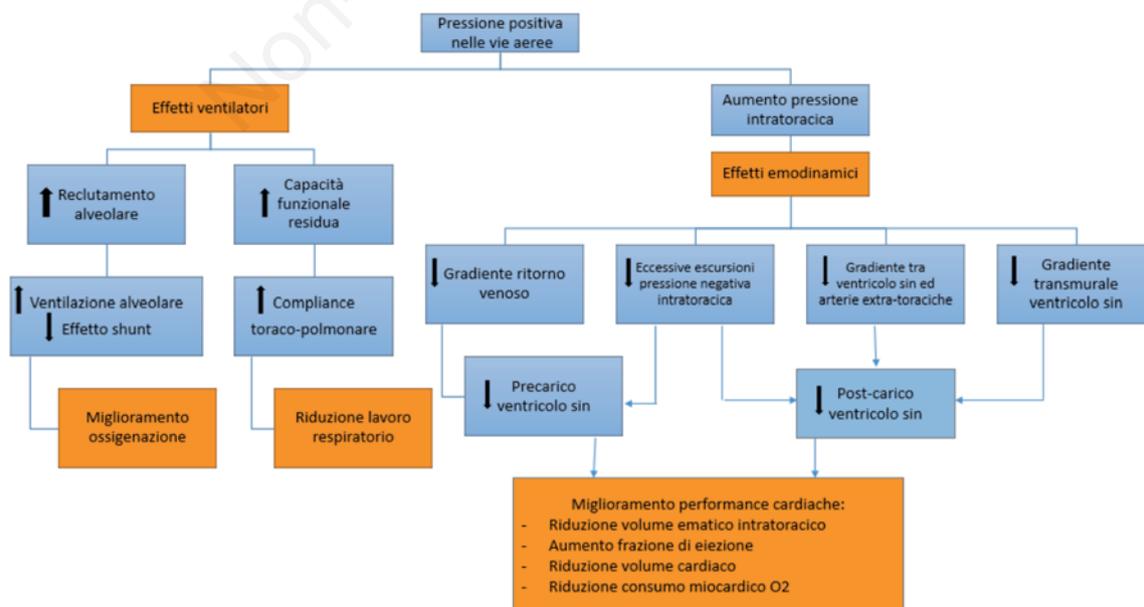


Figura 6. Effetti fisiopatologici e terapeutici della CPAP nell'EPAC.

Evidenze della letteratura sulla NIV nell'EPAC

L'utilizzo della NIV a due livelli di pressione nell'EPAC ha ricevuto un interesse un po' più tardivo rispetto alla CPAP: i primi trials sono stati pubblicati alla fine degli anni Novanta,^{44,47,70} ed i loro risultati hanno inizialmente influenzato in maniera negativa il giudizio su tale approccio terapeutico, soprattutto per quanto riguarda la sicurezza: pur dimostrando l'efficacia della metodica sul quadro clinico, sui parametri emogasanalitici e sulla prevenzione dell'intubazione, veniva segnalato un aumento dell'incidenza di infarto miocardico^{44,47} ed anche un possibile aumento di mortalità.⁷⁰

Tuttavia tali effetti negativi, probabilmente dovuti a difetti di selezione della casistica e di settaggio dei ventilatori, non sono stati confermati in studi successivi, sia in quelli che hanno confrontato la NIV vs ossigenoterapia,⁷¹⁻⁷³ sia in quelli di confronto tra NIV vs CPAP vs ossigenoterapia,⁷⁴⁻⁷⁷ tanto che la stessa S. Mehta, autrice del primo trial che segnalava il rischio di aumentata incidenza di infarto miocardico, afferma, in occasione di una successiva review-metanalisi sull'argomento, che *La preoccupazione iniziale che la NIV possa associarsi ad un maggiore rischio di infarto è stata sepolta da studi successivi.*⁷⁸

Quale possibile spiegazione dei dati negativi sulla sicurezza della NIV a doppio livello di pressione nei primi studi, è stato ipotizzato che, verosimilmente, in molti casi l'infarto miocardico fosse la causa scatenante dell'EPAC e non una conseguenza della ventilazione: infatti, è stato verificato che un'alta percentuale dei pazienti randomizzati al trattamento con doppio livello di pressione presentavano, già in Pronto Soccorso, dolore toracico ed elevazione del CK-MB.³⁸

Negli anni successivi l'interesse dei ricercatori si è focalizzato soprattutto sul confronto NIV vs CPAP. Dal punto di vista concettuale, abbiamo già detto che la NIV a due livelli di pressione dovrebbe offrire, rispetto alla CPAP, il vantaggio aggiuntivo di una maggiore riduzione del lavoro respiratorio, grazie al supporto pressorio inspiratorio da parte del ventilatore. Tuttavia questo ipotetico vantaggio non è stato dimostrato dagli studi clinici. Se analizziamo le numerose evidenze sperimentali di confronto fra CPAP e NIV a doppio livello di pressione, derivanti sia da trials controllati che da metanalisi, riscontriamo pressoché univocamente una sostanziale equivalenza delle due metodiche.^{53-55,58,59,74,75,79-83}

Anzi, la CPAP sembrerebbe avere un qualche effetto di riduzione della mortalità, che, salvo in un unico studio⁷⁵ ed in una recente metanalisi,⁸⁴ non sembrerebbe rilevarsi con la NIV; per quanto, su tale aspetto, valgano tutte le riserve già discusse in precedenza.

Per completezza citiamo, infine, i risultati di un recente piccolo trial:⁸⁵ rispetto alla CPAP, il doppio livello di pressione migliora più rapidamente i reperti emogasanalitici e la dispnea con riduzione della necessità di ricovero in terapia intensiva, senza alcun aumento di incidenza di infarto miocardico acuto (IMA).

Le indicazioni derivanti dalle linee guida

La valutazione delle su descritte evidenze sperimentali sull'uso della ventilazione non invasiva (CPAP e doppio livello di pressione) nell'EPAC è stata effettuata in diverse linee guida (LG) specificamente dedicate alla ventilazione non invasiva nelle diverse forme di insufficienza respiratoria, edite da Società scientifiche di *medicina critica* o di *patologia toracica*. In tale contesto le conclusioni sono andate progressivamente consolidandosi, dalle LG più datate a quelle più recenti, come di seguito sintetizzato:

- *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (2001): la CPAP, in aggiunta alla terapia medica standard, può migliorare lo scambio di gas e lo stato emodinamico e prevenire l'intubazione orotracheale in pazienti con edema polmonare acuto.⁸⁶
- *British Thoracic Society* (2002): la CPAP ha dimostrato di essere efficace in pazienti con EPAC che rimangono ipossiemici nonostante il trattamento medico massimale; la NIV (doppio livello di pressione) dovrebbe essere riservata ai pazienti che non migliorano con la CPAP (raccomandazione di grado B).⁸⁷ La stessa BTS, nelle LG sull'ossigenoterapia del 2008, ribadisce la necessità di considerare il trattamento con CPAP se c'è ipossipemia ed il trattamento con ventilazione a doppio livello di pressione se vi è coesistente ipercapnia.⁸⁸
- *American College of Emergency Physicians* (2007): si raccomanda l'uso della CPAP nei pazienti dispnoici con insufficienza cardiaca acuta senza ipotensione o necessità di urgente intubazione per migliorare frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e pressione arteriosa, e per ridurre la necessità di intubazione e la mortalità intraospedaliera (raccomandazione di livello B).⁸⁹
- *Canadian Critical Care Society* (2011): è raccomandato l'uso della CPAP o della NIV nei pazienti con EPAC ed insufficienza respiratoria in assenza di shock o di sindrome coronarica acuta che richieda urgente rivascolarizzazione coronarica (raccomandazione di grado 1A).⁶⁶
- *Agency for Clinical Innovation (New Sud Wales - Australia)* (2014): vi è indicazione clinica all'uso della CPAP nei pazienti con EPAC ed insufficienza respiratoria, in assenza di shock o di sindrome coronarica acuta, che richieda urgente rivascolarizzazione coronarica.⁹⁰

Più diversificate sono le valutazioni su tale argo-

mento nelle LG internazionali delle Società scientifiche cardiologiche.

Le LG dell'*European Society of Cardiology* (ESC) sull'insufficienza cardiaca del 2005 contengono un discreto approfondimento sull'uso di CPAP e NIV a doppio livello di pressione nell'EPAC: tali procedure sono considerate un trattamento di prima linea, insieme alla terapia farmacologica standard, per il trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta da EPAC con classe di raccomandazione IIa - livello di evidenza A.⁹¹

Nella versione delle LG ESC del 2008 si sottolinea che la ventilazione non invasiva con pressione positiva di fine espirazione (PEEP) dovrebbe essere considerata prima possibile in ogni paziente con EPAC ed insufficienza cardiaca acuta con ipertensione, mentre deve essere usata con cautela nello shock cardiogeno e nell'insufficienza ventricolare destra.⁹² Tuttavia, rispetto alla precedente edizione, mentre la classe di raccomandazione rimane IIa, l'evidenza viene ritenuta di livello B.

La presenza di dati di letteratura contrastanti (tra il trial 3CPO⁵³ e le metanalisi sopra citate), viene rimarcata nell'ultima versione delle LG ESC del 2012,⁹³ che concludono, con classe di raccomandazione IIa e livello di evidenza B, che la ventilazione non-invasiva (CPAP o doppio livello di pressione) deve essere presa in considerazione in pazienti dispnoici con edema polmonare e una frequenza respiratoria >20 atti/min (o che comunque non rispondono ad ossigenoterapia e terapia farmacologica) per migliorare la dispnea e ridurre ipercapnia e acidosi, mentre, a causa del suo effetto ipotensivante, non dovrebbe essere utilizzata in pazienti con pressione arteriosa sistolica <85 mmHg.

Un'impostazione prudenziale si ritrova nelle LG cardiologiche canadesi, nelle quali si conclude che la ventilazione non invasiva (CPAP o doppio livello di pressione) dovrebbe essere considerata per pazienti con una frequenza respiratoria elevata (>25/min) e persistente ipossiemia in corso di ossigenoterapia, mentre il suo uso di routine non sarebbe consigliabile.⁹⁴ Anche su questo giudizio pesano grandemente i risultati del 3CPO.⁵³

Mentre nelle linee guida cardiologiche americane (ACCP/AHA)⁹⁵ non si ritrova alcun particolare focus sulla ventilazione non invasiva, decisamente più interessante è l'impostazione delle LG cardiologiche australiane,⁹⁶ dove, nell'affrontare la gestione dell'EPAC, si consiglia di seguire l'approccio tipico della medicina di emergenza: impostazione ABC (*airway/breathing/circulation*). In tale contesto, particolare rilievo assume la valutazione degli aspetti respiratori (Breathing), da considerare sia in termini di ipossiemia che di eventuale fatica respiratoria, e quindi il loro trattamento, per il quale viene confermato il ruolo di prima linea della CPAP, mentre si riserva il ricorso al doppio livello di pressione nei

pazienti ipercapnici. Il commento conclusivo di queste linee guida è che, essendo l'insufficienza cardiaca acuta un'evenienza pericolosa per la vita a breve termine, la terapia dev'essere in grado di migliorare lo stato clinico del paziente entro poche ore: alla luce dei dati disponibili, sia CPAP che doppio livello di pressione dovrebbero essere considerati nella gestione acuta delle riacutizzazioni dell'insufficienza cardiaca congestizia, in particolare nell'EPAC (raccomandazione di grado A).⁹⁶

Importanza della precocità di intervento: la CPAP nel setting pre-ospedaliero

L'EPAC è un quadro patologico a rapida evoluzione verso il peggioramento, in quanto i meccanismi fisiopatologici, che ne sono alla base, tendono ad avvitarsi in circoli viziosi, che precipitano verso l'exitus o, nella migliore ipotesi, verso la necessità di intubazione e ventilazione invasiva. Per questo è fondamentale intervenire prima possibile con terapie rapidamente efficaci.

Poichè la CPAP, con i suoi effetti ventilatori ed emodinamici, è in grado di aiutare il paziente con EPAC a ristabilire autonomamente il proprio equilibrio cardio-respiratorio fisiologico, la sua applicazione dovrebbe razionalmente effettuarsi il prima possibile, anche in fase pre-ospedaliera nelle ambulanze. Per confermare questo assunto, sono state pubblicate diverse verifiche sperimentali sul campo che hanno consentito di superare l'iniziale obiezione che i benefici della CPAP, dimostrati negli studi condotti in ospedale, avrebbero potuto essere attenuati o annullati dalle oggettive diversità dell'ambiente extra-ospedaliero, quali l'incertezza diagnostica, la pressione per la riduzione dei tempi di trasporto, le diverse condizioni di supervisione del medico, ecc.

Dopo i primi risultati positivi ottenuti in osservazioni non controllate,⁹⁷⁻⁹⁹ sono stati pubblicati alcuni trials controllati, sia non randomizzati,^{100,101} che randomizzati,¹⁰²⁻¹⁰⁴ che hanno dimostrato come il ricorso precoce alla CPAP nel trattamento dell'EPAC, già in ambulanza prima di arrivare in ospedale, rispetto alla terapia medica ed ossigenoterapia standard, migliori i parametri vitali ed i sintomi e riduca significativamente l'incidenza di intubazione oro-tracheale e la mortalità in ospedale.

Analoghi risultati favorevoli sono stati ottenuti anche in trial controllati che hanno valutato l'uso pre-ospedaliero della CPAP nell'insufficienza respiratoria acuta di varia eziologica (nella cui casistica si ritrova un'alta prevalenza di EPAC).¹⁰⁵

I risultati favorevoli si confermano anche in due studi a conduzione infermieristica, uno italiano¹⁰⁶ ed uno olandese.¹⁰⁷

Per completezza va citato anche uno studio fran-

cese che non ha invece documentato significativi vantaggi dell'uso della CPAP in fase pre-ospedaliera rispetto alla terapia medica ed ossigenoterapia.¹⁰⁸

Nel complesso, in accordo con recenti review della letteratura scientifica sull'argomento,¹⁰⁹⁻¹¹⁰ possiamo ritenere che la CPAP nell'EPAC, anche in un setting extra-ospedaliero durante il trasporto in ambulanza verso l'ospedale, conferma la sua utilità nel ridurre la necessità di intubazione endotracheale, migliorare i segni vitali e ridurre la mortalità a breve termine.

A conferma di quanto sopra vanno segnalate due recentissime metanalisi, che giungono entrambe a conclusioni positive, anche se con un piccolo distinguo. La prima afferma che ci sono sufficienti dati per concludere che la ventilazione non invasiva (soprattutto CPAP) in setting extra-ospedaliero si dimostra efficace e sicura nel ridurre la necessità di intubazione e la mortalità, senza evidenti controindicazioni.¹¹¹ La seconda, pur evidenziando che l'uso della CPAP in fase pre-ospedaliera comporti una ridotta necessità di intubazione, giudica gli studi disponibili in questo ambito non di alta qualità e potenza statistica, e quindi sarebbero necessari ulteriori trial randomizzati con maggiore casistica, prima di ritenere definitivamente risolta questa problematica.¹¹²

Tra i diversi sistemi per CPAP oggi disponibili, particolarmente versatile e semplice da utilizzare nel setting pre-ospedaliero risulta la CPAP di Boussignac, la cui diffusione andrebbe incrementata.¹¹³⁻¹¹⁵

Le controversie esistenti ed alcuni miti da sfatare

In tema di ventilazione non invasiva nell'edema polmonare acuto vi sono diverse questioni sulle quali vi è un dibattito ancora aperto.⁵² Si sente spesso affermare che, nel trattamento dell'EPAC, la ventilazione non invasiva (CPAP o doppio livello di pressione) sia controindicata in presenza di alcune condizioni cliniche, quali bassa portata cardiaca o sindrome coronarica acuta, ed anche che la CPAP non sia indicata nell'EPAC ipercapnico. In realtà le cose non stanno proprio così, e ne discutiamo di seguito.

L'insufficienza cardiaca acuta con ipotensione arteriosa e bassa portata

L'insufficienza cardiaca acuta può manifestarsi con un differenziato profilo emodinamico¹¹⁶ e conseguentemente con una diversificata presentazione clinica, che va dallo scompenso acuto ipertensivo, al peggioramento di una preesistente insufficienza cardiaca cronica, a volte con ipotensione arteriosa e bassa portata fino allo shock cardiogeno. Ciascuno di questi quadri può rapidamente precipitare nell'edema pol-

monare acuto, che ne costituisce la maggiore emergenza clinica.⁹²

Il diverso profilo emodinamico del paziente può condizionare l'utilizzo della CPAP nel trattamento dell'EPAC.

È evidente che il massimo supporto razionale al trattamento con CPAP si ha nel paziente con congestione polmonare e senza ipoperfusione tissutale, spesso con elevata pressione arteriosa, nel quale l'effetto ipotensivante della PEEP rappresenta un valore terapeutico aggiuntivo fondamentale.

Ma nel paziente con congestione polmonare ed ipoperfusione tissutale, e quindi ipotensione arteriosa e bassa portata, la CPAP è sicura o la sua azione ipotensiva può causare effetti controproducenti?

In altri termini il paziente con EPAC a bassa portata può essere trattato o no con CPAP?

Tale dubbio origina dalla conoscenza dell'effetto della CPAP di riduzione del pre-carico: in questa tipologia di pazienti già a bassa portata, la riduzione del ritorno venoso può compromettere ulteriormente la gittata cardiaca e di conseguenza avere un esito peggiore, malgrado gli effetti favorevoli della CPAP sull'ossigenazione, sul post-carico e sul lavoro respiratorio. Purtroppo l'esito sfavorevole di tali pazienti potrebbe dipendere dalla maggiore gravità del quadro clinico, indipendentemente dall'applicazione di NIV.

È stato dimostrato che, nei pazienti con EPAC, trattati o meno con CPAP, la presenza di valori di pressione arteriosa da normali a bassi rappresenta di per sé un fattore prognostico negativo (aumentato rischio di intubazione¹¹⁷ e di mortalità).¹¹⁸

È certo, comunque, che in tale ambito l'uso della CPAP richieda grande prudenza e attento giudizio clinico, in particolare nei pazienti che manifestano una funzione ventricolare sinistra pre-carico dipendente, quali ad esempio pazienti con infarto del ventricolo destro o pazienti con relativa ipovolemia: bisogna evitare che la riduzione del ritorno venoso dovuto alla PEEP si traduca in un eccessivo sotto-riempimento cardiaco.³¹ Quindi per poter sfruttare, anche in questi casi, gli effetti positivi della CPAP su ossigenazione, post-carico e lavoro respiratorio, è necessario utilizzare bassi valori di PEEP (3-5 cm H₂O) e, contestualmente, adottare misure che garantiscano il mantenimento di un sufficiente pre-carico. A tal fine è fondamentale la valutazione dello stato di riempimento del circolo e la correzione dell'eventuale ipovolemia con somministrazione di liquidi, sotto stretto monitoraggio della risposta emodinamica. In tale contesto l'ecocardiografia può offrire un valido ausilio per il monitoraggio non invasivo della portata cardiaca e, tramite la valutazione della vena cava inferiore, del grado di riempimento del letto vascolare. Dopo la correzione dell'ipovolemia oppure nei pazienti in cui sia

stata esclusa una condizione di ipovolemia, anche relativa, un utile supporto può essere ottenuto con farmaci inotropi, lì dove indicati.¹¹⁹

Sulla base di tali considerazioni e dei dati della letteratura,¹²⁰ si può ritenere che una quota dei pazienti con grave insufficienza cardiaca sistolica sinistra a bassa portata potrebbe beneficiare degli effetti positivi della CPAP su ossigenazione, post-carico e lavoro respiratorio. Tuttavia non si può prescindere dal raccomandare grande prudenza e approccio riflessivo, che valuti attentamente lo specifico contesto clinico ed utilizzi la CPAP nelle situazioni in cui può dare un effettivo beneficio, e, viceversa, riduca al minimo o eviti il suo uso lì dove gli effetti avversi risultino prevalenti.

L'edema polmonare acuto ipercapnico

Mentre in tutti i pazienti con EPAC è presente ipossiemia, nella maggioranza dei essi la $p\text{CO}_2$ non presenta significative alterazioni. Tuttavia in alcuni casi l'eccessivo carico di lavoro dei muscoli respiratori per sostenere l'aumentata ventilazione polmonare compensatoria, associato al ridotto apporto di ossigeno agli stessi, dovuto all'ipossiemia, induce fatica respiratoria e quindi ipoventilazione con comparsa di ipercapnia.

Poiché la CPAP lascia tutto il lavoro respiratorio a carico del paziente, l'aggiunta di un più elevato supporto pressorio in fase inspiratoria può migliorare ulteriormente la ventilazione. Dunque sembrerebbe razionale nell'EPAC ipercapnico preferire la ventilazione assistita a doppio livello di pressione, nella quale il ventilatore si fa carico di una quota significativa del lavoro respiratorio (più o meno elevata a seconda della modalità di ventilazione utilizzata) con conseguente riduzione di quella a carico dei muscoli respiratori del paziente.¹²¹

In realtà i trial di comparazione tra CPAP e doppio livello di pressione nell'EPAC ipercapnico non hanno confermato la presunta superiorità di quest'ultima, ma hanno dimostrato una sostanziale equivalenza delle due modalità.^{77,80,81}

La CPAP ha dimostrato di poter ottenere gli stessi effetti favorevoli nei pazienti con EPAC senza acidosi respiratoria (più comuni) e nei casi di EPAC con acidosi, sia essa ipercapnia, metabolica o mista.¹²²

Specularmente un recente trial ha dimostrato che i pazienti con EPAC trattati con NIV non presentano differenze di prognosi (mortalità e frequenza di intubazione) in base alla assenza o presenza di acidosi ipercapnica.¹²³

Anche alcune metanalisi già sopra citate^{54,59} hanno rilevato la sostanziale equivalenza delle due modalità ventilatorie nella quota parte di pazienti con EPAC ipercapnico.

Queste conclusioni contrastano con quanto av-

viene nell'insufficienza respiratoria da bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) riacutizzata, in cui l'ipercapnia con acidosi è indicazione mandataria alla ventilazione con doppio livello di pressione. Una possibile spiegazione del diverso significato dell'ipoventilazione e della conseguente acidosi ipercapnica tra BPCO e EPAC potrebbe essere la seguente. Nella maggioranza dei pazienti con BPCO di grado avanzato, a causa della condizione di enfisema cronico, la muscolatura respiratoria è cronicamente in condizioni di aumentato carico di lavoro, che viene precipitato dalla riacutizzazione. In tali condizioni non vi sono margini per il recupero se non cedendo al ventilatore a doppio livello di pressione una quota importante del lavoro respiratorio.

Nell'EPAC, nella maggior parte dei casi, la fatica dei muscoli respiratori è solitamente un evento acuto, dovuto al critico aumento del lavoro respiratorio per ridotta compliance polmonare ed aumento di resistenza delle vie aeree, associato ad marcata ipossiemia da edema alveolare e quindi ridotto apporto di ossigeno ai muscoli stessi.

Tutte queste alterazioni mostrano un rapido miglioramento con l'uso della CPAP, che porta velocemente il paziente a ristabilire il proprio equilibrio cardio-respiratorio e quindi determina riduzione del lavoro respiratorio ed aumento dell'apporto di ossigeno. A ciò segue rapidamente aumento della ventilazione e rapida correzione dell'ipercapnia, per cui l'eventuale aggiunta di un *pressure support* inspiratorio non apporta significativi benefici.

Possibili eccezioni sono rappresentate dai casi in cui si associno altre cause di alterazione della ventilazione, quali ad esempio un'associata BPCO e/o una sindrome obesità-ipoventilazione oppure in presenza di una preesistente cronica insufficienza cardiaca con marcata compromissione della frazione di eiezione, che porta ad ipotrofia muscolare generalizzata e debolezza muscolare da cachessia cardiaca.^{124,125}

Questi sono i casi in cui probabilmente la CPAP si dimostrerà incapace di correggere rapidamente l'ipercapnia e si porrà l'indicazione alla NIV a doppio livello di pressione.

Quindi riteniamo di poter concludere che, a differenza di quanto avviene per i pazienti con esacerbazione di BPCO,¹²⁶ nei pazienti con EPAC la presenza di acidosi di solito non comporta una prognosi peggiore, indipendentemente dalla circostanza che tali pazienti vengano trattati con CPAP o con NIV a doppio livello di pressione.

Verosimilmente altri parametri, ad esempio quelli emodinamici, hanno maggiore importanza prognostica e dovrebbero essere meglio valutati per guidare la gestione più appropriata di tali pazienti.¹²⁷

In conclusione la maggior parte degli esperti raccomanda di iniziare il trattamento dell'EPAC iperca-

pnico con la CPAP e di considerare il passaggio al doppio livello di pressione nei casi in cui non si ottenga rapidamente la correzione dell'ipercapnia ed il miglioramento della dispnea, oltre ai casi in cui il paziente presenti sindrome da overlap con BPCO, obesità o altre cause di ipoventilazione.

Il supposto rischio di sindrome coronarica acuta in corso di NIV a doppio livello di pressione nell'EPAC

L'uso della CPAP non è stato mai associato ad un possibile rischio di aumentata incidenza di infarto miocardico acuto. Anzi in una metanalisi di qualche anno fa⁶² gli effetti positivi della CPAP si sono dimostrati più rilevanti nei pazienti con EPAC da infarto miocardico acuto o ischemia miocardica.

Per quanto riguarda, invece, il doppio livello di pressione vi è stato un dibattito ancora aperto fino a poco tempo fa.^{128,129}

Trattando delle evidenze della letteratura sull'uso della NIV a doppio livello di pressione nell'EPAC, abbiamo già discusso come l'ipotesi che la NIV possa comportare un aumentato rischio di infarto miocardico acuto, suggerita dai risultati del trial di Mehta e coll. del 1997,⁴⁷ non sia stata confermata nei numerosi trials effettuati successivamente, tanto che lo stesso autore, in occasione di una successiva metanalisi sull'argomento, ne ha riconosciuto l'insussistenza,⁷⁸ in quanto derivante da una difettosa selezione della casistica con arruolamento di pazienti che già presentavano segni di infarto miocardico (che era la causa dell'EPAC) prima dell'applicazione della NIV.

Inoltre sono stati pubblicati trials di confronto fra CPAP e NIV a doppio livello di pressione nell'EPAC aventi come endpoint primario proprio l'incidenza di IMA: nessuna differenza è stata evidenziata.^{76,130}

Dunque la NIV a doppio livello di pressione non comporta alcun aumento del rischio di sindrome coronarica acuta.

Ciò chiarito, rimane da discutere se la presenza di una sindrome coronarica acuta già diagnosticata rappresenti una controindicazione all'uso della ventilazione non invasiva per il trattamento di un eventuale EPAC.

Abbiamo già riferito che alcune linee guida cardiologiche (le canadesi⁶⁶ e le australiane⁹⁰) raccomandano l'uso della ventilazione non invasiva nell'EPAC *in assenza* di shock o di sindrome coronarica acuta che richieda urgente rivascolarizzazione coronarica.

Al contrario le linee guida scozzesi sulla sindrome coronarica acuta¹³¹ prevedono (con grado di raccomandazione B) che nei pazienti con sindrome coronarica acuta complicata da edema polmonare acuto cardiogeno e ipossiemia dovrebbe essere considerato il trattamento con ventilazione non invasiva a pressione positiva.

Vi sono, inoltre, evidenze, derivate da un recente studio retrospettivo,¹³² che la NIV a doppio livello di pressione possa essere usata con successo in pazienti con EPAC secondario ad IMA, con miglioramento dei segni vitali e dell'ossigenazione e riduzione del tasso di intubazione. Va comunque sottolineato che in questo studio il supporto inspiratorio era molto contenuto, appena 3 cmH₂O al di sopra della PEEP.

Ciò rafforza l'ipotesi che in questi pazienti ciò che è importante è l'aumento della pressione intratoracica piuttosto che le specifiche modalità di ventilazione adottate.^{128,129,133}

Va infine sottolineato che l'outcome dei pazienti con infarto miocardico acuto ed EPAC, trattati con CPAP o NIV, dipende principalmente dalla gravità del decorso dell'IMA e non tanto dalla gravità dell'insufficienza respiratoria acuta.

Per completezza segnaliamo che recentemente è comparsa in letteratura una segnalazione aneddotica su un caso di EPAC trattato con successo con NIV in corso di procedura di stenting coronarico in paziente con IMA,¹³⁴ con il vantaggio di aver evitato l'intubazione con sedazione, che in tale categoria di pazienti è ad alto rischio di eventi avversi e di contenzioso medico-legale.¹³⁵

È tuttavia evidente che si tratta di esperienze di nicchia, possibili soltanto in strutture ospedaliere adeguate e con operatori con elevato livello di competenza nel settore intensivistico, e quindi prescindono da qualsiasi interesse pratico per gli internisti.

Indicazioni pratiche per l'uso della pressione positiva non invasiva nelle vie aeree nel trattamento dell'EPAC

L'utilizzo della ventilazione non invasiva nell'edema polmonare acuto può ritenersi un argomento ben codificato e validato, a differenza di quanto attiene ad altre forme di insufficienza respiratoria acuta ipossiemica, in cui vi sono maggiori margini di incertezza.¹³⁶

Scelta della modalità di ventilazione

Da quanto sopra analizzato, si può concludere che nel trattamento della gran parte dei pazienti con EPAC l'intervento di prima scelta è la CPAP, che, rispetto alla NIV a doppio livello di pressione, è di più facile uso, di più rapida implementazione nella pratica clinica e quindi ha maggiore possibilità di diffusione. Inoltre comporta minori costi.

Può essere utilizzata con facilità anche al di fuori delle unità di terapia intensiva o delle aree critiche,¹³⁷ nei dipartimenti di emergenza, nei comuni reparti di degenza ed anche in fase pre-ospedaliera all'interno delle ambulanze.

Solo in caso di insuccesso della CPAP nel miglio-

rare il distress respiratorio e correggere l'ipercapnia, si consiglia di utilizzare la NIV a doppio livello di pressione, sempreché non vi siano le indicazioni all'intubazione oro-tracheale ed alla ventilazione invasiva.

Settaggio dei valori di pressione positiva

Pur essendo stati applicati nei diversi trials variabili settaggi di pressione (da 2,5 a 12,5 cm H₂O), il livello di CPAP più utilizzato, e quindi consigliabile per la maggior parte dei casi, è 10 cmH₂O.

Tuttavia, per le ragioni sopra discusse, nei pazienti con EPAC a bassa pressione arteriosa e bassa portata è opportuno iniziare con 3-5 cm H₂O, monitorando attentamente lo stato emodinamico ed adottando misure di correzione di un'eventuale ipovolemia relativa e di sostegno del circolo.

Per quanto riguarda i settaggi pressori in caso di utilizzo della NIV a doppio livello, le indicazioni desumibili dai trials possono essere ricondotti essenzialmente a due tipi di approccio: i) il primo prevede una maggiore differenza tra i livelli pressori in fase espiratoria e quelli in fase inspiratoria: si inizia rispettivamente con 5 cm H₂O di PEEP (con successivi aumenti di 1 cmH₂O fino ad ottenere un rapido incremento della SpO₂) + 10 cmH₂O di pressure support inspiratorio *sovra-PEEP* (con incrementi successivi di 2 cm H₂O secondo necessità); nel trial di Nava⁷³ questo schema ha portato in media all'utilizzo di livelli di pressione espiratoria di 6,1±3,2 cm H₂O e di pressione in fase inspiratoria di 14,5±21,1 cm H₂O; ii) il secondo parte da più elevati valori di PEEP a cui si aggiunge un supporto inspiratorio più contenuto; ad esempio nel trial di Park⁷⁵ sono stati utilizzati 10 cm H₂O di pressione espiratoria + 5 cm H₂O di pressure support per raggiungere 15 cm H₂O di pressione inspiratoria totale.

Si potrà notare come il primo schema è simile a quello utilizzato nei pazienti con riattivazione di BPCO, mentre il secondo se ne distingue nettamente.

Regolazione della FiO₂

Per quanto riguarda la FiO₂ da somministrare, è opportuno partire subito con FiO₂ del 40-60%, da variare tempestivamente nella misura sufficiente a raggiungere il target di saturazione del 94-98% di SpO₂, come consigliato dalle LG della BTS sull'ossigenoterapia.⁸⁸

Tuttavia, in caso di coesistenza di BPCO, per il rischio di indurre o peggiorare l'ipercapnia, è consigliabile un target di saturazione iniziale più basso, 88-92%, almeno fino alla verifica dei parametri emogasanalitici e del loro andamento.

Durata della ventilazione

Per quanto riguarda la durata della ventilazione, non vi sono tempi fissi che valgano per tutti, ma vanno valutate le risposte individuali di ogni paziente rispetto

al miglioramento del distress respiratorio e dei parametri emogasanalitici e soprattutto va verificata la capacità del paziente di mantenere il compenso anche dopo la sospensione della ventilazione. In linea di massima nei vari trials il trattamento con CPAP ha avuto durata variabile dalle 3 alle 9 ore e quello con NIV dalle 2 alle 15 ore. Ovviamente sarà possibile prevedere anche diversi cicli di trattamento in caso di tendenza al peggioramento dopo la prima sospensione. È del tutto evidente che la capacità di recupero del paziente è in relazione anche alla terapia farmacologica somministrata, che non andrà mai messa in secondo piano, sia nella fase acuta di trattamento sia in quella di stabilizzazione.

Scelta del sistema CPAP e dell'interfaccia

Per quanto riguarda i sistemi CPAP e le diverse interfacce (maschera oro-nasale, casco), per la cui descrizione si rinvia ad altro capitolo di questa pubblicazione, la scelta dipenderà dalle disponibilità ed esperienza delle singole equipe e, entro certi limiti, dall'adattamento del paziente all'interfaccia. Ci sembra comunque consigliabile in condizioni di urgenza ed in prima istanza l'utilizzo della maschera oro-nasale o facciale, riservando il casco a casi selezionati, soprattutto quando sia prevedibile un utilizzo più prolungato, anche per diversi giorni.

Monitoraggio

Le modalità di monitoraggio dipendono dal setting assistenziale in cui il paziente viene gestito. In condizioni ottimali (area critica, terapia semintensiva, letti monitorati) la disponibilità di un monitor multi-parametrico consente il controllo in continuo dei parametri di SpO₂, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca, tracciato ECG, temperatura corporea, e, ad intervalli ravvicinati, pressione arteriosa non invasiva. In mancanza del monitor può essere sufficiente il controllo ripetuto della SpO₂ con pulsossimetro portatile e della frequenza cardiaca e respiratoria e della pressione arteriosa con esame obiettivo. Essenziale in ogni caso il monitoraggio della risposta diuretica. Un'emogasanalisi va eseguita al momento dell'arrivo del paziente e dopo 30-60 min dall'inizio del trattamento. La frequenza dei controlli emogasanalitici successivi (dopo 2-3 ore o dopo 6-12 ore) dipenderà dai valori riscontrati, soprattutto dall'eventuale presenza di ipercapnia ed acidosi, che richiedono un controllo più ravvicinato.

Controindicazioni

Ricordiamo, infine, che esistono delle controindicazioni all'uso della ventilazione non invasiva, con qualsiasi modalità somministrata, che valgono per qualsiasi situazione clinica che richieda il supporto ventilatorio, quindi anche per i pazienti con EPAC, e

che ricordiamo di seguito: i) arresto respiratorio (apnea o bradipnea FR <12); ii) condizioni cliniche altamente instabili (shock, aritmie o cardiopatia ischemica incontrollate); iii) secrezioni eccessive e tosse inefficace (con la maschera è problematico espettorare); iv) necessità di proteggere le vie aeree (vomito, traumi, ustioni); v) agitazione psicomotoria, paziente non collaborante, claustrofobia; vi) traumi facciali ed anomalie anatomiche che impediscono l'aderenza della maschera; vii) recente chirurgia facciale o esofago-gastrica; viii) pneumotorace, pneumomediastino; ix) pH <7,10 (controindicazione relativa: si potrà trattare con NIV anche paziente con pH <7,10 come alternativa all'intubazione oro-tracheale, qualora vi siano motivi che rendano quest'ultima impraticabile o altamente sconsigliabile); x) coma (scala di Kelly 5-6) (la NIV richiede collaborazione attiva del paziente); tuttavia, secondo alcune autorevoli opinioni,³⁷ il paziente in coma non deve necessariamente essere, sempre e comunque, avviato all'intubazione, in quanto esistono evidenze in letteratura che alcuni di questi pazienti potrebbero giovare della NIV.

In presenza di controindicazioni alla NIV non correggibili, il paziente con EPAC non rispondente rapidamente alla terapia medica ed ossigenoterapia, andrà sottoposto senza indugio a intubazione oro-tracheale e ventilazione meccanica invasiva.

Bibliografia

- Roussos C, Macklem PR. The respiratory muscles. *N Engl J Med* 1982;307:786-97.
- Gray A, Schlosshan D, Elliott MW. NIV for cardiogenic pulmonary oedema (chapter 6). In: Muir JF, Ambrosino N, Simonds AK. *European Respiratory Monograph 41: Noninvasive Ventilation - II edition*. Plymouth - UK, European Respiratory Society; 2008;41:72-93.
- Marino PL. The ICU book. *Terapia intensiva. Principi fondamentali*. IV ed. italiana a cura di G. Conti - Capitolo 13: L'insufficienza cardiaca acuta in UTI, Edra Masson, Milano; 2014. pp 221-42.
- Schlant RC, Sonnenblick EH, Katz AM. Fisiopatologia dello scompenso cardiaco. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V et al. *Hurst - Il cuore. Arterie e vasi*. IX ed. italiana. McGraw-Hill Italia, 1998. pp 779-825.
- Kee K, Naughton MT. Heart failure and the lung. *Circ J* 2010;74:2507-16.
- Gehlbach BK, Geppert E. The pulmonary manifestations of left heart failure. *Chest* 2004;125:669-82.
- Zelis R, Mason DT. Compensatory mechanisms in congestive heart failure - the role of the peripheral resistance vessels. *N Engl J Med* 1970;282:962-4.
- Stergiopoulos N, Meister JJ, Westerhof N. Determinants of stroke volume and systolic and diastolic aortic pressure. *Am J Physiol* 1996;270:H2050-9.
- Stergiopoulos N, Westerhof N. Determinants of pulse pressure. *Hypertension* 1998;32:556-9.
- Iapichino G, Giacomini M, Bassi G, et al. Ventilazione meccanica non invasiva nell'edema polmonare acuto cardiogeno: tutto chiarito? *Minerva Anestesiol* 2004;70:151-7.
- Ursella S, Mazzone M, Portale G, et al. The use of non-invasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007;11:193-205.
- Quintao M, Chermont S, Marchese L. Acute effects of continuous positive air way pressure on pulse pressure in chronic heart failure. *Arq. Brasil. Cardiol.* 2014;102:181-6.
- West JB. *Respiratory physiology. The essentials*. Ninth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- Harris RS. Pressure-volume curves of the respiratory system. *Respir Care* 2005;50:78-98.
- Sánchez-Godoy JA. Respiratory physiology. In: Gabriel EA, Salerno T, eds. *Principles of pulmonary protection in heart surgery*. Vol. 9. London: Springer-Verlag Ltd.; 2010.
- Petermann W, Barth J, Entzian P. Heart failure and airway obstruction. *Int J Cardiol* 1987;17:207-9.
- Broseghini C, Brandolese R, Poggi R, et al. Respiratory mechanics during the first day of mechanical ventilation in patients with pulmonary edema and chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:355-61.
- Snashall PD, Chung KF. Airway obstruction and bronchial hyperresponsiveness in left ventricular failure and mitral stenosis. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144:945-56.
- Faggiano P, Lombardi C, Sorgato A, et al. Pulmonary function tests in patients with congestive heart failure: effects of medical therapy. *Cardiology* 1993;83:30-5.
- Hakim TS, Michel RP, Chang HK. Effect of lung inflation on pulmonary vascular resistance by arterial and venous occlusion. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1982;53:1110-5.
- Simmons DH, Linde LM, Miller JH, O'reilly RJ. Relation between lung volume and pulmonary vascular resistance. *Circ Res* 1961;9:465-71.
- Shekerdeman L, Bohn D. Cardiovascular effects of mechanical ventilation. *Arch Dis Child* 1999;80:475-80.
- Sylvester JT, Mitzner W, Ngeow Y, Permutt S. Hypoxic constriction of alveolar and extra-alveolar vessels in isolated pig lungs. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1983;54:1660-6.
- Lenique F, Habis, Lofaso F. Ventilatory and hemodynamic effects of continuous positive airway pressure in left heart failure. *Am J Resp Crit Care Med* 1997;155:500-5.
- Malo J, Ali J, Wood LD. How does positive end-expiratory pressure reduce intrapulmonary shunt in canine pulmonary edema? *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1984;57:1002-10.
- Shapiro BA, Peruzzi WT. Respiratory care (Chapter 72). In: Miller RD. *Anesthesia*, Ed. Churchill Livingstone; 1999.
- Shapiro BA, Cane RD, Harrison RA. Positive end expiratory pressure therapy on adults with special reference to acute lung injury: a review of the literature and suggested clinical correlations. *Crit Care Med* 1984;12:127.
- Monnet X, Teboul JL, Richard C. Cardiopulmonary interactions in patients with heart failure. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:6-11.
- Prinianakis G, Klimathianaki M, Georgopoulos D. Phys-

- iological rationale of noninvasive mechanical ventilation use in acute respiratory failure (chapter 1). In: Muir JF, Ambrosino N, Simonds AK. *European Respiratory Monograph 41: Noninvasive Ventilation - II edition*, Plymouth - UK, European Respiratory Society; 2008; 41:3-23.
30. Feihl F, Broccard AF. Interactions between respiration and systemic hemodynamics. Part I: basic concepts. *Intensive Care Med* 2009;35:45-54.
 31. Feihl F, Broccard AF. Interactions between respiration and systemic hemodynamics. Part II: practical implications in critical care. *Intensive Care Med* 2009;35:198-205.
 32. Bradley TD, Holloway RM, McLaughlin PR, et al. Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:377-82.
 33. De Hoyos A, Liu PP, Benard DC, Bradley TD. Haemodynamic effects of continuous positive airway pressure in humans with normal and impaired left ventricular function. *Clin Sci (Lond)* 1995;88:173-8.
 34. Luecke T, Pelosi P. Clinical review: positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Critical Care* 2005; 9:607-21.
 35. Naughton MT, Rahman MA, Hara K, et al. Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1995;91:1725-31.
 36. Bellone A, Barbieri A, Ricci C, et al. Acute effects of non-invasive ventilatory support on functional mitral regurgitation in patients with exacerbation of congestive heart failure. *Intensive Care Med* 2002;28:1348-50.
 37. Nava S, Fanfulla S. *Ventilazione meccanica non invasiva. Come, quando e perché*. Milano: Ed. Springer-Verlag; 2010.
 38. Park M, Lorenzi-Filho G. Noninvasive mechanical ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema. *Clinics* 2006;61:247-52.
 39. Emerson H. Artificial respiration in the treatment of edema of the lungs. A suggestion based on animal experimentation. *Arch Intern Med* 1909;3:368-71.
 40. Poulton EP, Oxon DM. Left-sided heart failure with pulmonary edema: its treatment with the "pulmonary plus pressure machine". *Lancet* 1936;228:981-983.
 41. Barach A, Martin J, Eckman M. Positive pressure respiration and its application to the treatment of acute pulmonary oedema. *Ann Intern Med* 1938;12:754-95.
 42. Rasanen J, Heikkilä J, Downs J, et al. Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol* 1985;55:296-300.
 43. Lin M, Yang YF, Chiang HT, et al. Reappraisal of continuous positive airway pressure therapy in acute cardiogenic pulmonary edema. Short-term results and long-term follow-up. *Chest* 1995;107:1379-86.
 44. Rusterholtz T, Kempf J, Berton C, et al. Noninvasive pressure support ventilation (NIPSV) with face mask in patients with acute cardiogenic pulmonary edema (ACPE). *Intensive Care Med* 1999;25:21-8.
 45. Hoffmann B, Welte T. The use of noninvasive pressure support ventilation for severe respiratory insufficiency due to pulmonary oedema. *Intensive Care Med* 1999; 25:15-20.
 46. Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, et al. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 1991;325:1825-30.
 47. Mehta S, Jay GD, Woolard RH, et al. Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med* 1997;25:620-8.
 48. Kelly CA, Newby DE, McDonagh TA, et al. Randomised controlled trial of continuous positive airway pressure and standard oxygen therapy in acute pulmonary oedema. *Eur Heart J* 2002;23:1379-86.
 49. L'Her E, Duquesne F, Girou E, et al. Noninvasive continuous positive airway pressure in elderly cardiogenic pulmonary edema patients. *Intensive Care Med* 2004; 30:882-8.
 50. Bellone A, Vettorello M, Etteri M, et al. The role of continuous positive airway pressure in acute cardiogenic edema with preserved left ventricular systolic function. *Am J Emerg Med* 2009;27:986-91.
 51. Bendjelid K, Schutz N, Suter PM, et al. Does Continuous positive airway pressure by face mask improve patients with acute cardiogenic pulmonary edema due to left ventricular diastolic dysfunction? *Chest* 2005;127: 1053-8.
 52. Bellone A, Etteri M, Motta L, et al. Noninvasive ventilation in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *Emerg Care J* 2013;9:13-16.
 53. Gray A, Goodacre S, Newby DE, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* 2008;359:142-51.
 54. Masip J, Roque M, Sánchez B, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2005;294:3124-30.
 55. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes JK, et al. Effect of noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Lancet* 2006;367:1155-63.
 56. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Non-invasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary oedema. *Postgrad Med J* 2005;81:637-43.
 57. Collins SP, Mielniczuk LM, Whittingham HA, et al. The use of noninvasive ventilation in emergency department patients with acute cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Ann Emerg Med* 2006;48:260-9.
 58. Ho KM, Wong K. A comparison of continuous and bilevel positive airway pressure non-invasive ventilation in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Crit Care* 2006;10:R49.
 59. Winck JC, Azevedo LF, Costa-Pereira A, et al. Efficacy and safety of non-invasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema - a systematic review and metaanalysis. *Crit Care* 2006;10:R69.
 60. Nadar S, Prasad N, Taylor RS, Lip GY. Positive pressure ventilation in the management of acute and chronic cardiac failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2005;99:171-85.
 61. Vital FM, Saconato H, Ladeira MT, et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary edema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD005351.
 62. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, et al. Meta-analysis: non-invasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med* 2010;152:590-600.
 63. Vital FMR, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive pos-

- itive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(5):CD005351.
64. Gray A, Goodacre S, Newby D, et al. A multicentre randomised controlled trial of the use of continuous positive airway pressure and non-invasive positive pressure ventilation in the early treatment of patients presenting to the emergency department with severe acute cardiogenic pulmonary oedema: the 3CPO trial. *Health Technol Assess* 2009;13:I-106.
 65. Potts JM. Noninvasive positive pressure ventilation. Effect on mortality in acute cardiogenic pulmonary edema: a pragmatic meta-analysis. *Polskie Arch Med Wewnętrznej* 2009;119:349-52.
 66. Keenan SP, Sinuff T, Burns KE, et al. Canadian Critical Care Trials Group/Canadian Critical Care Society Non-invasive Ventilation Guidelines Group. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ* 2011;183:E195-E214.
 67. Masip J, Masip J. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Int J COPD* 2014;9:837-52.
 68. Pirracchio R, Resche Rigon M, Mebazaa A, et al. Continuous positive airway pressure (CPAP) may not reduce short-term mortality in cardiogenic pulmonary edema: a propensity-based analysis. *J Card Fail* 2013;19:108-16.
 69. Mojoli F, Monti L, Zanierato M, et al. Respiratory fatigue in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *Eur Heart J Suppl* 2004;6:F74-F80.
 70. Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, et al. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than BiPAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Col Cardiol* 2000;36:832-7.
 71. Masip J, Bethese AJ, Paez J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:2126-32.
 72. Levitt MA. A prospective, randomized trial of BiPAP in severe acute congestive heart failure. *J Emerg Med* 2001;21:363-9.
 73. Nava S, Carbone G, Di Battista N, et al. Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1432-7.
 74. Crane SD, Elliott MW, Gilligan P, et al. Randomised controlled comparison of continuous positive airways pressure, bilevel non-invasive ventilation, and standard treatment in emergency department patients with acute cardiogenic pulmonary oedema. *Emerg Med J* 2004;21:155-61.
 75. Park M, Sangean MC, Volpe Mde S, et al. Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med* 2004;32:2407-15.
 76. Bellone A, Monari A, Cortellaro F, et al. Myocardial infarction rate in acute pulmonary edema: noninvasive pressure support ventilation versus continuous positive airway pressure. *Crit Care Med* 2004;32:1860-5.
 77. Moritz F, Brousse B, Gellée B, et al. Continuous positive airway pressure versus bilevel noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: a randomized multicenter trial. *Ann Emerg Med* 2007;50:666-75.
 78. Mehta S, Al-Hashim AH, Keenan SP. Noninvasive ventilation in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *Respir Care* 2009;54:186-95.
 79. Chadda K, Annane D, Hart N, et al. Cardiac and respiratory effects of continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation in acute cardiac pulmonary edema. *Crit Care Med* 2002;30:2457-61.
 80. Bellone A, Vettorello M, Monari A, et al. Noninvasive pressure support ventilation vs. continuous positive airway pressure in acute hypercapnic pulmonary edema. *Intensive Care Med* 2005;31:807-11.
 81. Ferrari G, Milan A, Groff P, et al. Continuous positive airway pressure vs. pressure support ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: a randomized trial. *J Emerg Med* 2010;39:676-84.
 82. Nouria S, Boukef R, Bouida W, et al. Noninvasive pressure support ventilation and CPAP in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized study in emergency department. *Intensive Care Med* 2011;37:249-56.
 83. Li H, Hu C, Xia J, et al. A comparison of bilevel and continuous positive airway pressure noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Emerg Med* 2013;31:1322-7.
 84. Mariani J, Macchia A, Belziti C, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Fail* 2011;17:850-9.
 85. Liesching T, Nelson DL, Cormier KL, et al. Randomized trial of bilevel versus continuous positive airway pressure for acute pulmonary edema. *J Emerg Med* 2014;46:130-40.
 86. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. Organised jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Société de Réanimation de Langue Française, and approved by the ATS Board of Directors. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:283-91.
 87. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS guideline - Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002;57:192-211.
 88. O'Driscoll BR, Howard LS, Davison AG on behalf of the British Thoracic Society. BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax* 2008;63:vi1-vi68.
 89. Silvers SM, Howell JM, Kosowsky JM, et al. On behalf of the American College of Emergency Physicians Clinical Policies Committee. Clinical Policy: Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Patients Presenting to the Emergency Department with Acute Heart Failure Syndromes. *Ann Emerg Med* 2007;49:627-69.
 90. Sanchez D, Smith G, Piper A, Rolls K. Non-invasive Ventilation Guidelines for Adult patients with Acute Respiratory Failure: a clinical practice guideline. Agency for Clinical Innovation NSW government Version 1, Chatswood NSW, 2014.
 91. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. The Task Force on Acute

- Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:384-416.
92. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.
 93. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;1-61.
 94. McKelvie RS, Moe GW, Ezekowitz JA, et al. The 2012 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Update: Focus on Acute and Chronic Heart Failure. *Can J Cardiol* 2013;29:168-81.
 95. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation* 2013;128:e240-e327.
 96. National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand (Chronic Heart Failure Guidelines Expert Writing Panel). Guidelines for the prevention, detection and management of chronic heart failure in Australia. Updated October 2011. Available from: www.heartfoundation.org.au/SiteCollectionDocuments/Chronic_Heart_Failure_Guidelines_2011.pdf
 97. Gardtman M, Waagstein L, Karlsson T, Herlitz J. Has an intensified treatment in the ambulance of patients with acute severe left heart failure improved the outcome? *Eur J Emerg Med* 2000;7:15-24.
 98. Kosowsky JM, Stephanides SL, Branson RD, Sayre MR. Prehospital use of continuous positive airway pressure (CPAP) for presumed pulmonary edema: a preliminary case series. *Prehosp Emerg Care* 2001;5:190-6.
 99. Kallio T, Kuisma M, Alaspaa A, Rosenberg PH. The use of prehospital continuous positive airway pressure treatment in presumed acute severe pulmonary edema. *Prehosp Emerg Care* 2003;7:209-13.
 100. Hubble MW, Richards ME, Jarvis R, et al. Effectiveness of prehospital continuous positive airway pressure in the management of acute pulmonary edema. *Prehosp Emerg Care* 2006;10:430-9.
 101. Foti G, Sangalli F, Berra L, et al. Is helmet CPAP first line pre-hospital treatment of presumed severe acute pulmonary edema? *Intensive Care Med* 2009;35:656-62.
 102. Moritz F, Benichou J, Vanheste M, et al. Boussignac continuous positive airway pressure device in the emergency care of acute cardiogenic pulmonary edema: a randomized pilot study. *Eur J Emerg Med* 2003;10:204-8.
 103. Plaisance P, Pirracchio R, Berton C, et al. A randomized study of out-of-hospital continuous positive airway pressure for acute cardiogenic pulmonary oedema: physiological and clinical effects. *Eur Heart J* 2007;28:2895-901.
 104. Ducros L, Logeart D, Vicaut E, et al. CPAP for acute cardiogenic pulmonary oedema from out-of-hospital to cardiac intensive care unit: a randomised multicentre study. *Intensive Care Med* 2011;37:1501-9.
 105. Thompson J, Petrie DA, Ackroyd-Stolarz, et al. Out-of-Hospital Continuous Positive Airway Pressure Ventilation Versus Usual Care in Acute Respiratory Failure: A Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med* 2008;52:232-41.
 106. Garuti G, Bandiera G, Cattaruzza MS, et al. Out-of-hospital helmet CPAP in acute respiratory failure reduces mortality: a study led by nurses. *Monaldi Arch Chest Dis* 2010;73:145-51.
 107. Dieperink W, Weelink EE, van der Horst IC, et al. Treatment of presumed acute cardiogenic pulmonary oedema in an ambulance system by nurses using Boussignac continuous positive airway pressure. *Emerg Med J* 2009;26:141-4.
 108. Frontin P, Bounes V, Houzé-Cerfon CH, et al. Continuous positive airway pressure for cardiogenic pulmonary edema: a randomized study. *Am J Emerg Med* 2011;29:775-81.
 109. Williams B, Boyle M, Robertson N, Giddings C. When pressure is positive: a literature review of the prehospital use of continuous positive airway pressure. *Prehosp Disaster Med* 2013;28:52-60.
 110. Williams TA, Finn J, Perkins GD, Jacobs IG. Prehospital continuous positive airway pressure for acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Prehosp Emerg Care*. 2013;17:261-73.
 111. Mal S, McLeod S, Iansavichene A, et al. Effect of out-of-hospital noninvasive positive-pressure support ventilation in adult patients with severe respiratory distress: A systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2014;63:600-7.
 112. Bakke SA, Botker MT, Riddervold IS, et al. Continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation in prehospital treatment of patients with acute respiratory failure: A systematic review of controlled studies. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2014;22:69.
 113. Lari F, Giostra F, Bragagni G, Di Battista N. Continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. application in a general medical ward. *Recenti Prog Med* 2011;102:114-9.
 114. Spijker EE, de Bont M, Bax M, Sandel M. Practical use, effects and complications of prehospital treatment of acute cardiogenic pulmonary edema using the Boussignac CPAP system. *Int J Emerg Med* 2013;6:8.
 115. Wong DT, Tam AD, Van Zundert TC. The usage of the Boussignac continuous positive airway pressure system in acute respiratory failure. *Minerva Anesthesiol* 2013;79:564-70.
 116. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. *JAMA* 2002;6:287:628-40.
 117. Masip J, Páez J, Merino M, et al. Risk factors for intubation as a guide for noninvasive ventilation in patients with severe acute cardiogenic pulmonary edema. *Intensive Care Med* 2003;29:1921-8.
 118. Cosentini R, Aliberti S, Bignamini A, et al. Mortality in acute cardiogenic pulmonary edema treated with continuous positive airway pressure. *Intensive Care Med* 2009;35:299-305.
 119. Ambrosio G, Di Lenarda A, Fedele F, et al. Terapia con inotropi nello scompenso cardiaco acuto: rivisitazione critica delle evidenze scientifiche e cliniche per levosimendan nel contesto del trattamento tradizionale. *G Ital Cardiol* 2009;10:422-33.

120. Wiesen J, Ornstein M, Tonelli AR, et al. Mechanical Ventilation With PEEP in Patients With Cardiogenic Shock. State of the Evidence. *Heart* 2013;99:1812-17.
121. Appendini L, Conti G, Ranieri MV. Gestione ventilatoria del paziente con BPCO. In: Antonelli M, et al. *Ventilazione meccanica invasiva e non invasiva: dalla fisiopatologia alla clinica*, ed. Milano: Elsevier; 2012. pp 169-88.
122. Aliberti S, Piffer F, Brambilla AM, et al. Acidemia does not affect outcomes of patients with acute cardiogenic pulmonary edema treated with continuous positive airway pressure. *Critical Care* 2010;14:R196.
123. Lazzeri C, Gensini GF, Picariello C, et al. Acidemia in severe acute cardiogenic pulmonary edema treated with noninvasive pressure support ventilation: a single-center experience. *J Cardiovasc Med* 2014 Jul 10. [Epub ahead of print].
124. Hammond MD, Bauer KA, Sharp JT, Rocha RD. Respiratory muscle strength in congestive heart failure. *Chest* 1990;98:1091-4.
125. Nishimura Y, Maeda H, Tanaka K, et al. Respiratory muscle strength and hemodynamics in chronic heart failure. *Chest* 1994;105:355-9.
126. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax* 2001;56:708-12.
127. Schlosshan D, Elliott M. Prognostic indicators in patients presenting with acute cardiogenic pulmonary edema treated with CPAP: it's not the acid that matters, it's back to basics. *Critical Care* 2010;14:1009-10.
128. Esquinas AM, Ferrari G, Bellone A. Noninvasive ventilation in patients with acute cardiogenic pulmonary edema with acute coronary syndrome: is the debate still? *Jpn Circ J* 2013;77:1919.
129. Yamamoto T, Takeda S. Noninvasive ventilation in patients with acute cardiogenic pulmonary edema with acute coronary syndrome: is the debate still? – reply. *Jpn Circ J* 2013;77:1920.
130. Ferrari G, Olliveri F, De Filippi G, et al. Noninvasive positive airway pressure and risk of myocardial infarction in acute cardiogenic pulmonary edema: continuous positive airway pressure vs noninvasive positive pressure ventilation. *Chest* 2007;132:1804-9.
131. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 93 - Acute coronary syndromes. A national clinical guideline Updated February 2013. Section 8.1. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/93/index.html>
132. Yamamoto T, Takeda S, Sato N, et al. Noninvasive ventilation in pulmonary edema complicating acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 2012;76:2586-91.
133. Pinsky MR. Cardiovascular issues in respiratory care. *Chest* 2005;128:592S-7S.
134. Rucci G, Casale T, Nava S. First use of non-invasive ventilation during urgent coronary stenting in acute myocardial infarction complicated by pulmonary edema. *Intensive Care Med* 2013;39:1166-7.
135. Antonelli M, Conti G, Bello G. New niches for NIV: ahead with caution! *Intensive Care Med* 2013;39:1325-7.
136. Brochard L, Lefebvre JC, Cordioli RL, et al. Noninvasive ventilation for patients with hypoxemic acute respiratory failure. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35:492-500.
137. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet* 2009;374:250-9.

Riacutizzazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva

Micaela La Regina, Francesco Orlandini

SC Medicina Interna, Presidio Ospedaliero Unico del Levante Ligure, ASL 5 Liguria, La Spezia, Italia

Introduzione

L'utilizzo della NIV nei pazienti con BPCO riacutizzata si basa, su evidenze di grado A, quali meta-analisi di studi con elevata omogeneità e trials clinici randomizzati e controllati con stretti intervalli di confidenza.^{1,2}

Inizialmente utilizzata esclusivamente nelle unità di terapia intensiva, per ragioni di razionalizzazione dei posti letto, ma anche precocità d'intervento e di appropriatezza (pazienti candidabili a NIV ma non a terapia intensiva), si è diffusa al di fuori di esse, approdando nei reparti di pneumologia, medicina interna, geriatria, pronto soccorso e medicina d'urgenza. I più recenti standard ospedalieri pongono la medicina interna come disciplina costante in tutti le tipologie di ospedale. Pertanto, la NIV non può non rappresentare una metodica familiare all'internista del III millennio.

Scopo del presente lavoro è di passare in rassegna il razionale ed i risultati dell'applicazione della NIV nei pazienti con BPCO riacutizzata, ricoverati al di fuori della terapia intensiva e prevalentemente nei reparti di medicina interna, nonché fornire un *unvademecum* per i principianti.

Flow limitation, PEEP intrinseca, fatica muscolare nel paziente con BPCO

Il paziente con BPCO presenta, di base, un aumento del lavoro respiratorio, sia in inspirazione che in espirazione, in quanto c'è un aumento delle resistenze al flusso aereo, a causa di: i) riduzione funzionale del lume bronchiale per broncocostrizione; ii) riduzione anatomi-

ca del lume bronchiale ad opera dell'infiltrato infiammatorio e della fibrosi; iii) ipersecrezione mucosa; iv) distruzione fibre elastiche.

Questo aumento delle resistenze al flusso aereo, ancor più evidente durante gli episodi di riacutizzazione, determina un aumento diretto e uno indiretto del lavoro respiratorio in inspirazione.

L'aumento indiretto è dovuto al fenomeno della cosiddetta *flow limitation*. Essa ha origine dall'incremento della costante di tempo per lo svuotamento degli alveoli, ostacolato dall'aumento delle resistenze come sopra esplicitato. Il tempo disponibile non è infatti sufficiente per un completo svuotamento degli alveoli e l'espirazione cessa prima che gli alveoli siano completamente svuotati. Ciò comporta un incremento del volume di fine espirazione che prende appunto il nome di iperinsufflazione dinamica. L'incapacità di espellere un volume corrente adeguato, determina, a sua volta, aumento della capacità funzionale residua e sviluppo della cosiddetta PEEPi, *pressione positiva intrinseca di fine espirazione*. A causa di ciò, il paziente con BPCO riacutizzata, alla fine dell'espirazione, non ritorna in equilibrio con l'ambiente esterno, con la pressione barometrica, ma presenta all'interno degli alveoli una pressione positiva di alcuni centimetri di H₂O, esercitata dall'aria intrappolata e inizia l'inspirazione successiva in una parte più *alta* della curva pressione/volume del sistema toraco-polmonare ove la compliance del sistema è diminuita. Questo comporta che la successiva inspirazione sia gravata da una quota maggiore di lavoro respiratorio, necessaria per contrastare la pressione positiva di fine espirazione (PEEPi), data dall'aria intrappolata. Solo vincendo questa pressione, l'aria riesce a entrare nelle vie aeree, per gradiente, dall'ambiente esterno.

Inoltre, se nel soggetto sano, l'espirazione è un fenomeno *passivo* che si compie cioè senza consumo di energia, essendo assicurata dal ritorno elastico del sistema torace-polmoni *caricato* come una molla durante la precedente inspirazione, nel soggetto con riacutizzazione di BPCO, l'aumento delle resistenze al flusso nelle vie aeree (ma anche il diminuito ritorno elastico dovuto alla perdita di fibre elastiche) fa sì che sia necessario un lavoro *attivo* dei muscoli espiratori per assicurare l'espulsione del volume corrente (Figura 1).

Infine dobbiamo considerare la diminuzione del-

Corrispondente: Micaela La Regina, SC Medicina Interna, Presidio Ospedaliero Unico del Levante Ligure, ASL 5 Liguria, La Spezia, Italia.
E-mail: micaela.laregina@asl5.liguria.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright M. La Regina e F. Orlandini, 2015
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:443-450

l'efficacia degli scambi gassosi nei pazienti con BPCO che determina un aumento della ventilazione a riposo e durante sforzo e quindi contribuisce ad incrementare il lavoro respiratorio. Alterazioni del rapporto ventilazione/perfusione, dovute all'ostruzione, determinano aumento dello spazio morto alveolare che determina, a sua volta, aumento della ventilazione totale per mantenere l'eucapnia. Regioni relativamente ipoventilate causano ipossia alveolare e ipossiemia. La combinazione di questi effetti aumenta il drive respiratorio e il paziente avverte fame d'aria se la ventilazione non può essere incrementata.

Man mano che la malattia progredisce o nelle sue fasi di riacutizzazione, in una sola parola quando la fatica muscolare aumenta oltre le capacità di compenso del sistema torace-polmoni, all'ipossia si associa l'ipercapnia e l'insufficienza respiratoria diventa globale.

Effetti della NIV sul lavoro respiratorio

La ventilazione meccanica non invasiva funziona riducendo queste quote di lavoro respiratorio aggiuntivo, ulteriormente aumentate durante la riacutizzazione.

Nella modalità *bi-level* o doppio livello di pressione, una PEEP esterna (PEEPe o EPAP) controbilancia la PEEPi del paziente, così che per iniziare l'inspirazione, è necessario far diminuire la pressione all'interno delle vie aeree soltanto sino ai valori di PEEPe forniti e dall'ambiente esterno l'aria potrà entrare più facilmente nelle vie aeree (come se il paziente si trovasse a respirare a un'altra atmosfera, con pressione più elevata). Dal momento che generalmente i valori di PEEPi in questi pazienti non sono inferiori a 7-8 cm H₂O, si consiglia di impostare la PEEPe a non più di 5 cm H₂O, in quanto valori superiori accrescerebbero l'ostacolo all'espiazione peggiorando l'intrappolamento di aria.³

Ma la PEEPe presenta anche altri effetti benefici nei pazienti con riacutizzazione di BPCO, quali ad esempio il mantenimento della pervietà delle piccole vie aeree in fase espiratoria, con conseguente riduzione dell'intrappolamento di aria e migliore clearance della CO₂. Applicando una PEEPe, si ha un aumento della pressione all'interno delle vie aeree durante l'inspirazione e lo spostamento del *punto di egual pressione* - punto in cui la pressione intrapleurica che spinge dalle vie respiratorie verso l'esterno e la pressione all'interno delle vie aeree si equival-

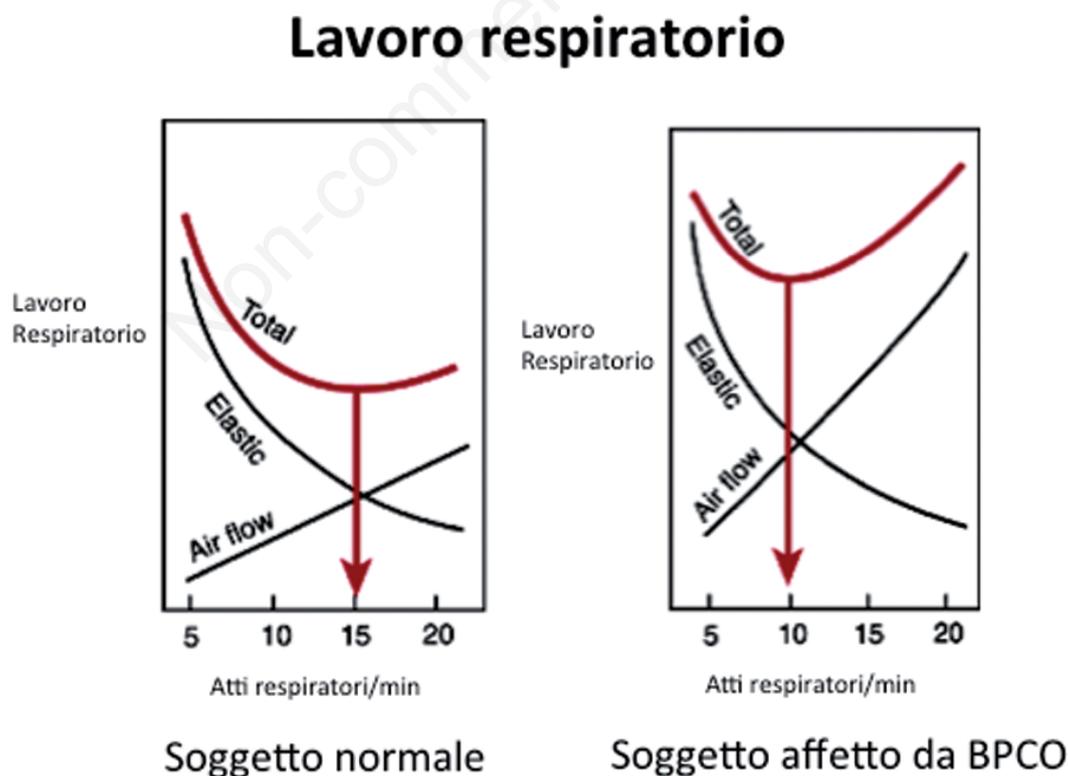


Figura 1. Schematizzazione del lavoro respiratorio nel soggetto sano e nel paziente con BPCO. Il lavoro respiratorio nel paziente con BPCO risulta aumentato a causa dell'ostruzione di flusso (inspiratorio ed espiratorio) e alla riduzione della componente elastica del parenchima polmonare.

gono - dai bronchioli terminali che facilmente collasserebbero, alla trachea e ai grossi bronchi che, in virtù della loro struttura cartilaginea non collassano. Non è stato ancora definito con certezza se questo effetto, sperimentalmente dimostrato, sia realmente decisivo nel ridurre quella quota di lavoro espiratorio dovuto alle aumentate resistenze aeree al flusso, ma le basi fisiopatologiche lo supportano.

I ventilatori meccanici non invasivi a doppio livello di pressione prevedono l'applicazione anche di una pressione inspiratoria positiva o IPAP. La differenza tra IPAP e PEEP, la cosiddetta pressione di supporto o PSV agisce contrastando le resistenze aeree al flusso in fase inspiratoria, promovendo direttamente un aumento del volume corrente e migliorando, di fatto, la ventilazione alveolare.

Quanto agli effetti della CPAP nella riacutizzazione di BPCO, c'è da dire che, basandosi sull'applicazione di una sola pressione costante durante tutto il ciclo respiratorio, è possibile ipotizzare un suo razionale di utilizzo nelle fasi precoci delle riacutizzazioni di BPCO, avendo cura di usare una bassa frazione di O₂ inspirato - FiO₂ e una bassa pressione, ma solo in ambienti dove l'inizio di una NIMV a doppio livello di pressione non sia tecnicamente possibile in tempi rapidi, con somministrazione in linea di broncodilatatori per aerosol, stretto monitoraggio clinico ed emogasanalitico, personale adeguatamente addestrato e possibilità di passare, successivamente, a ventilazioni a doppio livello di pressione.³

Alla luce di quanto detto sopra, la NIV a doppio livello di pressione, rappresenta la modalità ventilatoria di scelta in pazienti con BPCO riacutizzata e non rispondenti ai criteri dell'intubazione oro-tracheale, in associazione alla terapia medica standard massimale.

Evidenze sull'efficacia della NIV nella BPCO riacutizzata

Allo stato attuale, le evidenze relative all'efficacia della NIV, intesa come ventilazione non invasiva a doppio livello di pressione, nella BPCO riacutizzata sono rappresentate da trials randomizzati e controllati,⁴⁻⁹ review e metanalisi di questi studi.¹⁰⁻¹⁵

Di fatto gli studi randomizzati e controllati hanno coinvolto un numero relativamente piccolo di pazienti (<1000 in totale), ma tutti hanno dimostrato tali consistenti benefici, in termini di miglioramento degli scambi gassosi e dei sintomi rispetto all'ossigenoterapia tradizionale,⁴⁻¹⁵ che la NIV viene raccomandata come terapia di prima linea nella gestione dei pazienti con BPCO e insufficienza respiratoria ipercapnica.¹⁶⁻¹⁸ Anche le revisioni sistematiche e le

metanalisi¹⁰⁻¹⁵ sono risultate concordi nel dimostrare che la NIV riduce la necessità di intubazione, la mortalità, le complicanze intraospedaliere (es. polmoniti) e la durata della degenza nei pazienti con BPCO. Tuttavia, l'ampiezza di tale beneficio differisce dall'una all'altra, date alcune discordanze per quanto riguarda gli studi inclusi. La revisione più ampia ha concluso che la NIV riduce il tasso di intubazione del 28% [95% intervallo di confidenza (IC), 15-40%], la mortalità intraospedaliere del 10% (95% IC, 5-15%), e la degenza media di 4,57 giorni (95% IC, 2,3-6,38).¹²

I benefici risultano molto più evidenti nei pazienti con riacutizzazioni di BPCO più severe; in questo gruppo la NIV riduce il tasso di intubazione del 34% (95% IC 22-46%), la mortalità del 12% (95% IC 6-18%) e la durata della degenza di 5,59 giorni (95% IC, 3,66-7,52). Studi con pazienti meno compromessi non hanno dimostrato alcuno di questi benefici. Un'altra revisione ha dimostrato sensibili miglioramenti dell'acidosi respiratoria e della tachipnea dopo un'ora di NIV, insieme ad una riduzione delle complicanze legate all'intubazione.¹¹

Gli studi sono stati condotti sia in ambienti *intensivi* sia in reparti medici, prevedevano l'esclusione a priori dei pazienti da sottoporre immediatamente a intubazione oro-tracheale (con chiara indicazione dei criteri standardizzati da seguire per l'intubazione oro-tracheale) e confrontavano la NIV a doppio livello di pressione associata a terapia medica standard vs sola terapia medica standard.³

Gli studi eseguiti nei reparti non intensivi^{4,8,9,19-22} sono stati condotti, nei primi anni, in reparti pneumologici e successivamente anche in reparti medici non pneumologici. Rispetto agli studi condotti in ambiente intensivo, quelli condotti in degenza ordinaria hanno incluso chiaramente pazienti meno gravi (pH compreso tra 7,25 e 7,35), ma hanno prodotto risultati simili. Le perplessità sollevate inizialmente circa la mancanza, in tali sedi, di un monitoraggio adeguato (più pazienti per infermiere nelle degenze ordinarie) sono state superate dall'osservazione che il paziente con insufficienza respiratoria ricoverato in degenza ordinaria, si trova in una fase più precoce di malattia e pertanto necessità di un monitoraggio meno intensivo e che quanto più precoce è l'applicazione della NIV, tanto migliori sono gli outcomes in termini di riduzione di intubazioni oro-tracheali e mortalità.¹¹ L'ampio studio randomizzato e controllato di Plant *et al.*⁸ ha, di fatto, dimostrato che l'uso precoce della NIV in pazienti con BPCO riacutizzata e acidosi respiratoria lieve e moderata nelle degenze ordinarie determina un più rapido miglioramento dei parametri fisiologici e una riduzione della necessità di ventilazione meccanica e della mortalità intraospedaliere. Più recen-

temente anche Olivieri *et al.*²³ ha dimostrato che la NIV nelle degenze ordinarie mediche è fattibile e sicura. Non di meno, uno studio danese²⁴ ha descritto, a 18 mesi, tassi di ri-ricovero e sopravvivenza simili in pazienti trattati con ventilazione non invasiva per BPCO riacutizzata in reparti pneumologici specialistici e in reparti di medicina interna e una survey internazionale ha riportato che l'uso della NIV nei reparti di medicina interna è efficace, comune e in aumento.²⁵

Tutto ciò supporta con dati oggettivi l'affermazione di Elliott *et al.*: *Staff training and experience is more important than location.*

Sebbene il pH sia, di gran lunga, il fattore più importante per decidere se iniziare un trattamento con NIV, dovrebbero essere considerati anche altri fattori clinici, come la tachipnea, la severità della dispnea e l'uso di muscoli respiratori accessori.²⁶

Il tasso di fallimento della NIV con conseguente intubazione orotracheale è basso nei pazienti con BPCO riacutizzata, ma nei pazienti critici può raggiungere il 60% (dal 5% al 60%).^{27,28} Gli outcomes a breve termine di questi pazienti sono incerti. Sebbene alcuni autori non abbiano trovato differenze in termini di mortalità fra i pazienti nei quali la NIV ha fallito e quelli che sono stati sottoposti direttamente ad intubazione orotracheale e ventilazione meccanica invasiva,²⁹ un registro di pazienti con BPCO riacutizzata trattati con NIV negli Stati Uniti dal 1998 al 2008³⁰ ha mostrato una mortalità crescente fra i pazienti nei quali la NIV ha fallito. Conoscere la probabilità di fallimento della NIV può aiutare a compiere la scelta giusta fra NIV e intubazione orotracheale precoce. A tale scopo, utilizzando tutti i maggiori indicatori clinici prognostici misurabili, derivati da una popolazione di 1033 pazienti ricoverati in terapia intensiva, pneumologia, medicina interna, sono state disegnate due carte del rischio da utilizzare all'ingresso e dopo 2 ore di NIV. *Glasgow coma scale* <11, *APACHE II* score superiore o uguale a 29, frequenza respiratoria superiore o uguale a 30 atti al minuto e pH all'ingresso inferiore a 7,25 predicono un rischio di fallimento superiore al 70%. Un pH <7,25 a 2 ore aumenta questo rischio (>90%). Tali carte sono state validate su un gruppo indipendente di 145 pazienti consecutivi con BPCO, trattati con NIV per un'insufficienza respiratoria acuta. La sensibilità e specificità delle carte, sono state del 33% e 96,7% all'ingresso e del 52,9% e 94,1% dopo due ore di NIV.³¹

I pazienti con BPCO che sopravvivono ad un primo episodio di riacutizzazione che ha necessitato l'impiego della NIV, sono ad alto rischio di ri-ricovero e nuovi trattamenti con NIV.³² In una recente analisi retrospettiva di 100 pazienti con acidosi respiratoria trattati con NIV, Chung *et al.*³³ ha descritto

una sopravvivenza mediana di 2,08 anni con un tasso di sopravvivenza media a 2 e 5 anni del 52% e 26% rispettivamente, significativamente maggiore rispetto ad alcuni studi degli anni '90³⁴ e più vicina a quella descritta di recente da Titlestad *et al.*³⁵ I soli forti predittori di mortalità a 5 anni sono risultati l'età, il body mass index e l'uso domiciliare di ossigeno. Sorprendentemente il grado di alterazioni fisiologiche acute all'inizio della NIV non è risultato essere un predittore di sopravvivenza a lungo termine.³⁶

I pazienti gravemente ipercapnici con acidosi respiratoria severa e letargia o coma ipercapnico franco sono stati spesso esclusi dagli studi nel timore della progressione dell'insufficienza respiratoria e dell'incapacità di collaborare con il ventilatore come risultato della carbonarosi. In alcuni centri, pazienti con pH iniziale <7,25 e *Glasgow coma scale* inferiore a 11 avevano tassi di fallimento della NIV del 70% o più.³¹

Alcuni invece hanno riportato successi in pazienti con *Glasgow coma score* <8 e un pH medio di 7,13±0,06, con l'80% dei 95 pazienti arruolati che hanno risposto al trattamento NIV.³⁷ Altri hanno avuto successi minori in pazienti con *Kelly score* pari a 4 o più, definiti stuporosi, capaci di eseguire comandi solo saltuariamente e con un pH medio di 7,22 (tasso di successo del 55% in un gruppo di 20 pazienti).³⁸

Tuttavia, in tutte le *case series*, un miglioramento clinico e laboratoristico dopo 1-2 h di trattamento è risultato essere un fattore predittivo di successo. L'esperienza e la competenza locali giocano un ruolo significativo nel determinare il successo della NIV nei pazienti con BPCO. Pazienti non collaborativi e con un pH di 7,20 devono essere valutati attentamente perché sono ad alto rischio di fallimento della NIV e potrebbero beneficiarsi di una intubazione precoce (se è un'opzione percorribile), soprattutto se essi non rispondono ad un breve tentativo di NIV.

Un altro, non trascurabile beneficio della ventilazione non invasiva è la riduzione delle complicanze della ventilazione invasiva, in particolare delle infezioni nosocomiali. Uno studio caso-controllo suggerisce una riduzione delle polmoniti nosocomiali dal 22% all'8% con riduzione della degenza in terapia intensiva e minore mortalità (dal 26% al 4%) in quelli trattati con NIV rispetto a quelli sottoposti ad intubazione orotracheale.^{37,39}

Evidenze sull'efficacia della CPAP nella BPCO riacutizzata

Non vi sono in letteratura studi randomizzati e controllati che supportino l'uso della CPAP nella riacutizzazione di BPCO, ma esistono alcuni lavori che riportano un beneficio in termini di riduzione della PaCO₂, del pH, della frequenza respiratoria e aumento della PaO₂.^{40,41}

Le indicazioni derivanti dalle linee guida

Diverse linee guida internazionali raccomandano di utilizzare la ventilazione non invasiva a doppio livello di pressione nei pazienti con BPCO riacutizzata.

L'*International Consensus Conference in Intensive Care Medicine*, tenutasi a Parigi nell'aprile del 2000, con la partecipazione della *Critical Care Assembly of the American Thoracic Society* (ATS), della *European Respiratory Society* (ERS), della *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), e della *Société de Réanimation de Langue Française* (SRLF) per prima raccomanda:¹⁶ i pazienti ospedalizzati per riacutizzazione di BPCO con rapido deterioramento clinico dovrebbero essere considerati per la NIV, per prevenire ulteriore aggravamento degli scambi respiratori e del lavoro respiratorio e la necessità di intubazione orotracheale.

Quattro anni più tardi, sempre l'*American Thoracic Society* e la *European Respiratory Society* pubblicano gli *Standards for the diagnosis and management of COPD* in cui si dice:⁴² i) la NIV dovrebbe essere presa in considerazione quando, nonostante la terapia medica ottimale e l'ossigenoterapia, vi sono acidosi respiratoria ($\text{pH} < 7,35$) e ipercapnia (PaCO_2 45-60) e la frequenza respiratoria è > 24 atti/min; ii) se il pH è $< 7,35$, la NIV dovrebbe essere applicata in un ambiente subintensivo o in *high dependency units*; iii) se il pH è $< 7,25$, in terapia intensiva con la possibilità di accedere immediatamente all'intubazione orotracheale, se necessario.

Le linee guida della *British Thoracic Society* del 2008¹⁸ raccomandano di: i) considerare la NIV in tutti i pazienti con BPCO e acidosi respiratoria persistente dopo massimo un'ora di terapia medica standard [grado A]; ii) considerare la NIV anche nei pazienti con $\text{pH} < 7,26$, ma trattandoli in terapia intensiva o *high-dependency units*, essendo a più alto rischio di fallimento [grado A].

Qualche anno più tardi, le linee guida del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) nel 2004 e 2010⁴³ affermano: i) la NIV dovrebbe essere usata come trattamento di scelta durante le riacutizzazioni per l'insufficienza respiratoria ipercapnica persistente nonostante la terapia medica ottimale; ii) la NIV dovrebbe essere applicata in un ambiente dedicato con staff formato ed esperto e consapevole dei limiti della metodica; iii) quando i pazienti iniziano un trattamento con NIV dovrebbe essere stilato un chiaro programma che includa cosa fare in caso di peggioramento e le limitazioni terapeutiche, se presenti.

Da ultimo, le linee guida della *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD),⁴⁴ aggiornate nel 2013 indicano i seguenti come criteri per l'applicazione della NIV nella BPCO riacutizzata (almeno uno delle seguenti condizioni): i) acidosi respiratoria

con pH inferiore o uguale a 7,35 e $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg; ii) dispnea severa con segni clinici suggestivi di esaurimento muscolare, aumentato lavoro respiratorio o entrambi, come ad esempio uso dei muscoli espiratori accessori, movimento paradossale dell'addome, retrazione degli spazi intercostali.

Indicazioni pratiche per l'uso della NIV nella BPCO riacutizzata

Di seguito, presentiamo una semplice e facilmente fruibile check-list per l'applicazione, il monitoraggio e la sospensione della NIV a doppio livello di pressione nel paziente con BPCO riacutizzata. È stata elaborata alla luce delle raccomandazioni delle linee guida di settore, in particolare delle linee guida della *British Thoracic Society* che non si limita solo alle indicazioni, ma dettaglia anche molti altri aspetti pratici.¹⁸

Scenario

Paziente con riacutizzazione di BPCO e insufficienza respiratoria ipercapnica, persistente dopo un trial di terapia medica con ossigeno FiO_2 tale da mantenere SpO_2 88-92%, prednisolone 30 mg ev, ipratropio bromuro nebulizzato 500 mcg, salbutamolo nebulizzato 2,5-5 mg, antibiotico se necessario:

- Valutare se il paziente è candidabile a intubazione orotracheale (IOT) e ventilazione meccanica (VM);
- Se paziente non candidabile per gravità o per età e/o comorbidità a IOT+VM, procedere con trattamento NIV a doppio livello di pressione [BTS guidelines 2008, grado A];
- Verificare controindicazioni alla NIV (in particolare verificare che non ci sia pneumotorace alla radiografia del torace);
- Se non controindicazioni assolute, spiegare al paziente cosa si intende fare e posizionarlo in posizione seduta (45°);
- Scegliere l'interfaccia e assemblare correttamente il ventilatore e il circuito;
- Accendere il ventilatore e azzerare gli allarmi durante la fase di settaggio;
- Impostare i parametri: IPAP 10-12 cmH_2O e EPAP 4-5 cmH_2O (corrispondenti a una *pressure support* di 6-8) [BTS guidelines 2008, grado A]; *rise time* (tempo di salita della IPAP: rapidità con cui viene erogata la IPAP; più è veloce, più è indicata nei BPCO);
- Collegare l'ossigeno al ventilatore con apposito filtro o direttamente sull'interfaccia;
- Poggiare la maschera delicatamente sul volto del paziente, aumentando progressivamente la pressione fino alla scomparsa delle perdite aeree, quindi fissa i nicali e rassicurare il paziente;

- Aumentare la FiO_2 fino a che SpO_2 90-92% stabilmente [BTS guidelines 2008, grado C];
- Verificare che il volume corrente (V_t) sia pari a 6-8 mL/kg di peso corporeo ideale. In caso contrario, aumentare le pressioni di 2 cmH_2O (max 5 cmH_2O) ogni 10 min, fino ad ottenere una risposta terapeutica o evitare disagio al paziente (IPAP max di 20 cmH_2O e EPAP max di 4-5 cmH_2O) [BTS guidelines 2008, grado A];
- Impostare il trigger inspiratorio (più è basso, minore è lo sforzo che il paziente deve compiere per attivare il ventilatore, se però è troppo basso, si può attivare impropriamente, per esempio a causa di una perdita);
- Impostare il trigger espiratorio (indica a che punto inizia la fase espiratoria; nel paziente con BPCO va impostato in modo da favorire una espirazione sufficientemente prolungata (per esempio al 40-50% del picco di flusso inspiratorio, impostare 4-5);
- Osservare il paziente: se frequenti sforzi inspiratori inefficaci (mancata attivazione del ventilatore): aumentare la sensibilità del trigger inspiratorio, oppure aumentare il livello di EPAP oppure scegliere un'altra modalità ventilatoria;
- Osservare il paziente: se il V_t è congruo, non ci sono perdite aeree e la SpO_2 è a livelli ottimali, settare gli allarmi e impostare i parametri della ventilazione di apnea;
- Predisporre il monitoraggio, se possibile con monitor multiparametrico, altrimenti controllo continuo della SpO_2 e della traccia ECG per le prime 12 h [BTS guidelines 2008, grado B] e periodicamente di FC, FR, PA;
- Disporre controllo EGA in NIV almeno dopo 1, 4 e 12 h. [BTS guidelines 2008, grado A]. Se non soddisfacente, ritornare al 9° punto e riportare le variazioni in cartella clinica (apposito modulo);
- In caso di mancata risposta, valutare ricorso a IOT+VM prima possibile (max 4 h, BTS guidelines 2008, grado A);
- In caso di risposta, proseguire il trattamento per il maggior numero di ore possibili durante le prime 24 ore [BTS guidelines 2008, grado A];
- Proseguire, in associazione, la terapia medica massimale; praticare aerosol in linea o durante brevi sospensioni della NIV, con ossigeno a basso flusso;
- Controllare periodicamente compliance al trattamento, sincronia col ventilatore e comfort con la maschera [BTS guidelines 2008, grado C];
- Quando pH normalizzato, FR <25/min, noxa patogena in risoluzione, programmare piano di svezzamento, riducendo le ore di trattamento durante il giorno (nelle ore di sospensione del trattamento, mantenere FiO_2 che assicura SpO_2 88-92%) [BTS guidelines 2008, grado C];
- Erogare una notte in più di trattamento NIV, dopo

la sospensione completa nelle ore diurne [BTS guidelines 2008, grado C].

Conclusioni

La ventilazione non invasiva a doppio livello di pressione è raccomandata, insieme alla terapia medica massimale, come trattamento di prima scelta nelle riatteizzazioni di BPCO, in quanto ha dimostrato di ridurre significativamente mortalità, frequenza di intubazione orotracheale e complicanze correlate alla ventilazione invasiva. Il successo della metodica dimostrato inizialmente in setting intensivi è stato replicato anche al di fuori di essi, in presenza di adeguata formazione ed esperienza.

La riduzione, mediante l'applicazione di una pressione inspiratoria e di una espiratoria, del lavoro respiratorio, generato dall'ostruzione al flusso aereo tipica del paziente con BPCO, è la base fisiologica dei suoi effetti clinici.

Bibliografia

1. Nava S, Behind a mask: tricks, pitfalls, and prejudices for noninvasive ventilation. *Respir Care* 2013;58:1367-76.
2. Bhattacharyya CD, Bring BNBM Prasad, Rajput AK, Recent advances in the role of noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Armed Forces Med J India* 2011;67:187-91.
3. Lari F, Giostra F, Bragagni G, Di Battista N. La ventilazione meccanica non invasiva nell'insufficienza respiratoria acuta: stato dell'arte (I parte), Noninvasive ventilation for acute respiratory failure: state of the art (I part). *Ital J Med* 2009;3:201-11.
4. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;341:1555-7.
5. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, et al. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1799-806.
6. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817-22.
7. Celikel T, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt S. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998;114:1636-42.
8. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:1931-5.
9. Angus RM, Ahmed AA, Fenwick LJ, Peacock AJ. Comparison of the acute effects on gas exchange of nasal ventilation and doxapram in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996;51:1048-50.
10. Keenan SP, Kernerman PD, Cook DJ, et al. Effect of no-

- noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1997;25:1685-92.
11. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:185.
 12. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med* 2003;138:861-70.
 13. Caples S, Gay PC. Noninvasive positive pressure ventilation in the intensive care unit: a concise review. *Crit Care Med* 2005;33: 2651-8.
 14. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Warn D. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure: a meta-analysis update. *Crit Care Med* 2002;30:555-62.
 15. Ram FS, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004104.
 16. Evans TW. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: non-invasive positive-pressure ventilation in acute respiratory failure. Organised jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Société de Réanimation de Langue Française, and approved by the ATS Board of Directors, 2000. *Intensive Care Med*. 2001;27:166-78.
 17. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002;57:192-211.
 18. The American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Société de Réanimation de Langue Française. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:283-91.
 19. Collaborative Research Group of Noninvasive Mechanical Ventilation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Early use of non-invasive positive pressure ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a multicentre randomized controlled trial. *Chin Med J (Engl)* 2005;118:2034-40.
 20. Lari F, Pilati G, Bragagni G, Di Battista N. Use of non invasive ventilation for acute respiratory failure in general medical wards. *Eur J Int Med* 2008;19:S10-1.
 21. Fiorino S, Detotto E, Battilana M, et al. Severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: management with noninvasive ventilation on a general medicine ward. *Ital J Med* 2010;4:173-8.
 22. La Regina M, Marinaro M, Scuotri L, et al. Non-invasive ventilation in internal medicine departments: a pilot study. *Ital J Med* 2013;7:172-8.
 23. Olivieri C, Carenzo L, Vignazia GL, et al. Does noninvasive ventilation delivery in the ward provide early effective ventilation? *Respir Care* 2015;60:6-11.
 24. Zacho Priess Leere M, Møller Weinreich U. Mortality and readmission in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, treated at a specialised pulmonary ward and general wards. *Dan Med J* 2014;61:A4938.
 25. Cabrini L, Esquinas A, Pasin L, et al. An International Survey on Noninvasive Ventilation Use for Acute Respiratory Failure in General Non-Monitored Wards. *Respir Care* 2014 [Epub ahead of print].
 26. Nava S, Navalesi P, Conti G. Time of non-invasive ventilation. *Intensive Care Med* 2006;32:361-70.
 27. Squadrone E, Frigerio P, Fogliati C, et al. Non invasive vs invasive ventilation in COPD patients with severe acute respiratory failure deemed to require ventilatory assistance. *Intensive Care Med* 2004;30:1303-30.
 28. Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM. Noninvasive positive- pressure ventilation in acute respiratory failure outside clinical trials: experience at the Massachusetts General Hospital. *Crit Care Med* 2008;36:441-7.
 29. Demoule A, Girou E, Richard JC, et al. Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2006;32:1747-55.
 30. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. Outcomes of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:152-9.
 31. Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS; Italian noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) study group. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2005;25:348-55.
 32. Dwarakanath A, Elliott MW. Noninvasive ventilation in the management of acute hypercapnic respiratory failure. *Breathe* 2013;9:338-48.
 33. Chung LP, Winship P, Phung S, et al. Five-year outcome in COPD patients after their first episode of acute exacerbation treated with non-invasive ventilation. *Respirology* 2010;15:1084-91.
 34. Vitacca M, Clini E, Rubini F, et al. Non-invasive mechanical ventilation in severe chronic obstructive lung disease and acute respiratory failure: short- and long-term prognosis. *Intensive Care Med* 1996;22:94-100.
 35. Titlestad L, Lassen AT, Vestbo J. Long-term survival for COPD patients receiving noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:215-9.
 36. Diaz GG, Alcaraz AC, Talavera JC, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation to treat hypercapnic coma secondary to respiratory failure. *Chest* 2005;127:952-60.
 37. Girou E, Brun-Buisson C, Taille S, et al. Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with noninvasive ventilation in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. *JAMA* 2003;290:2985-91.
 38. Scala R, Naldi M, Archinucci I, et al. Noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute exacerbations of COPD and varying levels of consciousness. *Chest* 2005;128:1657-66.
 39. Girou E, Schortgen F, Delclaux C, et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA* 2000;284:2361-7.
 40. Lim TK. Treatment of severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with mask-applied continuous positive airway pressure. *Respirology* 1996;1: 189-93.
 41. Miro AM, Shivaram U, Hertig I. Continuous positive

- airway pressure in COPD patients in acute hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1993;103:266-8.
42. Celli BR, MacNee W, Committee Members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Respir J* 2004;23:932-46.
43. NICE Clinical Guideline 101. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update); 2010.
44. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; Updated 2013. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf

Non-commercial use only

Altre indicazioni alla ventilazione meccanica non invasiva

Filippo Pieralli, Ombretta Para, Carlo Nozzoli

Medicina Interna Alta Complessità 1, Dipartimento Emergenza Urgenza Medicina e Chirurgia, AOU Careggi, Firenze, Italia

Introduzione

Fino ad un recente passato l'intubazione oro-tracheale e la ventilazione meccanica invasiva hanno rappresentato la modalità preferita per la gestione dell'insufficienza respiratoria acuta. Il recente incremento nell'uso della ventilazione non invasiva (NIV) nelle fasi acute di malattia è stato mosso dal desiderio di ridurre le complicanze della ventilazione meccanica invasiva e di migliorare l'utilizzo delle risorse. Le condizioni cliniche in cui l'utilizzo della NIV è sostenuto da multipli trials randomizzati e controllati e da meta-analisi (livello A di evidenza) sono rappresentate dall'insufficienza respiratoria acuta nella BPCO riacutizzata, nell'edema polmonare acuto cardiogeno e nei pazienti immunocompromessi.

In aggiunta alle condizioni cliniche appena descritte ne esistono altre che possono giovare di un trattamento ventilatorio non invasivo, sostenute da un livello B di evidenza, cioè un singolo RCT oppure da soggetti storici di controllo o da trials con risultati conflittuali. Esse sono rappresentate dall'asma, dalle polmoniti acquisite in comunità nei pazienti con BPCO, dall'insufficienza respiratoria post-operatoria, dalla facilitazione dello svezzamento dalla ventilazione invasiva nei pazienti con BPCO. In questi pazienti, in presenza di una potenziale reversibilità dei fattori precipitanti, la letteratura disponibile indica la NIV come possibile strategia terapeutica in grado di costituire un importante supporto durante l'intervallo critico nel corso del quale possono agire gli altri trattamenti (ad es. steroidi, broncodilatatori, diuretici).

Nelle condizioni con livello C di evidenza (pochi case-series, case reports, o mancata dimostrazione di

beneficio in studi controllati), quali ad esempio la fibrosi cistica, le polmoniti acquisite in comunità nei pazienti senza BPCO, l'ostruzione delle alte vie aeree, l'*acute respiratory distress syndrome* (ARDS), i traumi, la NIV può essere applicata ma sotto stretto monitoraggio in ambiente protetto e la pianificazione di una strategia alternativa che preveda l'intubazione e la ventilazione invasiva in caso di fallimento.

Una particolare categoria di pazienti nei quali la NIV ha mostrato prove di efficacia è rappresentata dai pazienti *do not resuscitate* (DNR) o *do not intubate* (DNI). Nei pazienti con insufficienza respiratoria che abbiano espresso rifiuto alla rianimazione cardiopolmonare o alla intubazione la NIV è risultata in grado di offrire dei vantaggi in termini di sopravvivenza e di qualità della vita.¹⁻⁴ Il supporto ventilatorio non invasivo dovrebbe pertanto essere istituito in pazienti che rifiutano l'intubazione, quando vi sia qualche prospettiva di risoluzione dello stato di acuzie ed informando i pazienti che la NIV viene utilizzata a tutti gli effetti come supporto vitale, ancorché non invasivo. Un problema infine di grande attualità è l'utilizzo della NIV nei contesti legati agli stati terminali. In queste circostanze la NIV può ridurre la dispnea, mantenere l'autonomia, compatibilmente con lo stato del paziente, e preservare la capacità di comunicare. Tuttavia, è fonte di dibattito la questione etica riguardo al prolungamento del processo di morte ed all'utilizzo delle risorse.

In questo capitolo per NIV si intende la ventilazione a pressione positiva con supporto inspiratorio, la CPAP viene menzionata a parte quando le evidenze disponibili consentano di prenderla in considerazione.

Insufficienza respiratoria ipossiémica da polmonite

Il trattamento con NIV dell'insufficienza respiratoria acuta ipossiémica (IRA) dovuta a polmonite, *acute lung injury* (ALI) o ARDS è il capitolo più controverso dove molti studi, con risultati diversi e talvolta contrastanti, hanno tentato di fornire risposte definitive senza riuscirci. Nell'analizzare la letteratura relativa all'efficacia del trattamento con NIV nel paziente con insufficienza respiratoria ipossiémica da polmonite dobbiamo però fare alcune considerazioni preliminari al fine di metter nel giusto fuoco i dati di-

Corrispondente: Filippo Pieralli, Largo Brambilla 3, 50134 Firenze, Italia.
Tel.: +39.055.7946411 - Fax: +39.055.7946313.
E-mail: filpiero@tin.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright F. Pieralli et al., 2015
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:451-455

sponibili. Gli studi a disposizione sono di numerosità limitata e con popolazioni eterogenee, spesso difficilmente confrontabili. La qualità in generale degli studi disponibili non è ottimale, esistono solo pochi studi randomizzati controllati di elevata affidabilità statistica. Inoltre, il gruppo di controllo era profondamente diverso nei vari studi. Infatti, alcuni studi hanno confrontato l'utilizzo della NIV nella IRA versus la terapia convenzionale con ossigeno, mentre altri hanno messo a confronto la NIV con la ventilazione meccanica invasiva dopo intubazione endotracheale (ETI).

Per quanto riguarda gli effetti della NIV nell'insufficienza respiratoria da polmonite le osservazioni iniziali non sono state in grado di stabilirne l'efficacia ed in alcuni studi la presenza di polmonite acquisita in comunità era associata a tassi di fallimento molto elevati, fino al 66%^{5,6} hanno dimostrato, in un trial prospettico randomizzato e controllato su 56 pazienti, che la NIV era in grado di ridurre il ricorso all'ETI, riduceva la permanenza in UTI e la mortalità nei pazienti con polmonite acquisita in comunità, ma soltanto nel gruppo di pazienti affetti da BPCO. In particolare i pazienti trattati con NIV avevano una riduzione significativa della frequenza di ETI (21 vs 50% P=0,03) ed una durata minore di ricovero in UTI (1,8 vs 6 gg, P=0,04) rispetto ai controlli, sebbene la degenza ospedaliera ed il tasso di mortalità fossero simili nei due gruppi. L'analisi per sottogruppi ha mostrato che i benefici della NIV si osservavano solo nei pazienti con BPCO nei quali si riscontrava anche un tasso di mortalità significativamente minore a 60 giorni (NIV 11 vs controlli 63%, P< 0,05).⁶

Un successivo studio prospettico randomizzato e controllato in pazienti con insufficienza respiratoria acuta ipossiémica per varie cause ha dimostrato che la NIV diminuisce la necessità di intubazione e la mortalità in UTI rispetto alla sola ossigenoterapia. In questo studio l'analisi per sottogruppi ha evidenziato che i benefici correlati all'utilizzo della NIV in termini sia di riduzione della necessità di intubazione che di riduzione della mortalità in UTI, erano presenti anche nel sottogruppo di pazienti affetti da polmonite.⁷ Al contrario, in un altro studio randomizzato controllato condotto nella IRA da varie cause, nel quale la NIV era usata come alternativa alla ETI, è stato evidenziato come nel sottogruppo di pazienti con polmonite il trattamento con NIV fosse risultato fallimentare nella maggioranza dei casi.⁸ In un recente studio retrospettivo su 229 pazienti con IRA da CAP il tasso di fallimento nel gruppo di trattati con NIV risultava del 76%. Nessuna differenza nella mortalità è stata osservata fra coloro che avevano ricevuto la NIV come primo trattamento versus la ventilazione meccanica invasiva. I predittori di fallimento della NIV erano rappresentati da un più elevato APACHE II score e uso di vasopressori.⁹ Recentemente in uno studio prospet-

tico in pazienti con IRA da polmonite sono stati valutati i predittori di insuccesso della NIV. La presenza di IRA *de novo* (cioè in assenza di una precedente patologia cardiaca o polmonare), un peggioramento degli infiltrati polmonari dopo 25 ore dall'ingresso, SOFA score più elevato, più elevati valori di frequenza cardiaca, più bassi valori del rapporto di Horowitz ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) e più bassi valori di bicarbonati erano predittori indipendenti di fallimento della NIV.¹⁰

In sintesi nella IRA da polmonite la NIV può in casi selezionati offrire vantaggi nella riduzione della necessità di ETI, tuttavia il tasso di fallimento è molto elevato e quindi non è una metodica che può essere raccomandata di routine nei pazienti con polmonite grave. Un tentativo, sotto stretto monitoraggio clinico in ambiente protetto, può essere effettuato in casi selezionati ed in particolare nei pazienti che non abbiano un distress respiratorio severo e/o elevati criteri di gravità calcolati con l'APACHE o il SOFA score e che abbiano una concomitante BPCO o patologia cardiaca. Il ricorso alla ETI non deve essere ritardato in quei pazienti che non rispondono tempestivamente. Ulteriori trial randomizzati controllati di ampie dimensioni sono necessari per identificare il ruolo esatto della NIV nella IRA da polmonite per definire esattamente quali pazienti possono giovare di un primo approccio con questa metodica.

Insufficienza respiratoria ipossiémica e *acute lung injury/acute respiratory distress syndrome*

ALI e ARDS sono condizioni cliniche caratterizzate dall'esordio acuto, dalla presenza di diffusi infiltrati polmonari, assenza di una genesi cardiogena o sovraccarico di fluidi (PCWP <18 mmHg) ed una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ <300 per definire l'ALI o <200 per definire l'ARDS. Le cause di queste sindromi sono molteplici e le principali sono rappresentate dalla polmonite, dalla sepsi ad origine extrapolmonare, dal trauma, dal post-chirurgico. Recentemente i criteri di Berlino hanno ridefinito la sindrome graduando la gravità in base al rapporto di Horowitz [ARDS lieve: 201-300 mmHg ($\leq 39,9$ kPa); moderata: 101-200 mmHg ($\leq 26,6$ kPa); grave: ≤ 100 mmHg ($\leq 13,3$ kPa)] e di fatto includendo l'ALI nella ARDS lieve, tuttavia in letteratura è ancora molto frequente l'uso della dizione ALI che pertanto sarà mantenuta anche in questo paragrafo.

Studi clinici e metanalisi hanno dimostrato effetti negativi dell'uso della NIV e della CPAP nell'insufficienza respiratoria da ALI e ARDS. L'utilizzo inappropriato della ventilazione non invasiva può ritardare la ventilazione meccanica invasiva con conseguenze negative sull'outcome dei pazienti e quindi il suo utilizzo in generale non può essere raccomandato. Tuttavia, in pazienti molto selezionati in ambiente intensivo, senza altra compromissione d'organo oltre

all'insufficienza respiratoria, in buon compenso emodinamico e senza acidosi metabolica, che richiedano bassi livelli di pressione positiva di fine espirazione (PEEP) per ottenere adeguate saturazioni di ossigeno, può essere tentato un trial di NIV. Come per i pazienti con IRA da polmonite il ricorso alla ventilazione meccanica invasiva non deve essere ritardato in quei pazienti che non rispondono tempestivamente.¹¹⁻¹³

Insufficienza respiratoria ipossiémica nel paziente immunocompromesso

I pazienti immunocompromessi per varie ragioni, che vanno incontro ad insufficienza respiratoria ipossiémica per cause diverse, spesso hanno necessità di un supporto ventilatorio. In questi pazienti l'ETI è associata ad una mortalità elevata associata fondamentalmente al rischio elevato di polmoniti associate al ventilatore (VAP). Il beneficio della NIV nei pazienti immunocompromessi (trattamento immunosoppressivo per trapianto di organi solidi o midollo osseo o in trattamento chemioterapico immunosoppressivo) è stato valutato in due trial randomizzati controllati ed in alcuni studi osservazionali. Il numero totale di pazienti studiati è limitato, basti pensare che il totale dei pazienti arruolati nei due studi randomizzati è stato di 92. Nello studio di Antonelli e collaboratori sono stati arruolati 40 pazienti immunocompromessi per trapianto di organi solidi con insufficienza respiratoria, randomizzati a ricevere trattamento con NIV o ossigeno terapia standard. I pazienti trattati con NIV ottenevano una migliore ossigenazione ed una minore necessità di ricorrere all'ETI ed una minore mortalità.¹⁴ Nello studio pubblicato da Hilbert e colleghi¹⁵ sono stati arruolati 52 pazienti immunocompromessi per varie ragioni (neutropenici dopo trattamento chemioterapico o trapianto di midollo osseo, terapia immunosoppressiva per trapianto d'organo solido, terapia immunosoppressiva per patologie autoimmuni, HIV) con insufficienza respiratoria da polmonite, randomizzati a ricevere trattamento con NIV o ossigeno terapia convenzionale. I pazienti trattati con NIV ottenevano una migliore ossigenazione testimoniata da un maggiore incremento dell'indice di Horowitz, una riduzione della necessità di ETI ed una minore mortalità, particolarmente rilevante nei pazienti neutropenici ematologici. Quando i dati vengono considerati insieme, la riduzione della necessità di intubazione [rischio relativo (RR) 0,46, 95% intervallo di confidenza (IC) 0,22-0,95] ed il rischio di morte (RR 0,62, 95% IC 0,43-0,90) risultano significativamente ridotti. In definitiva le attuali evidenze supportano l'uso della NIV come approccio di prima linea nell'insufficienza respiratoria ipossiémica nel paziente immunodepresso visto l'elevatissimo tasso di mortalità per complicanze infettive associate all'ETI. I fattori associati ad un fal-

limento della NIV sono rappresentati da un inizio ritardato della procedura, da una mancanza di rapido miglioramento della frequenza respiratoria, dal deterioramento emodinamico e dalla presenza di insufficienza multiorgano. La mortalità di questi pazienti rimane comunque elevata con tassi generalmente superiori al 50-60%.

Asma

Le prove di efficacia e di evidenza del trattamento dell'insufficienza respiratoria per asma acuta grave con NIV sono modeste e di scarsa qualità. Recentemente una revisione della Cochrane collaboration ha concluso che i risultati dell'utilizzo della NIV nell'asma appaiono promettenti, ne viene sconsigliato l'uso di routine, sebbene ne venga consigliato un tentativo nei pazienti che non rispondono rapidamente alla terapia medica. Recentemente in uno studio clinico che ha arruolato 53 pazienti randomizzati al trattamento medico standard o NIV in aggiunta, nel gruppo dei ventilati vi era una riduzione del tempo di degenza anche se non vi erano differenze nel miglioramento dei parametri respiratori, della velocità di picco espiratorio (PEF), del pH, né del rapporto di Horowitz.¹⁶ In generale, dato che la mortalità negli attacchi acuti di asma è molto bassa, la valutazione della riduzione di mortalità verosimilmente non è un end-point soddisfacente per valutare l'uso della NIV in questo ambito ed altre variabili, come la riduzione del tempo di degenza, sono probabilmente più adeguate allo scopo. Ulteriori studi di maggiori dimensioni sono necessari per stabilire con certezza il ruolo esatto della NIV nel trattamento dell'asma bronchiale acuta.

Post-operatorio

La NIV può essere utilizzata nel periodo post-operatorio con il duplice obiettivo di prevenire l'insufficienza respiratoria o trattarla. Il beneficio potenziale, specialmente nel prevenire l'insufficienza respiratoria post-operatoria, dipende dal profilo di rischio del paziente e dal tipo di intervento chirurgico. In generale si può affermare che il beneficio nelle procedure chirurgiche a basso rischio (non vascolari, né cardio-toraciche) è evidenziato dal solo miglioramento dell'ossigenazione e non da vantaggi clinici rilevanti. In alcune procedure ad alto rischio, come la chirurgia cardiaca o toracica, sono invece riportati effetti favorevoli sulla riduzione del ricorso a ETI, del tempo di degenza in UTI e di degenza ospedaliera. Un ambito particolare è quello della chirurgia bariatrica dove i pazienti con obesità grave traggono vantaggio da NIV post-operatoria.^{17,18} In pazienti con IRA post-operatoria la NIV è stata utilizzata con successo in due piccoli trial condotti su pazienti che avevano effettuato chi-

rurgia addominale di durata superiore a 90 minuti e chirurgia resettiva del polmone, con vantaggi sulla riduzione del tasso di nuova intubazione e ventilazione meccanica.^{19,20}

Prevenzione e trattamento dell'insufficienza respiratoria nel paziente traumatizzato

La NIV può rivestire un duplice ruolo nel trauma polmonare: il primo è quello di prevenire l'insorgenza o l'aggravamento di una insufficienza respiratoria ed il secondo è quello del trattamento dell'insufficienza respiratoria non responsiva al trattamento con ossigenoterapia. I dati a disposizione sono riferibili principalmente all'uso della CPAP, mentre non esistono dati da trials randomizzati controllati relativi all'utilizzo della NIV. Dei due RCTs disponibili quello che valutava l'uso della CPAP come profilassi per l'insorgenza o l'aggravamento dell'IRA, è un studio datato oltre 20 anni che aveva come gruppo di controllo pazienti sottoposti a ETI e ventilazione meccanica indipendentemente dalla presenza o meno di insufficienza respiratoria. Questo disegno rende il trial molto discutibile in termini di risultati poiché questa non rappresenta sicuramente una strategia usuale e condivisa nella profilassi della IRA post-traumatica. Tuttavia, nel gruppo di pazienti trattati con CPAP si osservava una minore durata di degenza in UTI e ospedaliera in generale.²¹ Il RCT che includeva pazienti con insufficienza respiratoria post-traumatica era costituito da un piccolo numero di pazienti (n=43) e veniva riportata una mortalità più bassa nel gruppo trattato con NIV rispetto all'ETI (2/22 vs 7/21; P<0,01),²² tutto ciò determina grossi limiti metodologici allo studio ed alla sua generalizzabilità. Una recente metanalisi di dieci studi (compresi i precedenti) che includevano pazienti con trauma toracico con o senza insufficienza respiratoria, ha rilevato che la NIV era in grado di migliorare significativamente l'ossigenazione e ridurre l'ETI, la degenza in UTI e la mortalità (mortalità 3% nel gruppo NIV rispetto a 22,9% nei controlli).²³ Per la nostra esperienza clinica diretta, la CPAP o la NIV sono metodiche molto utili nel trattamento dell'insufficienza respiratoria da trauma toracico, offrono sicuri vantaggi nel reclutamento alveolare da contusione polmonare ed in generale sono molto ben tollerate.

Patologia neuromuscolare

La NIV è un presidio che ha un ruolo nel trattamento domiciliare *long term* di pazienti con patologie muscolari e della gabbia toracica (es., distrofia muscolare tipo Duchenne, distrofia miotonica, cifoscoliosi gravi) ed anche in patologie neurologiche che interessino il motoneurone quali la sclerosi laterale amiotrofica

consentendo un miglioramento sintomatico della dispnea e della qualità di vita. Nelle patologie del motoneurone bisogna però fare molta attenzione alla progressione di malattia, poiché la NIV può essere utilizzata con sicurezza solo qualora non vi sia un coinvolgimento delle funzioni bulbari, in questo caso che peraltro rappresenta l'evoluzione naturale di questa patologia, è necessaria la tracheotomia e la ventilazione invasiva. In generale nella fase acuta di esordio di una patologia neuro-muscolare (es., sindrome di Guillain-Barré; miastenia grave) la NIV deve essere utilizzata con molta attenzione ed in ambiente protetto, dove sia garantita una rapida strategia di intubazione endotracheale poiché il rischio di fallimento per coinvolgimento bulbare, fatica muscolare, ipersecrezione bronchiale non gestibile è molto elevato.²⁴

Bibliografia

1. Benhamou D, Girault C, Faure C, et al. Nasal mask ventilation in acute respiratory failure: experience in elderly patients. *Chest* 1992;102:912-7.
2. Meduri GU, Fox RC, Abou-Shala N, et al. Noninvasive mechanical ventilation via face mask in patients with acute respiratory failure who refused endotracheal intubation. *Crit Care Med* 1994;22:1584-90.
3. Benhamou D, Muir JF, Melen B. Mechanical ventilation in elderly patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998;53:547-51.
4. Scarpazza P, Incorvaia C, Di Franco G, et al. Effect of non invasive mechanical ventilation in elderly patients with hypercapnic acute-on-chronic respiratory failure and do-not-intubate order. *Int J COPD* 2008;3:797-801.
5. Jolliet P, Abajo B, Pasquina P, Chevrolet JC. Non-invasive pressure support ventilation in severe community acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2001;27:812-21.
6. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, et al. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1585-91.
7. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1438-44.
8. Honrubia T, Garcia Lopez FJ, Franco N, et al. Noninvasive versus conventional mechanical ventilation in acute respiratory failure. A multicenter, randomized controlled trial. *Chest* 2005;128:3916-24.
9. Murad A, Li PZ, Dial S, Shahin J. The role of noninvasive positive pressure ventilation in community-acquired pneumonia. *J Crit Care* 2015;30:49-54.
10. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2012;38:458-66.
11. Rana S, Jenad H, Gay PC, et al. Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. *Crit Care* 2006;10:R79.
12. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a

- face mask: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:2352-60.
13. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, et al. A multicenter survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007;35:18-25.
 14. Antonelli M, Conti G, Bufi M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA* 2000;283:235-41.
 15. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *NEJM* 2001;344:481-7.
 16. Gupta D, Nath A, Agarwal R, Behera D. A prospective randomized controlled trial on the efficacy of noninvasive ventilation in severe acute asthma. *Respir Care* 2010;55:536-43.
 17. Kingden-Milles D, Muller E, Buhl R, et al. Nasal-continuous positive air way pressure reduces pulmonary morbidity and length of hospital stay following thoracoabdominal aortic surgery. *Chest* 2005;128:821-8.
 18. Gaszynski T, Tokarz A, Piotrowski D, Machala W. Boussignac CPAP in the postoperative period in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2007;17:452-6.
 19. Squadrone V, Coia M, Cerruti E, et al. Piedmont Intensive Care Units Network (PICUN). Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia. A randomized trial. *JAMA* 2005;293:589-95.
 20. Auriant I, Jallot A, Hervé P, et al. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1231-35.
 21. Bolliger CT, Van Eeden SF. Treatment of multiple rib fractures. Randomized controlled trial comparing ventilatory with non-ventilatory management. *Chest* 1990;97:943-8.
 22. Gunduz M, Unlugenc H, Ozalevli M, et al. A comparative study of continuous positive air way pressure (CPAP) and intermittent positive pressure ventilation (IPPV) in patients with flail chest. *Emerg Med J* 2005;22:325-9.
 23. Chiumello D, Coppola S, Froio S, et al. Noninvasive ventilation in chest trauma: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2013;39:1171-80.
 24. Shneerson JM, Simonds K. Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders. *Eur Respir J* 2002;20:480-7.

Le apnee del sonno: competenza multidisciplinare e ruolo dell'internista

Federico Lari

Medicina della Pianura, Dipartimento Medico, AUSL Bologna, Italia

Le apnee del sonno

La presenza di disturbi del sonno (SDB) nell'ambito di patologie croniche di interesse internistico è da anni oggetto di studio e caratterizzazione al fine di valutarne l'impatto prognostico. Sono state riscontrate associazioni significative tra apnee del sonno di tipo ostruttivo (OSA) o apnee di tipo centrale (CSA) associate a fasi di iperventilazione (respiro di Cheyne Stokes, CSR) in diverse condizioni cliniche tra le quali ricordiamo: i) broncopneumopatia cronica ostruttiva; ii) scompenso cardiaco cronico; iii) *stroke*; iv) cardiopatia ischemica; v) ipertensione arteriosa; vi) ipertensione polmonare; vii) aritmie cardiache; viii) diabete mellito, dislipidemia, sindrome metabolica; ix) insufficienza renale cronica.

Dal punto di vista fisiopatologico il disturbo del sonno può risultare concausa o conseguenza in queste situazioni. La ventilazione non invasiva è annoverata tra le possibili opzioni terapeutiche nella gestione dei disturbi del sonno, con evidenze diverse a seconda della problematica clinica associata.

Lo studio e la caratterizzazione dei disturbi del sonno sono ad oggi normalmente svolti da centri per lo studio delle malattie del sonno, ai quali, almeno in Italia, afferiscono soltanto pochi ultra specialisti (neurologi, pneumologi per esempio); un approccio più moderno, alla luce dell'associazione tra SDB e patologie croniche di interesse internistico spesso coesistenti nella maggior parte dei pazienti di oggi, prevede una strategia multidisciplinare con stretta collaborazione tra i diversi specialisti dove il ruolo dell'internista diventa cruciale in primis nel selezionare il

paziente (screening) da avviare poi ad un eventuale approfondimento diagnostico ma anche nel coordinare le diverse risorse coinvolte e nel follow up clinico-strumentale. Questo atteggiamento è già consolidato da tempo nei paesi anglosassoni ove sono costituiti centri per lo studio delle malattie del sonno con questo tipo di organizzazione.¹

La diagnosi di sindrome da apnee del sonno (come entità con significato clinico rilevante) viene di solito posta durante la registrazione polissonnografica completa, quando il paziente riporta nel corso della notte almeno 15 episodi di apnea documentata (*apnea hypopnea index* >15);^{2,3} tale indagine, che peraltro consente anche un'agevole distinzione tra apnee di tipo centrale ed ostruttivo, può però risultare, in alcuni contesti, costosa e di difficile esecuzione; in letteratura, pertanto, vengono segnalate alcune alternative di più semplice applicazione che non sempre però godono delle stesse evidenze in termini di accuratezza diagnostica. Le strumentazioni attualmente disponibili per lo studio delle malattie del sonno sono classificabili in base al numero di parametri registrati in 4 gruppi:²⁻⁴

- Tipo 1: polissonnografia completa, eseguita in struttura con la supervisione di personale tecnico, con registrazione di più di 7 parametri tra i quali ricordiamo: i) elettroencefalogramma (EEG); ii) movimenti oculari (EOG); iii) elettrocardiogramma (ECG), frequenza cardiaca (FC); iv) elettromiografia (EMG); v) movimenti respiratori (torace e addome); vi) flusso aereo (attraverso cannula nasale od altre metodiche); vii) pulsossimetria SpO₂; viii) pressione arteriosa; ix) eventuali altri parametri come: CO₂ arteriosa, pH arterioso, livelli di pressione erogata alle vie aeree;
- Tipo 2: sistemi di monitoraggio cardiorespiratorio ridotto a 7 canali, portatili, utilizzabili sia in struttura (senza supervisione di personale tecnico) ma anche al domicilio: i) EEG; ii) EOG; iii) ECG/FC; iv) EMG; v) flusso aereo o rumore respiratorio; vi) movimenti respiratori; vii) SpO₂;
- Tipo 3: sistemi di monitoraggio cardiorespiratorio ridotto a 4 canali, portatili, utilizzabili sia in struttura (senza supervisione di personale tecnico) ma anche al domicilio: i) movimenti respiratori; ii) flusso aereo o rumore respiratorio; iii) ECG o FC; iv) SpO₂;

Corrispondente: Federico Lari, Medicina della Pianura, Dipartimento Medico, AUSL Bologna, Italia.
E-mail: federico.lari@ausl.bologna.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright F. Lari, 2015
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:456-461

- Tipo 4: sistemi di monitoraggio cardiorespiratorio ridotto a 3 canali, portatili, utilizzabili sia in struttura (senza supervisione di personale tecnico) ma anche al domicilio: i) movimenti respiratori o flusso aereo o rumore respiratorio; ii) ECG o FC; iii) SpO₂.

Sebbene la polisonnografia completa risulti il gold standard per la diagnosi e la tipizzazione dei SDB, il tipo di esame minimo sufficiente va scelto sulla base del contesto clinico:⁵ ad esempio in un paziente con problematiche cliniche notoriamente associate a SDB, la presenza di sintomi tipici come russamento abituale e persistente, sonnolenza diurna, pause respiratorie riferite dal partner e risvegli con senso di soffocamento consente di formulare la diagnosi di SDB anche con sistemi di monitoraggio cardiorespiratorio ridotto. Questi sistemi semplici sono poi validati per il follow up in corso di trattamento. Riteniamo che questi semplici sistemi di monitoraggio cardiorespiratorio possano oggi avere un ruolo in medicina interna ed essere una dotazione utile alla luce di quanto detto sinora.

Lo scompenso cardiaco cronico (CHF) rappresenta forse la patologia di interesse internistico ove l'associazione con i SDB è stata più studiata negli ultimi anni. L'insufficienza cardiaca è il primo *diagnosis-related group* (DRG) nei ricoveri in ambiente medico e rappresenta pertanto una patologia a elevato impatto epidemiologico, sociale ed economico. In Europa ha una prevalenza di oltre il 16% nei pazienti di età >75 anni ed è responsabile del 20% delle ospedalizzazioni. È una delle principali patologie che contribuiscono alla spesa sanitaria (60-70% del totale) e, nonostante i progressi delle tecniche di diagnosi e trattamento, presenta ancora una prognosi non soddisfacente, con una mortalità a un anno del 30-40% circa.^{6,7} Alcuni farmaci, come i β-bloccanti⁸ e gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori),⁹ hanno dimostrato una riduzione della mortalità e dell'ospedalizzazione in grandi trial randomizzati e controllati, ma tale beneficio tarda a rendersi davvero evidente nella popolazione generale, in cui questi parametri hanno mostrato solo lievi miglioramenti negli ultimi 50 anni.^{10,11} Le moderne strategie terapeutiche non farmacologiche (quali stimolazione bicamerale, resincronizzazione, chirurgia, ultrafiltrazione, per non parlare del trapianto cardiaco) sono ancora poco diffuse, costose e riservate a un numero ristretto di pazienti: pertanto vi è una ricerca continua di nuove opportunità terapeutiche, che siano in primo luogo largamente disponibili, applicabili con semplicità ed economiche, nonché sicure e, ovviamente, efficaci. Il CHF di qualsiasi eziologia (cardiopatía ischemica, ipertensiva, valvolare, dilatativa idiopatica, ecc.) è strettamente associato a disturbi del sonno: OSA sono presenti in circa il 50% dei pazienti con CHF; CSA associate a CSR dal 30 all'80% a seconda degli

studi.¹²⁻¹⁵ Frequente è poi la presenza di entrambe le apnee, ostruttive e centrali, nello stesso paziente. Nella pratica clinica quotidiana può capitare che le apnee non vengano indagate e che, quindi, tale associazione venga sottostimata.¹⁶⁻²⁰ L'importanza della presenza di apnee del sonno nei pazienti con CHF è motivata dal fatto che ciò condiziona una più elevata mortalità (aumento del rischio di 2-3 volte) e su questo la letteratura è concorde.^{15,20-23} Dal punto di vista fisiopatologico l'OSA¹⁵ (in pazienti obesi, con lassità e ostruzione delle prime vie aeree) è spesso causa di scompenso cardiaco: infatti, tramite l'ipossiemia e la conseguente attivazione del sistema nervoso simpatico, unitamente all'aumento della pressione negativa intratoracica, produce un aumento della pressione arteriosa e quindi del postcarico del ventricolo sinistro fino alla sua disfunzione in cronico (Figura 1). Viceversa la CSA-CSR¹⁵ spesso è conseguenza di cardiopatie con congestione polmonare cronica: questa da un lato, tramite l'ipossiemia, stimola l'attivazione del sistema nervoso simpatico, provocando quindi l'aumento della pressione arteriosa e il conseguente sovraccarico del ventricolo sinistro; dall'altro, tramite la stimolazione di recettori e fibre afferenti ai centri respiratori, innesca un alternarsi di iperventilazione e apnea (centrale appunto) che in ultimo peggiora l'ipossiemia e quindi stimola anch'essa l'ipertono simpatico (Figura 2).

La presenza di OSA è un fattore di rischio indipendente per ipertensione, ictus e disfunzione del ventricolo sinistro.^{24,25} Da anni gli studi indicano la pressione positiva continua nelle vie aeree (CPAP) o la ventilazione meccanica non invasiva a doppio livello di pressione, notturna, con maschera nasale, come trattamento consolidato nei pazienti con OSA, anche in assenza di cardiopatia: le due metodiche consentono infatti di mantenere la pervietà delle vie aeree, quindi riducono gli episodi di apnea, prevenendo gli eventi cardiovascolari e riducono la mortalità.^{26,27} Negli ultimi anni diversi studi,²⁷⁻⁵¹ tra cui anche trial randomizzati e controllati, sono stati condotti su pazienti con CHF in classe NYHA (*New York Heart Association*) avanzata e sindrome da apnee del sonno (OSA, ma soprattutto CSA-CSR), nell'intento di dimostrare un effetto benefico del trattamento con CPAP o ventilazione non invasiva a doppio livello di pressione. In generale, i pazienti arruolati presentavano un quadro clinico o di scompenso congestizio o di insufficienza ventricolare prevalentemente sinistra, con dilatazione e ridotta frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro (scompenso sistolico), e risultavano in terapia medica massimale. Dai vari studi si può desumere come l'aggiunta di una pressione positiva alle vie aeree del paziente (continua o a doppio livello), notturna domiciliare a medio e lungo termine, in genere con maschera nasale, produca in questi pazienti una riduzione del numero di apnee che conduce non

solo ad un miglioramento significativo dei parametri clinici, strumentali e gasanalitici (Tabella 1), ma anche ad una riduzione delle ospedalizzazioni, della necessità di intubazione orotracheale, un miglioramento della qualità di vita e della classe NYHA; solo in alcuni studi, e prevalentemente nei pazienti con OSA, si è ottenuta però una significativa riduzione della mor-

talità, e su questo punto il consenso non è unanime. Ciò potrebbe essere comunque spiegato dal fatto che la malattia cardiaca nei pazienti arruolati risultava in fase talmente avanzata da pregiudicare la sopravvivenza indipendentemente dal trattamento in essere e solo un eventuale trapianto cardiaco sarebbe risultato vantaggioso: in altre parole, in una malattia d'organo

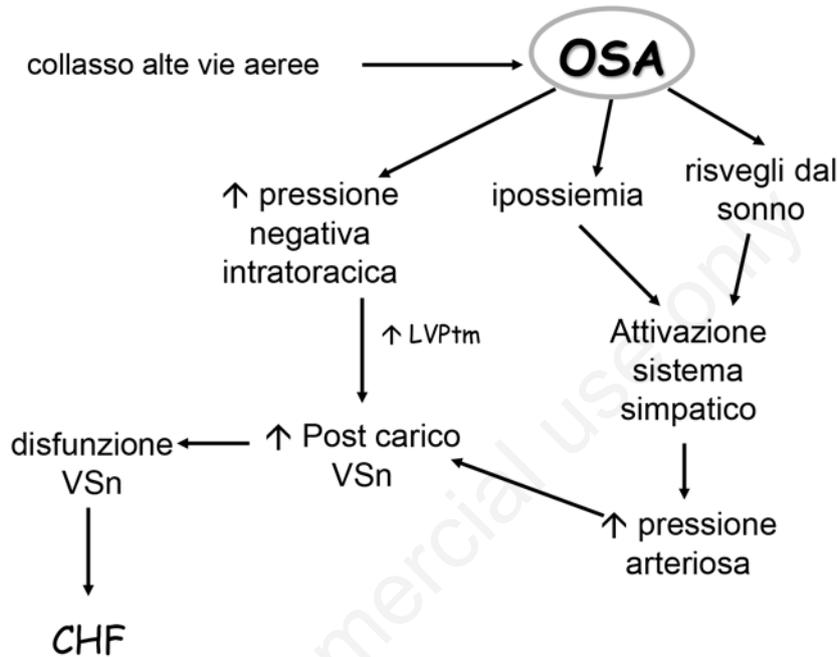


Figura 1. Correlazione tra apnee ostruttive e scompenso cardiaco. OSA, apnee ostruttive del sonno; LVPtm, pressione trasmurale del ventricolo sinistro; VSn, ventricolo sinistro; CHF, scompenso cardiaco cronico.

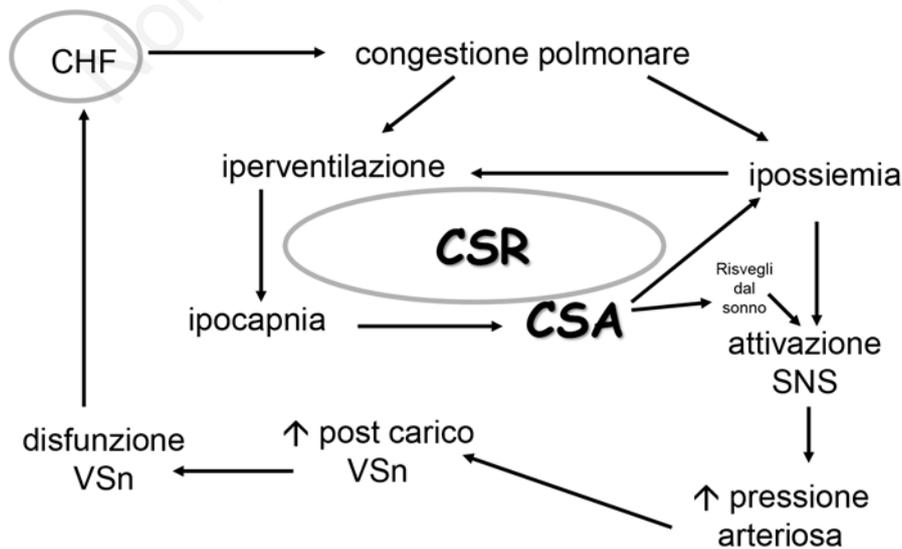


Figura 2. Correlazione tra apnee centrali/respiro periodico e scompenso cardiaco. CSA/CSR, apnee centrali del sonno/respiro di Cheyne Stokes; VSn, ventricolo sinistro; SNS, sistema nervoso simpatico; CHF, scompenso cardiaco cronico.

Tabella 1. Effetti del trattamento a lungo termine con pressione positiva alle vie aeree notturna sui parametri clinici, strumentali e laboratoristici nei pazienti con scompenso cardiaco cronico e apnee del sonno.

Aumento	Diminuzione
Parametri di ossigenazione	Frequenza cardiaca
Frazione di eiezione del ventricolo sinistro (eco)	Frequenza respiratoria
Tolleranza allo sforzo	Pressione arteriosa
<i>Six minutes walking test</i>	Numero e sintomi di apnee Livelli di catecolamine urinarie e plasmatiche Dimensioni del ventricolo sinistro (eco) Livelli di peptidi natriuretici Aritmie Dispnea

in fase molto avanzata l'atto terapeutico difficilmente potrà influire sulla prognosi in maniera significativa.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati alcuni studi condotti in pazienti con CHF e CSA-CSR trattati con un particolare tipo di ventilazione a doppio livello di pressione detta ASV (adaptive servo-ventilation);⁵²⁻⁶⁶ questa metodica prevede la variazione della pressione di supporto inspiratorio in base alle esigenze ventilatorie del paziente (ventilazione minuto e sforzo inspiratorio). I risultati sono discordanti nei vari studi, alcuni autori sostengono che questo tipo di ventilazione sembrerebbe essere in grado di ridurre in misura più significativa il numero di apnee rispetto alle altre metodiche ventilatorie (CPAP in primis) traducendosi in ultimo in risultati migliori anche sulla sopravvivenza; altri studi⁶⁶ invece concludono per un aumento della mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco cronico e deficit sistolico (bassa frazione di eiezione del ventricolo sinistro) trattati con *adaptive servo-ventilation* pur riducendosi gli episodi di apnea centrale. Ulteriori trial randomizzati e controllati ancora in corso saranno utili per confermare o smentire in futuro questi dati preliminari.

Bibliografia

- Somers V, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease. An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:686-717.
- McKelvie RS, Moe GW, Cheung A, et al. The 2011 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Update: Focus on Sleep Apnea, Renal Dysfunction, Mechanical Circulatory Support, and Palliative Care. *Can J Cardiol* 2011;27:319-38.
- Fleetham J, Ayas N, Bradley D, et al. Canadian Thoracic Society 2011 guideline update: Diagnosis and treatment of sleep disordered breathing. *Can Respir J* 2011; 18:25-47.
- Aggarwal S, Nadeem R, Loomba RS, et al. The effects of continuous positive airways pressure therapy on cardiovascular end points in patients with sleep-disordered breathing and heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Cardiol* 2014;37:57-65.
- Associazione Italiana Medicina del Sonno (AIMS) e Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO). Linee Guida di Procedura Diagnostica nella Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno dell'adulto. *Medicina del Sonno* 2000;3:1-8.
- National institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Chronic heart failure, national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. Guideline Development Groups. Royal College of Physicians; 2003.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. *Circulation* 2005;112:e154-685.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
- The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
- Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:6-13A.
- Feldman DE, Thivierge C, Guérard L, et al. Changing trends in mortality and admissions to hospital for elderly patients with congestive heart failure in Montreal. *CMAJ* 2001;165:1033-6.
- Naughton MT, Bradley TD. Sleep apnea in congestive heart failure. *Clin Chest Med* 1998;19:99-113.
- Naughton MT. Heart failure and central apnoea. Heart failure and obstructive apnoea. *Sleep Med Rev* 1998;2:93-103.
- Escourrou P, Pellerin D, Nedelcoux H. Heart failure and sleep respiratory disorders. Prevalence, pathophysiology and treatment. *Rev Mal Respir* 2000;17:S31-40.
- Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1671-8.
- Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1822-6.
- Javaheri S. Central sleep apnea in congestive heart failure: prevalence, mechanisms, impact, and therapeutic options. *Semin Respir Crit Care Med* 2005;26:44-55.
- Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Sánchez AM. Sleep apnea-hypopnea syndromes and heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:415-27.
- Schulz R, Blau A, Börgel J, et al. Sleep apnoea in heart failure. *Eur Respir J* 2007;29:1201-5.
- Wang H, Parker JD, Newton GE, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1625-31.
- Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure.

- Types and their prevalence, consequences, and presentations. *Circulation* 1998;97:2154-9.
22. Sériès F, Kimoff RJ, Morrison D, et al. Prospective evaluation of nocturnal oximetry for detection of sleep-related breathing disturbances in patients with chronic heart failure. *Chest* 2005;127:1507-14.
 23. Caples SM, Garcia-Touchard A, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular risk. *Sleep* 2007;30:291-303.
 24. Olson LJ, Somers VK. Sleep apnea: implications for heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2007;4:63-9.
 25. Escourrou P, Nedelcoux H, Monti A, Médigue C. Obstructive sleep apnea syndrome and heart failure. *Rev Neurol (Paris)* 2001;157:S38-41.
 26. Naughton MT. The link between obstructive sleep apnea and heart failure: underappreciated opportunity for treatment. *Curr Heart Fail Rep* 2006;3:183-8.
 27. Naughton MT, Benard DC, Rutherford R, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on central sleep apnea and nocturnal PCO₂ in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1598-604.
 28. Naughton MT, Benard DC, Liu PP, et al. Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:473-9.
 29. Granton JT, Naughton MT, Benard DC, et al. CPAP improves inspiratory muscle strength in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:277-82.
 30. Bradley TD. Hemodynamic and sympathoinhibitory effects of nasal CPAP in congestive heart failure. *Sleep* 1996;19:S232-5.
 31. Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS, et al. Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. *Circulation* 1998;98:2269-75.
 32. Krachman SL, D'Alonzo GE, Berger TJ, Eisen HJ. Comparison of oxygen therapy with nasal continuous positive airway pressure on Cheyne-Stokes respiration during sleep in congestive heart failure. *Chest* 1999;116:1550-7.
 33. Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation* 2000;101:392-7.
 34. Tkacova R, Dajani HR, Rankin F, et al. Continuous positive airway pressure improves nocturnal baroreflex sensitivity of patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2000;18:1257-62.
 35. Kaye DM, Mansfield D, Aggarwal A, et al. Acute effects of continuous positive airway pressure on cardiac sympathetic tone in congestive heart failure. *Circulation* 2001;103:2336-8.
 36. Yasuma F. Effects of continuous positive airway pressure on Cheyne-Stokes breathing in congestive heart failure. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2002;40:801-5.
 37. Krachman SL, Crocetti J, Berger TJ, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on oxygen body stores in patients with Cheyne-Stokes respiration and congestive heart failure. *Chest* 2003;123:59-66.
 38. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, et al. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:361-6.
 39. Ryan CM, Usui K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2005;60:781-5.
 40. Yasuma F. Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure: continuous positive airway pressure of 5-8 cm H₂O for 1 year in five cases. *Respiration* 2005;72:198-201.
 41. Arzt M, Schulz M, Wensel R, et al. Nocturnal continuous positive airway pressure improves ventilatory efficiency during exercise in patients with chronic heart failure. *Chest* 2005;127:794-802.
 42. Usui K, Bradley TD, Spaak J, et al. Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with obstructive sleep apnea by nocturnal continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2008-11.
 43. Smith LA, Vennelle M, Gardner RS, et al. Auto-titrating continuous positive airway pressure therapy in patients with chronic heart failure and obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2007;28:1221-7.
 44. Yasuma F, Mori T, Noguchi M, et al. Changes in chemosensitivity with continuous positive airway pressure of 5 cm H₂O for Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure. *Respiration* 2007;74:475-7.
 45. Yoshinaga K, Burwash IG, Leech JA, et al. The effects of continuous positive airway pressure on myocardial energetic in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:450-8.
 46. Egea CJ, Aizpuru F, Pinto JA, et al. Cardiac function after CPAP therapy in patients with chronic heart failure and sleep apnea: a multicenter study. *Sleep Med* 2008;9:660-6.
 47. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005;353:2025-33.
 48. Arzt M, Floras JS, Logan AG, et al. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation* 2007;115:3173-80.
 49. Leung RS, Bradley TD. Long term treatment of refractory congestive heart failure by continuous positive airway pressure. *Can J Cardiol* 1999;15:1009-12.
 50. Yasuma F, Ogihara A. Long-term treatment of ischemic dilated cardiomyopathy with continuous positive airway pressure. *Intern Med* 2001;40:1121-7.
 51. Wittmer VL, Simoes GM, Sogame LC, Vasquez EC. Effects of continuous positive airway pressure on pulmonary function and exercise tolerance in patients with congestive heart failure. *Chest* 2006;130:157-63.
 52. Javaheri S, Brown LK, Randerath WJ. Positive airway pressure therapy with adaptive servo-ventilation: part 1: operational algorithms. *Chest* 2014;146:514-23.
 53. Brown LK. Adaptive servo-ventilation for sleep apnea: technology, titration protocols, and treatment efficacy. *Sleep Med Clin* 2010;5:419-37.
 54. Aurora N, Chowdhuri S, Ramar K, et al. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep* 2012;35:17-40.

55. Yoshihisa A, Suzuki S, Owada T, et al. Short-term use of adaptive servo ventilation improves renal function in heart failure patients with sleep-disordered breathing. *Heart Vessels* 2013;28:728-34.
56. Kourouklis SP, Vagiakis E, Paraskevaidis IA, et al. Effective sleep apnoea treatment improves cardiac function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2013;168:157-62.
57. Koyama T, Watanabe H, Tamura Y, et al. Adaptive servo-ventilation therapy improves cardiac sympathetic nerve activity in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2013;15:902-9.
58. Owada T, Yoshihisa A, Yamauchi H, et al. Adaptive servoventilation improves cardiorenal function and prognosis in heart failure patients with chronic kidney disease and sleep-disordered breathing. *J Card Fail* 2013;19:225-32.
59. Yoshihisa A, Suzuki S, Yamaki T, et al. Impact of adaptive servo-ventilation on cardiovascular function and prognosis in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction and sleep-disordered breathing. *Eur J Heart Fail* 2013;15:543-50.
60. Kasai T, Kasagi S, Maeno K, et al. Adaptive servo-ventilation in cardiac function and neurohormonal status in patients with heart failure and central sleep apnea non-responsive to continuous positive airway pressure. *JACC Heart Fail* 2013;1:58-63.
61. Hetland A, Haugaa KH, Olseng M, et al. Three-month treatment with adaptive servoventilation improves cardiac function and physical activity in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration: A prospective randomized controlled trial. *Cardiology* 2013;126:81-90.
62. Arzt M, Schroll S, Series F, et al. Auto-servoventilation in heart failure with sleep apnoea: a randomized controlled trial. *Eur Respir J* 2013;42:1244-54.
63. Carnevale C, Georges M, Rabec C, et al. Effectiveness of adaptive servo ventilation in the treatment of hypoxic central sleep apnea of various etiologies. *Sleep Med* 2011;12:952-8.
64. Brown LK, Javaheri S. Adaptive servo-ventilation for the treatment of central sleep apnea in congestive heart failure: what have we learned? *Curr Opin Pulmonary Med* 2014;20:550-57.
65. Hastings P, Vazir A, Meadows GE, et al. Adaptive servo-ventilation in heart failure patients with sleep apnea: A real world study. *Int J Cardiology* 2010;139:17-24.
66. Cowie M, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2015 Sep 1 [Epub ahead of print].

La ventilazione meccanica non invasiva nella palliazione del paziente oncologico terminale

Sergio Orlando,¹ Matteo Giorgi-Pierfranceschi²

¹Medicina Subintensiva, Ospedale Guglielmo da Saliceto, AUSL di Piacenza; ²Dipartimento di Emergenza Urgenza, Ospedale della Val d'Arda, Piacenza, Italia

Introduzione

La ventilazione meccanica non invasiva rappresenta a tutti gli effetti una opzione terapeutica che da decenni ha permesso di trattare con successo patologie respiratorie acute e gestire le complicanze respiratorie di situazioni cliniche variegata altrimenti intrattabili.

Negli anni la ventilazione non invasiva si è andata ritagliando uno spazio importante anche nell'approccio terapeutico palliativo del malato oncologico in fase avanzata e terminale, per porre sollievo ai sintomi respiratori e per trattare gli eventi patologici acuti intercorrenti. L'efficacia con la quale la NIV è in grado anche in questa categoria di malati di risolvere quadri clinici acuti è ormai innegabilmente dimostrata da numerosissimi lavori scientifici (S),¹⁻³ così come consolidata appare la capacità offerta dal sostegno non invasivo della funzione respiratoria di alleviare la dispnea e il corteo sintomatologico (rantoli, tachipnea, fame d'aria, senso di morte) che si accompagna alle fasi di *end of life*.

Non è scopo di questa trattazione quello di analizzare a fondo le problematiche legate alle *decisioni di fine vita*, in particolare per quanto concerne le considerazioni etiche riguardanti la ventilazione non invasiva (applicazione e sospensione), ma si rende necessario soffermarsi sul capitolo delle cosiddette *cure di fine vita*, intese come processo culturale alla base di decisioni pratiche tese ad alleviare i sintomi e a migliorare la qualità di vita del paziente e della famiglia, attraverso l'utilizzo precoce di ogni modalità

terapeutica in grado di dare sollievo ai problemi fisici, psicosociali e spirituali per prendersi cura della persona, e non limitarsi a curare la malattia.

Naturalmente nessuna analisi basata sulla tradizionale valutazione del rapporto costo/efficacia, declinato dai due concetti di appropriatezza e proporzionalità, potrebbe portare ad una valutazione vantaggiosa della NIV nel paziente terminale. A questo proposito molti autori hanno introdotto la definizione di *inutilità dell'atto medico (medical futility)*,^{4,5} soprattutto quando questo prevede una invasività sproporzionata al risultato. E questo è vero se si misura il risultato solo in termini di *vita guadagnata*. Ma se l'obiettivo deve essere quello di aiutare il paziente accompagnandolo in quella che viene definita *imminent death syndrome*, permettendogli di portare a termine dignitosamente un suo percorso, allora anche la NIV acquisisce un carattere di adeguatezza e appropriatezza.

Utilizzo della NIV nei pazienti DNI

Nei paesi anglosassoni è prassi comune lo stabilire preventivamente specifici limiti ai trattamenti medici (*The Mental Capacity Act 2005 in UK*) in particolare quelli relativi al supporto invasivo delle funzioni vitali. Questo tipo di decisione identifica una categoria di pazienti definiti *do not intubate (DNI)*, non necessariamente in uno stato di fine vita. In questi soggetti la presenza di eventi patologici caratterizzanti dispnea e sintomi respiratori acuti ma ancora reversibili giustifica ampiamente l'utilizzo della NIV come intervento salva vita. In questi malati l'utilizzo della NIV, oltre a ridurre la necessità di intubazione endotracheale (comunque rifiutata in partenza), migliora la sopravvivenza e la durata della degenza ospedaliera.^{3,6-8} Se analizziamo l'utilizzo della NIV nei pazienti che hanno espresso la volontà di non accettare un sostegno invasivo della funzione respiratoria, possiamo renderci conto che la percentuale di successo della metodica ricalca fedelmente quella del paziente senza limitazioni terapeutiche. In particolare la NIV si è dimostrata poco efficace nell'insufficienza respiratoria ipossica, nella ARF ipercapnica non BPCO ed in quella post estubazione

Corrispondente: Matteo Giorgi-Pierfranceschi, Dipartimento di Emergenza Urgenza, Ospedale della Val d'Arda, Piacenza, Italia.
E-mail: M.giorgi@ausl.pc.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright S. Orlando e M. Giorgi-Pierfranceschi, 2015
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:462-464

dei pazienti DNI, mentre mantiene buona efficacia nelle coorti dei pazienti BPCO riacutizzati ipercapnici ed in quelli con edema polmonare acuto.^{1,2}

Utilizzo della NIV nel paziente *end of life*

Si tratta di malati affetti da patologie in stadio terminale, nei quali è ammessa la sola terapia di conforto (CMO: massimizzare il benessere e minimizzare il dolore e gli altri sintomi, compresi gli effetti collaterali dei farmaci e trattamenti). La maggior casistica al riguardo deriva da studi su malati neoplastici, nei quali il problema emergente è rappresentato dalla paura di non essere in grado di prendere decisioni riguardanti i trattamenti che potrebbero prolungare la vita. Clark ha definito questi pazienti come persone che *hanno sostituito la paura della morte con la paura di morire*, nel senso che vorrebbero vedere non negata la possibilità di pianificare il luogo dove morire, di mettere in ordine i propri affari economici e chiudere le loro relazioni personali nel modo meno spersonalizzante possibile, non gravando né emozionalmente né finanziariamente sulla propria famiglia, nel tentativo di prolungare l'ultimo periodo di vita. Tutto ciò che va ad impedire il soddisfacimento di questi desideri è stato idealmente identificato da questi malati nel concetto di *bad death*.^{2,9,10}

Se la NIV viene allora identificata come una modalità di sollievo della dispnea, in grado di prolungare la sopravvivenza di quel tempo necessario al completamento delle azioni che vengono sentite dal malato e dalla sua famiglia come necessarie per una *buona morte*, soprattutto permettendo al paziente di evitare l'utilizzo di farmaci a dosi incompatibili con la sua capacità di partecipazione emotiva, allora la NIV può essere utilizzata. Naturalmente l'ipotesi di utilizzo della ventilazione non invasiva nei pazienti con severissima dispnea e inemendabilità della patologia sottostante deve essere preventivamente prospettata al malato e alla sua famiglia, delineandone i limiti di utilizzo e i tempi di applicazione, dovendo rappresentare una scelta ponderata, alla cui base deve essere non il risultato acuto ma il raggiungimento di uno scopo concordato, dignitoso, umano.

Numerosi studi hanno valutato i risultati dell'applicazione della NIV nei pazienti DNI o CMO. Naturalmente si tratta di studi di piccole dimensioni, non controllati o tantomeno randomizzati. Si va dalle prime esperienze nei pazienti anziani con BPCO e ARF terminali dei primi anni 90^{11,12} con percentuali di successo acuto intorno al 45-55 %, alle più recenti reviews di Levy e Schettino^{1,13} dalle quali emerge una sopravvivenza globale ancora intorno al 50%, ma nelle quali si conferma un'efficacia della metodica che ricalca perfettamente quella relativa a pazienti senza limitazioni di trattamento (quindi con successi oltre l'80% nell'e-

dema polmonare acuto cardiogeno, appena più bassi nell'insufficienza respiratoria ipercapnica da BPCO, ma alti tassi di fallimento nei pazienti ipossici). Naturalmente l'applicazione della NIV, anche nei casi in cui riesca a risolvere il fatto acuto, non modifica in alcun modo la prognosi di questi soggetti.

Più recentemente ancora Nava e coll. hanno dimostrato che la NIV applicata a pazienti CMO è in grado, soprattutto nei pazienti ipercapnici, di ridurre la sintomatologia respiratoria meglio dell'ossigenoterapia (score di Borg -0,58 P=0,0012), garantendo il controllo della dispnea con dosi di oppiacei dimezzate (26,9 mg vs 59,4 mg; P=0,334).¹⁰

Infine un ampio studio osservazionale eseguito in 54 Terapie Intensive francesi e belghe sull'utilizzo della NIV in corso di ARF in pazienti DNI, paragonati a soggetti senza limitazioni di trattamento, ne ha verificato l'efficacia e l'impatto sulla qualità di vita al novantesimo giorno. La mortalità globale del gruppo DNI è risultata più elevata rispetto ai controlli (44% vs 12%; comunque significativamente ridotta nel sottogruppo dei BPCO (34 vs 51% P=0,01). Nessun declino degli indici relativi alla qualità di vita è risultato diverso tra i due gruppi di pazienti. Anche la prevalenza di ansia, depressione e disturbi da stress post traumatico sono risultati analoghi nelle due popolazioni. Gli Autori concludono affermando che la NIV in corso di ARF nei pazienti che esprimono la volontà di non subire trattamenti invasivi risulta efficace, ben sopportata, garantendo quello che gli Autori definiscono un *prolungamento della vita* e non un semplice *prolungamento del processo di morte*.⁷

Un cenno particolare merita il gruppo dei pazienti immunocompromessi in corso di insufficienza respiratoria, secondaria a infezioni del parenchima polmonare. Da oltre un decennio è stato dimostrato che la ventilazione non invasiva applicata precocemente nel tentativo di evitare l'IOT nei pazienti immunodepressi con polmonite e ARF ipossica, evita un certo numero di intubazioni, di complicanze secondarie e di morte intraospedaliera. Questo aspetto riveste particolare importanza se consideriamo l'altissimo tasso di mortalità raggiunto dai pazienti immunodepressi con insufficienza respiratoria acuta ipossica e ventilati in modo invasivo.¹⁴

Pazienti ultra ottantenni

Spesso la decisione di non applicare metodiche invasive di supporto della funzione respiratoria è legata all'età avanzata dei pazienti. Per questo è più frequente veder applicata una NIV ad un paziente anziano rispetto ad uno più giovane. Globalmente la mortalità ospedaliera risulta più elevata nei pazienti anziani, ma se analizziamo i sottogruppi *edema polmonare cardiogeno* e *insufficienza respiratoria acuta su cronica in BPCO* ci rendiamo conto che l'efficacia della NIV è uguale nei

due gruppi di età. In caso di inefficacia della NIV e ricorso all'IOT invece la mortalità del sottogruppo più anziano è sensibilmente superiore.⁸

Rispetto allo standard di cure, la NIV nell'anziano riduce la comparsa dei criteri per l'intubazione e fa decrescere la mortalità nei pazienti con ARF ipercapnica, sia applicata precocemente come terapia di scelta, sia iniziata più tardivamente, migliorando il quadro emogasanalitico, la frequenza respiratoria e la dispnea.¹⁵

Valutando la sopravvivenza a lungo termine di una coorte di pazienti DNI e suddividendoli per l'età, Scarpazza ha dimostrato che il 54% dei pazienti trattati in ED con NIV a tre anni era ancora vivo, e la sopravvivenza era maggiore nel sottogruppo che continuava ad essere trattato a domicilio con la ventilazione non invasiva rispetto a quello in sola ossigenoterapia domiciliare.³ La NIV si è dimostrata efficace anche nell'anziano, escluso per motivi di età da trattamenti invasivi, e dovrebbe essere proposta in questi pazienti come cura ottimale.

In conclusione la NIV ha dimostrato di essere vantaggiosa nella gestione di alcune sottopopolazioni di pazienti particolarmente fragili che non sono candidate a procedure di supporto più invasive. La selezione del paziente e dell'ambito di cura sono elementi fondamentali per avere risultati favorevoli in termini di qualità di vita, ed in alcuni casi di sopravvivenza.

Bibliografia

- Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM. Noninvasive positive pressure ventilation reverses acute respiratory failure in select "do-not-intubate" patients. *Crit Care Med* 2005;33:1976-82.
- Sinuff T, Cook DJ, Keenan SP, et al. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure near the end of life. *Crit Care Med* 2008;36:789-94.
- Scarpazza P, Incorvaia C, Amboni P, et al. Long-term survival in elderly patients with a do-not-intubate order treated with noninvasive mechanical ventilation. *Intern J COPD* 2011;6:253-57.
- Bachmann P, Marti-Massoud C, Blanc-Vincent MP, et al. Summary version of the standards, options and recommendations for palliative or terminal nutrition in adults with progressive cancer. *Br J Cancer* 2003;89:S107-10.
- Bernat JL. Medical futility: definition, determination, and disputes in critical care. *Neurocrit Care* 2005;2:198-205.
- Kacmarek RM. Should noninvasive ventilation be used with the do-not-intubate patient?. *Respiratory Care* 2009;54:223-31.
- Azoulay E, Kouatchet A, Jaber S, et al. Noninvasive mechanical ventilation in patients having declined tracheal intubation. *Intensive Care Med* 2013;39:292-301.
- Fernandez R, Baigorri F, Artigas A. Noninvasive ventilation in patients with "do-not-intubate" orders: medium-term efficacy depends critically on patient selection. *Intensive Care Med* 2007;33:350-4.
- Carlucci A, Guerrieri A, Nava S. Palliative care in COPD: is it only an end-of-life issue?. *Eur Resp Rev* 2012;126:347-54.
- Nava S, Ferrer M, Esquinas A, et al. Palliative use of non-invasive ventilation in end-of-life patients with solid tumours: a randomized feasibility trial. *Lancet Oncol* 2013;14:219-27.
- Meduri GU, Fox RC, Abou-Shala N, et al. Noninvasive mechanical ventilation via face mask in patients with acute respiratory failure who refused endotracheal intubation. *Crit Care Med* 1994;22:1584-90.
- Benhamou D, Girault C, Faure C, et al. Nasal mask ventilation in acute respiratory failure. Experience in elderly patients. *Chest* 1992;102:912-17.
- Levy M, Tanios MA, Nelson D, et al. Outcomes of patients with do-not-intubate orders treated with non-invasive ventilation. *Crit Care Med* 2004;32:2002-7.
- Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever and acute respiratory failure. *NEJM* 2001;344:481-87.
- Nava S, Grassi M, Fanfulla F, et al. Non-invasive ventilation in elderly patients with acute hypercapnic respiratory failure: a randomized controlled trial. *Age Ageing* 2011;40:444-50.

La NIV nel paziente con insufficienza respiratoria cronica, la gestione domiciliare - Competenza specialistica nelle patologie pneumologiche pure

Alessandro Marchioni,¹ Enrico M. Clini,² Bianca Beghé³

¹Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio, AOU di Modena, Modena; ²Ospedale Villa Pineta, Pavullo nel Frignano (MO); ³DU Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia; ³Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio Dipartimento di Oncologia, Ematologia e Malattie Respiratorie, AOU di Modena, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia

Introduzione

L'insufficienza respiratoria cronica nella patologia pneumologica pura, è una condizione complessa che ha una grave ricaduta sulla qualità di vita, sulla prognosi, e sulla necessità di ricoveri ricorrenti nei pazienti che ne sono affetti. Il trattamento di scelta della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) grave con insufficienza respiratoria ipossiémica è l'ossigenoterapia domiciliare a lungo termine, che se assunta per un tempo superiore alle 15 ore al giorno è in grado di migliorare la sopravvivenza.^{1,2} Tuttavia, diversi studi hanno evidenziato come i pazienti con insufficienza respiratoria ipossiémico-ipercapnica siano gravati da una maggiore mortalità, e che l'ipercapnia di per sé sia un fattore determinante la prognosi.³⁻⁸ Inoltre i pazienti affetti da BPCO che sono stati sottoposti a ventilazione meccanica per una grave riacutizzazione, hanno un aumentato rischio di ricoveri successivi e di recidiva di insufficienza respiratoria a rischio di vita.⁹ Accanto a queste evidenze, recenti acquisizioni mostrano come l'ipercapnia possa innescare processi biologici con significative ricadute cliniche. Nonostante nei pazienti affetti da ARDS l'aumento della CO₂ sia in grado di ridurre l'infiammazione alveolare attraverso

l'inibizione della via dell'NF-κB, con ricadute prognostiche favorevoli, la sua azione immunomodulatrice potrebbe infatti avere un ruolo deleterio nei pazienti affetti da BPCO.^{10,11} Studi *in vitro* e in modelli animali, mostrano come l'ipercapnia sia in grado di ridurre la capacità di difesa antimicrobica cellulo-mediata attraverso l'inibizione della espressione del TNF e dell'interleuchina-6 indotta dall'LPS, e l'inibizione della capacità fagocitaria dei macrofagi.¹² In modelli animali, l'ipercapnia aumenta la mortalità per polmonite da *Pseudomonas aeruginosa*, sia riducendo la produzione di H₂O₂ e la fagocitosi da parte dei neutrofili alveolari, sia inibendo la risposta citochinica precoce all'infezione.¹³ Tutte queste osservazioni hanno portato a considerare l'uso della ventilazione meccanica a lungo termine, accanto all'ossigenoterapia domiciliare, in quei pazienti affetti da BPCO con ipercapnia cronica ad alto rischio di riacutizzazioni gravi e di frequenti ricoveri ospedalieri. E negli ultimi anni si è assistito ad un continuo aumento del numero di pazienti in ventilazione domiciliare per insufficienza respiratoria cronica. Questo è in parte dovuto allo sviluppo tecnologico con la produzione di ventilatori concepiti esclusivamente per la ventilazione meccanica domiciliare, compatti, facili da usare, e in parte a un miglioramento delle infrastrutture sul territorio che offrono ai pazienti un buon servizio di assistenza sia medica che tecnica. Tuttavia il ruolo della ventilazione domiciliare nei pazienti affetti da BPCO e insufficienza respiratoria cronica non è ancora del tutto chiaro, anche in considerazione dei contrastanti risultati ottenuti dagli studi clinici eseguiti finora.

Questo capitolo ha lo scopo di revisionare la letteratura in merito ai meccanismi dell'insufficienza respiratoria cronica e gli effetti fisiologici e l'efficacia della ventilazione meccanica non invasiva nei pazienti affetti da BPCO in fase di stabilità clinica, cercando di dare indicazioni sulla selezione dei pazienti che potrebbero maggiormente beneficiare di questo trattamento.

Corrispondente: Bianca Beghé, Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Malattie dell'Apparato Respiratorio, AOU di Modena, via del Pozzo 71, 41124 Modena, Italia.
Tel.: +39.059.4222198 - Fax: +39.059.4224231.
E-mail: bianca.beghe@unimore.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright A. Marchioni et al., 2015
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:465-474

L'insufficienza respiratoria cronica nella BPCO: approccio fisiopatologico

L'insufficienza respiratoria cronica nel paziente affetto da BPCO è una condizione complessa determinata da profonde alterazioni della meccanica respiratoria e dello scambio gassoso, che coinvolge la funzione dei muscoli respiratori e il controllo dei centri respiratori.

Il risultato clinico è l'insorgenza di una insufficienza respiratoria ipossiémico-ipercapnica cronica e di disturbi respiratori nel sonno. Per poter meglio comprendere il meccanismo dell'insufficienza respiratoria ipercapnica, ci rifacciamo a modelli matematici che hanno lo scopo di descrivere i rapporti tra i diversi elementi fisiologici che mantengono l'omeostasi della PaCO_2 .

Analizziamo l'equazione della PaCO_2 :

$$\text{PaCO}_2 = k \text{ VCO}_2/\text{VA} \quad (1)$$

dove la PaCO_2 è la pressione parziale di CO_2 , VCO_2 è la produzione di CO_2 da parte del metabolismo tessutale (che nei soggetti normali a riposo è circa 3 mL/min/kg) e la VA è la ventilazione alveolare. Come si può notare, per una data produzione di CO_2 da parte dei tessuti, il mantenimento della PaCO_2 entro livelli costanti dipende dalla ventilazione alveolare. Essendo la ventilazione alveolare corrispondente alla ventilazione minuto VE (prodotto del volume corrente Vt per la frequenza respiratoria) alla quale si sottrae la ventilazione dello spazio morto VD (prodotto del volume dello spazio morto per la frequenza respiratoria), l'equazione 1 può essere riscritta in questo modo:

$$\text{PaCO}_2 = k \text{ VCO}_2/\text{VE} - \text{VD} \quad (2)$$

che a sua volta può essere elaborata nella seguente equazione:

$$\text{PaCO}_2 = \text{VCO}_2/\text{VE} [1 - \text{VD}/\text{Vt}] \quad (3)$$

Considerando queste equazioni risulta chiaro che la PaCO_2 viene mantenuta costante dal sistema respiratorio mediante una ventilazione alveolare che permette di eliminare la CO_2 prodotta. Ogni aumento della CO_2 (causato da condizioni metaboliche o di altra natura) deve pertanto essere compensato da un proporzionale aumento della ventilazione alveolare per mantenere i livelli di PaCO_2 entro i valori di normalità. L'altro aspetto da notare è l'importanza del rapporto VD/Vt , che indica la quota di volume corrente che viene sprecata nello spazio morto. Questo rapporto normalmente varia da 0,2 a 0,3, ma in alcune condizioni patologiche può risultare significativamente aumentato. Se la produzione di CO_2 rimane sta-

bile un aumento del VD/Vt richiede un proporzionale aumento della ventilazione minuto VE, se si vuole mantenere la PaCO_2 costante. Gli studi di Wagner e Dantzker che hanno usato il metodo dei gas inerti per studiare il rapporto ventilazione/perfusione nei pazienti affetti da BPCO in condizioni di compenso, hanno evidenziato un aumento dello spazio morto fisiologico con un VD/Vt calcolato variabile dallo 0,35 allo 0,65.¹⁴ Nel caso di riacutizzazione di BPCO il rapporto VD/Vt aumenta ulteriormente e può raggiungere valori di 0,6-0,8. In queste condizioni la normocapnia viene mantenuta solo a scapito di una elevata risposta ventilatoria. Ora per comprendere il ruolo dei muscoli respiratori nello sviluppo della insufficienza respiratoria cronica ipercapnica dobbiamo considerare un'ulteriore elaborazione della equazione 3. La generazione del volume corrente Vt dipende dall'impedenza del sistema respiratorio passivo (le forze che di fatto si oppongono all'insufflazione: l'elastanza e la resistenza). Più elevate sono l'elastanza e le resistenze, più alta sarà l'impedenza del sistema respiratorio e maggiore sarà il lavoro richiesto per mobilizzare il volume corrente Vt . Pertanto il Vt sarà il risultato dell'impedenza del sistema respiratorio ma anche della pressione negativa che viene applicata al sistema per generare il movimento e il volume corrente stesso. Se consideriamo la pressione esofagea come un surrogato della pressione che muove il sistema respiratorio, le relazioni che legano la PaCO_2 a questi nuovi elementi sono descritte dalla elaborazione della equazione 3:

$$\text{PaCO}_2 = \text{VCO}_2/\text{VE} [1 - \text{VD}/Z \int \text{Pes}] \quad (4)$$

dove Z corrisponde all'impedenza del sistema respiratorio, e $\int \text{Pes}$ è l'integrale rispetto al tempo della variazione di pressione esofagea che equivale alla pressione applicata al sistema respiratorio per generare il Vt . Da quanto esposto risulta chiaro che qualsiasi patologia cronica che determini un aumento dello spazio morto fisiologico (VD/Vt), e dell'impedenza del sistema respiratorio (Z) comporti un aumento della richiesta ventilatoria e del lavoro respiratorio per evitare lo sviluppo di ipercapnia. Questo lavoro respiratorio è generato essenzialmente dai muscoli inspiratori che, come è noto, hanno una capacità di sostenere un determinato sforzo limitata nel tempo. Per mantenere il lavoro necessario per l'attività respiratoria i muscoli devono ottenere sufficienti substrati energetici, ed è ormai stabilito che quando la necessità di ossigeno è superiore al suo rifornimento, i muscoli respiratori non riescono ad assicurare una ventilazione adeguata. Il flusso ematico al diaframma è un fattore critico per il mantenimento del rifornimento dei substrati e quindi di una valida attività diaframmatica. Durante la contrazione, il flusso ematico si riduce o si arresta, mentre durante la fase di rilasciamento del muscolo avviene

la restituzione del flusso. Bellamare *et al.* descrissero come il flusso ematico diaframmatico sia correlato alla pressione generata dal diaframma (Pdi) e alla durata dell'inspirazione (Ti/Ttot).^{15,16} L'espressione matematica di questo concetto viene denominata indice tensione-tempo del diaframma (TTdi) ed è stato utilizzato per descrivere il comportamento fisiologico del diaframma sottoposto a diversi carichi di lavoro e in condizioni patologiche:

$$TTdi = Pdi / Pdi \text{ massima} \times Ti / Ttot \quad (5)$$

dove Pdi è la pressione prodotta dal diaframma per generare il volume corrente (Vt), Pdi massima è la massima pressione che il diaframma è in grado di produrre, Ti è il tempo inspiratorio, Ttot è la durata totale del ciclo respiratorio.

C'è una relazione parabolica tra TTdi e flusso ematico del diaframma: la perfusione aumenta fino ad un valore di TTdi di 0,20, oltrepassando questo valore si ha un progressivo declino. Per valori di TTdi di 0,20 il diaframma riesce a sostenere il lavoro respiratorio per circa 1 ora e successivamente sviluppa fatica, mentre per un TTdi di 0,30 sono sufficienti 15 min.¹⁷ Queste relazioni fisiologiche mostrano come esista una soglia oltre la quale il diaframma sviluppa fatica che corrisponde ad un valore di TTdi critico compreso tra 0,15 e 0,18. Ovviamente essendo la perfusione un fattore cruciale per il mantenimento dell'efficienza della contrazione del diaframma, la fatica può svilupparsi anche per valori di TTdi inferiori a 0,15 quando la pressione di perfusione risulta essere ridotta, come

negli stati di shock. La Figura 1 è la rappresentazione grafica dell'indice tensione-tempo del diaframma.

Nei pazienti affetti da BPCO è presente un altro fattore che aumenta il carico meccanico al quale sono sottoposti i muscoli inspiratori: l'iperinflazione dinamica e lo sviluppo di PEEP intrinseca (PEEPi). La PEEPi è la presenza di una pressione alveolare positiva alla fine dell'espiazione, e corrisponde alla forza di retrazione elastica che deve essere controbilanciata dalla contrazione dei muscoli inspiratori prima dello sviluppo di un flusso inspiratorio. In conclusione nei pazienti affetti da BPCO grave il lavoro respiratorio è aumentato per diverse ragioni fisiologiche: i) un aumento della richiesta ventilatoria determinato dall'elevato rapporto VD/Vt; ii) un aumento dell'impedenza del sistema respiratorio; e iii) lo sviluppo di PEEPi. A questi fattori si aggiungono le osservazioni relative alla ridotta capacità di generare pressione del diaframma (Pdi massima) nei pazienti affetti da BPCO rispetto a soggetti sani.¹⁸ Questa riduzione di forza è stata in passato attribuita allo svantaggio meccanico secondario allo stato di iperinflazione che determina accorciamento delle fibre muscolari, ma recenti acquisizioni mostrano l'importanza di alterazioni strutturali e biochimiche come la perdita di miosina nel diaframma secondaria all'accelerata proteolisi attraverso la via ubiquitina-proteasome.¹⁹ A fronte di questa situazione, alcuni pazienti scelgono di adottare un pattern respiratorio frequente (con ridotto Ti/Ttot) e superficiale (con basso Vt e quindi minore Pdi/Pdi massima) per evitare di respirare sulla soglia di fatica del diaframma (TTdi > 0,15) e ridurre la sensazione di

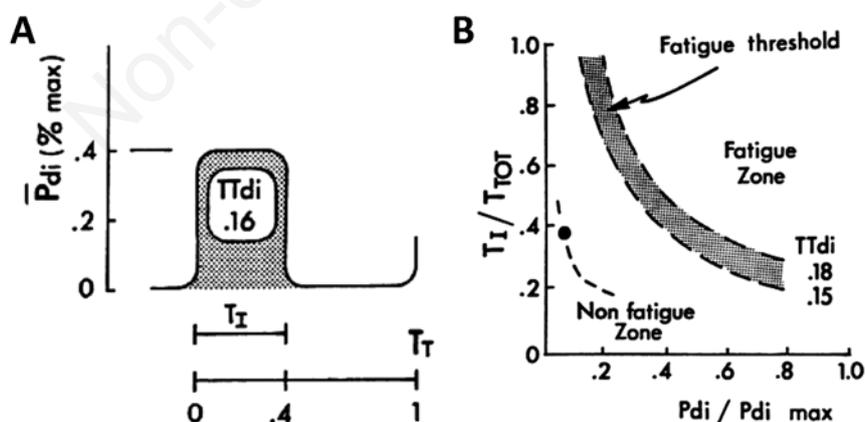


Figura 1. L'indice tensione-tempo del diaframma. A. Rappresentazione grafica dell'indice tensione-tempo del diaframma (TTdi). Il TTdi rappresenta l'integrale sul tempo della oscillazione della pressione transdiaframmatica. La pressione Pdi (%max) è espressa come frazione della pressione transdiaframmatica massima che il muscolo diaframma può generare, il tempo inspiratorio (Ti) è espresso come frazione del tempo totale del ciclo respiratorio (Tt). B. La soglia di fatica del diaframma (*fatigue threshold*) è costituito da un TTdi di 0,15-0,18, oltre questo valore il diaframma umano normale può sostenere il lavoro respiratorio per circa 1 ora prima di sviluppare fatica. Il lavoro respiratorio nella zona di non fatica (*non fatigue zone*) può essere sostenuto in maniera indefinita (Riprodotta da Bellamare e Grassino, 1982, con permesso¹⁶).

dispnea. Questa strategia protegge il diaframma dallo sviluppo di fatica ed esaurimento muscolare, ma comporta lo sviluppo di una insufficienza respiratoria ipercapnica cronica.²⁰

Effetti fisiologici della NIV nell'insufficienza respiratoria cronica

La ventilazione meccanica non invasiva (NIV) è in grado di migliorare l'ipercapnia, l'ipossiemia e i sintomi respiratori nei pazienti affetti da BPCO grave in fase di stabilità clinica.^{21,22} Il meccanismo con il quale la NIV determini questi benefici in realtà non è del tutto chiaro. Gli studi che hanno valutato gli effetti fisiologici della NIV nella BPCO grave, hanno inizialmente supportato il concetto di riduzione del lavoro respiratorio e del riposo dei muscoli inspiratori sottoposti a fatica.^{23,24} Nonostante sia nota la riduzione del lavoro respiratorio e dell'attività elettromiografica del diaframma in corso di NIV,^{25,26} il TTdi misurato nei pazienti affetti da BPCO con ipercapnia cronica risulta essere sotto la soglia di fatica del diaframma (TTdi medio: 0,098 nei pazienti con grave ipercapnia).²⁷ Questo è il risultato dell'adozione di un pattern respiratorio vantaggioso per i muscoli respiratori, ma deleterio per gli scambi gassosi, come già descritto in precedenza. Alcuni studi mostrano come l'applicazione della NIV ad intervalli durante il giorno sia in grado di ridurre l'iperinflazione polmonare, la PEEP_{idyn} e l'impedenza del sistema respiratorio (Z), determinando una significativa riduzione del carico meccanico ai quali i muscoli respiratori sono sottoposti.^{28,29} Questo risultato è in parte secondario alla modificazione del pattern respiratorio dei pazienti sottoposti a NIV: aumento del Vt e del tempo espiratorio (Te). Tale pattern di ventilazione si mantiene anche dopo la sospensione della NIV e facilita la desufflazione polmonare e lo svuotamento delle unità alveolari a costante di tempo più lento, comportando una riduzione della PEEP_{idyn}. In questi pazienti, la modificazione della PaCO₂ ha una forte correlazione con la riduzione della PEEP_{idyn}, mostrando il ruolo cruciale della iperinflazione dinamica nella modificazione del pattern respiratorio e della ventilazione alveolare. Il miglioramento dello scambio gassoso secondario all'utilizzo della NIV nella BPCO stabile può essere pertanto spiegato dalla concomitanza di diversi fattori: i) riduzione della iperinflazione e della PEEP_{idyn}; ii) riduzione dell'impedenza del sistema respiratorio; iii) riduzione del lavoro respiratorio; e iv) modificazione del pattern respiratorio con Vt e Te più elevati. L'impatto clinico di queste modificazioni fisiologiche perdura anche a distanza di tempo, come dimostrato dal miglioramento della dispnea e del *6-min walking distance* (6MWD) anche a 2 settimane dal trattamento nei pazienti affetti da BPCO sottoposti a NIV.²⁹

Influenza del sonno nell'insufficienza respiratoria cronica secondaria a BPCO

Il sonno è una condizione fisiologica costituita dall'alternarsi ciclico essenzialmente di due periodi: sonno non-REM (costituito da 4 fasi) e sonno REM (a sua volta suddiviso in forma tonica e forma fasica). Durante il sonno avvengono delle profonde modificazioni della respirazione secondarie ad un aumento delle resistenze delle alte vie aeree per ipotonia dei muscoli faringei, riduzione della risposta dei centri respiratori agli stimoli chimici e fisici, e riduzione dell'attività dei muscoli respiratori accessori. L'insieme di queste modificazioni determina una riduzione della ventilazione alveolare. Nei soggetti normali questa fisiologica ipoventilazione comporta un aumento della PaCO₂ di circa 2-8 mmHg, una riduzione della PaO₂ di 3-10 mmHg e una caduta della saturazione ossiemoglobinica inferiore del 2%.³⁰⁻³² Sebbene la riduzione della ventilazione avvenga pressoché in tutte le fasi del sonno, il culmine di questo fenomeno avviene nel sonno REM fasico, quando il pattern respiratorio diviene irregolare, rapido e superficiale. La risposta ventilatoria all'ipercapnia è ridotta durante tutte le fasi del sonno rispetto allo stato di veglia, ma decresce ulteriormente durante il sonno REM.³³ Inoltre, la comparsa di atonia dei muscoli intercostali ed accessori della respirazione durante il sonno REM, rende la ventilazione completamente dipendente dalla sola attività diaframmatica. Se queste modificazioni fisiologiche hanno scarsa influenza nel soggetto sano, nel paziente affetto da BPCO grave, possono determinare una grave ipoventilazione alveolare con desaturazione notturna, che ha il suo culmine nella fase REM. Il paziente affetto da BPCO in questa fase del sonno, presenta un aumento del carico meccanico che il diaframma deve sostenere mediante i seguenti meccanismi: i) aumento delle resistenze delle alte vie aeree che si associa alle già presenti elevate resistenze; ii) aumento della iperinflazione; iii) ridotta risposta ventilatoria all'ipercapnia e ipossiemia; e iv) ipotonia dei muscoli accessori della respirazione.³⁴ L'insieme di tali fattori facilita la comparsa di una significativa ipoventilazione durante il sonno REM. Un altro fattore determinante le desaturazioni notturne è il peggioramento del *mismatch* ventilo-perfusorio secondario alla riduzione della capacità funzionale residua, che nel soggetto normale può decrescere del 10% in clinostatismo, ma nel BPCO può essere di entità maggiore.³⁵ Nel caso in cui il *mismatch* ventilo-perfusorio sia il meccanismo principale della desaturazione notturna, avverrà una riduzione della PaO₂ con un lieve o assente aumento della PaCO₂. Per quanto riguarda l'approccio clinico, esistono dei criteri basati sulla registrazione della saturazione di ossigeno durante il sonno, che ci permettono di definire la presenza di desaturazioni

notturne. Il paziente BPCO viene definito come affetto da desaturazioni notturne:

- in caso di ipossiemia diurna modesta o assente: i) quando durante il sonno è presente una saturazione ossiemoglobinica $<90\%$ per più di 5 min consecutivi (nadir $<85\%$); ii) il paziente durante il sonno passa più del 30% di registrazione con una saturazione ossiemoglobinica $<90\%$;
- in caso di preesistente ipossiemia: si definisce desaturazione notturna la caduta della $SaO_2 >4\%$ del valore basale, mentre si possono tenere i criteri precedenti per quanto riguarda il tempo della desaturazione.

Recentemente l'*American Academy of Sleep Medicine* ha dato una definizione di ipoventilazione notturna come un aumento $>1,3$ kPa della $PaCO_2$ (10 mmHg) durante il sonno, fino ad un valore $>6,7$ kPa per almeno 10 min.³⁶ Alcuni studi suggeriscono che, nei pazienti affetti da BPCO con ipossiemia diurna già conclamata, gli episodi di ipossiemia notturna possono contribuire allo sviluppo o al peggioramento della ipertensione polmonare, della policitemia, e nello scatenamento di aritmie cardiache.³⁷⁻³⁹ Inoltre le ipoventilazioni notturne potrebbero svolgere un ruolo nella comparsa di ipercapnia diurna attraverso il settaggio dei chemiorecettori centrali e la alterazione della risposta alla CO_2 , mediante la ritenzione renale di HCO_3^- . Nel soggetto affetto da BPCO con ipercapnia cronica l'ipoventilazione notturna è un evento frequente che interessa circa il 43% dei pazienti e la gravità di questi episodi correla con la $PaCO_2$ diurna.^{40,41} Inoltre bisogna considerare che i pazienti affetti da BPCO, con una prevalenza simile alla popolazione generale, possono presentare apnee ostruttive durante il sonno che si sovrappongono alle alterazioni già descritte.⁴² L'associazione di BPCO e sindrome della apnee ostruttive nel sonno viene definita *overlap syndrome*, e si associa a ipossiemia ed ipercapnia diurne peggiori, ad una più grave ipertensione polmonare che può portare allo sviluppo di cuore polmonare e ad un aumentato rischio di morte per tutte le cause, rispetto ai pazienti affetti dalla sola BPCO.^{43,44} Quanto esposto suggerisce l'esistenza di un forte razionale all'uso della ventilazione meccanica non invasiva durante il periodo notturno in alcune categorie di pazienti affetti da BPCO con insufficienza respiratoria cronica. In primo luogo, l'applicazione di una pressione positiva nella vie aeree durante il sonno è in grado di contrastare l'aumento delle resistenze delle alte vie aeree secondaria alla ipotonia dei muscoli dilatatori del faringe, e questo è un vantaggio sia nel paziente con ipoventilazione notturna che nella *overlap syndrome*. In secondo luogo, l'applicazione di una ventilazione meccanica non invasiva notturna nel paziente affetto da BPCO con ipercapnia cronica, può prevenire le ipoventilazioni notturne migliorando la $PaCO_2$ e la PaO_2

durante lo stato di veglia rispetto alla sola ossigenoterapia domiciliare.⁴⁵ Questo risultato sembra essere secondario al reset del drive respiratorio con ripristino della sensibilità dei chemiorecettori centrali per la $PaCO_2$, precedentemente inibito dalle ipoventilazioni notturne.⁴⁶ Inoltre la ventilazione meccanica non invasiva notturna può migliorare lo scambio gassoso e ridurre il lavoro respiratorio, mediante un aumento della capacità funzionale residua, la riduzione delle aree di microatelettasia dorsali e il miglioramento della *compliance* polmonare.

Risultati clinici della ventilazione meccanica non invasiva domiciliare nei pazienti affetti da BPCO

Nonostante vi sia un forte razionale fisiopatologico all'utilizzo della NIV domiciliare nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica ipercapnica secondaria a BPCO, i trial clinici che ne hanno valutato l'efficacia hanno dato risultati contrastanti.^{47,48} L'eterogeneità degli studi, il numero non elevato dei pazienti analizzati, la preponderanza di studi non controllati e i differenti livelli di pressione inspiratoria applicati, sono i diversi fattori che hanno contribuito a rendere difficile trarre delle conclusioni definitive su questo argomento. Inoltre, bisogna considerare, come recenti studi abbiano evidenziato l'importanza dell'impostazione del ventilatore meccanico nel miglioramento della funzione respiratoria durante il respiro spontaneo. Nei prossimi paragrafi analizzeremo i fattori principali che devono essere considerati nella decisione di quando e come iniziare una NIV domiciliare nel paziente affetto da BPCO con ipercapnia cronica.

Influenza dell'impostazione del ventilatore

Quella che viene definita *high-intensity* NIV (Hi-NIV) è un approccio ventilatorio che mira alla massima riduzione della $PaCO_2$, usando elevati valori di pressione inspiratoria (in media vicino ai 30 cmH₂O) e alte frequenze respiratorie di backup.⁴⁹ Uno studio randomizzato e controllato ha confrontato il trattamento con Hi-NIV (pressione inspiratoria media di 29 cmH₂O in modalità controllata) verso un trattamento con NIV a bassa intensità (pressione inspiratoria media 15 cmH₂O, modalità assistita) per 6 settimane in pazienti affetti da BPCO e ipercapnia cronica.⁵⁰ Solo i pazienti che venivano sottoposti a Hi-NIV mostravano un significativo miglioramento in termini di $PaCO_2$, FEV1, FVC e qualità di vita (*health-related quality-of-life*: HRQL). Un successivo studio randomizzato ha analizzato, su una piccola casistica di pazienti affetti da BPCO con ipoventilazione notturna ed ipercapnia cronica, l'influenza del settaggio del ventilatore con la strategia ad alta intensità.⁵¹ I risultati non mostrano differenza in termini

di vantaggio funzionale respiratorio tra la ventilazione con elevata pressione inspiratoria e alta frequenza di backup verso la metodica ad alte pressioni inspiratorie ma bassa frequenza di backup. Questo dato suggerisce come la elevata pressione inspiratoria sia l'elemento terapeutico più importante della strategia Hi-NIV. Una recente metanalisi ha analizzato 7 studi randomizzati e controllati che hanno arruolato pazienti affetti da BPCO con ipercapnia cronica, confrontando l'utilizzo di NIV più terapia medica standard verso la sola terapia medica standard.⁵² L'outcome primario era l'emogasanalisi arteriosa (PaCO₂, PaO₂), il 6MWD e la HRQL. L'outcome secondario era la funzione polmonare (FEV1 e FVC) e dei muscoli respiratori (misurata con la MIP), la qualità del sonno e la sensazione di dispnea. Non vi erano differenze statisticamente significative sia per l'outcome primario che secondario tra il gruppo di pazienti in NIV domiciliare rispetto al gruppo con la sola terapia medica. L'analisi per sottogruppi ha però evidenziato una differenza significativa nella modificazione della PaCO₂ dopo 3 mesi quando i pazienti venivano ventilati con livelli di pressione inspiratoria superiori a 18 cmH₂O e quando il trattamento ventilatorio notturno veniva somministrato per più di 5 ore. Sulla base di quanto esposto, i dati a disposizione ci inducono a usare pressioni inspiratorie elevate una volta che viene deciso di iniziare una NIV notturna a domicilio, anche se dobbiamo considerare l'effetto della riduzione della gittata cardiaca che consegue all'utilizzo di una Hi-NIV.⁵³⁻⁵⁵

Influenza della NIV domiciliare sulle riacutizzazioni e sui ricoveri necessità di ospedalizzazione

Ad oggi gli studi che hanno valutato l'efficacia della NIV domiciliare sulla prevenzione delle riacutizzazioni gravi e dei ricoveri ospedalieri sono pochi.

Tre studi randomizzati e controllati hanno valutato l'effetto della NIV sulla necessità di ricovero in pazienti affetti da BPCO con ipercapnia cronica trattati con NIV domiciliare e OTLT o trattati con la sola OTLT.⁵⁶⁻⁵⁸ L'aggiunta della NIV non determinava una significativa modificazione del numero di ricoveri ospedalieri. Uno solo di questi studi mostrava tuttavia una riduzione del numero di ricoveri nel gruppo trattato con la NIV, che però era limitato ai soli tre mesi del follow-up (5% vs 15%, P<0,05), mentre questo beneficio si perdeva dopo 6 mesi di trattamento (18% vs 19%).⁵⁶ Tutti questi 3 studi hanno usato un trattamento di ventilazione meccanica non invasiva a bassa intensità e non hanno evidenziato un significativo miglioramento dei parametri fisiologici respiratori diurni. Due studi successivi hanno cercato di chiarire l'influenza della NIV a lungo termine sulla frequenza di riacutizzazioni con necessità di ricovero in popolazioni di pazienti affetti da BPCO con ipercapnia cronica. Cheung *et al.* hanno randomizzato 47 pazienti affetti da BPCO, che erano stati sottoposti

a NIV per una riacutizzazione grave, a ricevere a domicilio una NIV placebo (CPAP a 5 cmH₂O) o una NIV (pressione inspiratoria media: 14 cmH₂O, pressione espiratoria: 5 cmH₂O).⁵⁹ L'outcome primario dello studio era il numero di riacutizzazioni gravi con insufficienza respiratoria ipercapnica che richiedevano modificazioni dei parametri delle ventilazione meccanica già in corso. A un anno il gruppo trattato con NIV ha avuto una riduzione significativa di tali eventi (38,5%) rispetto al gruppo in NIV placebo (60,2%). Funk *et al.* hanno randomizzato 26 pazienti affetti da BPCO a sospendere o proseguire la NIV domiciliare a distanza di 6 mesi da una riacutizzazione con insufficienza respiratoria ipossièmica ipercapnica.⁶⁰ Nonostante non vi erano differenze nel numero di riacutizzazioni e di ricoveri per tutte le cause, nel gruppo di pazienti che proseguiva la NIV si è evidenziato un beneficio clinico in termini di minor deterioramento respiratorio e necessità di modificazione della ventilazione meccanica. In considerazione di questi risultati è stato recentemente eseguito il *RESCUE trial*, con un outcome primario composito: il time to event, inteso come l'intervallo di tempo al successivo ricovero per cause respiratorie o al decesso.⁶¹ Questo studio ha randomizzato 201 pazienti affetti da BPCO con persistente ipercapnia, dopo una riacutizzazione che ha richiesto trattamento in NIV, ad essere sottoposti a NIV notturna domiciliare o alla sola terapia medica. La NIV domiciliare era stata impostata con l'uso della massima pressione inspiratoria tollerata dal paziente (IPAP media 19 cmH₂O), con criteri simili a quelli già citati della Hi-NIV. Al termine di 12 mesi di follow-up il time to event non mostrava differenza significativa tra i due gruppi, nonostante vi fosse un miglioramento della PaCO₂ diurna e una riduzione delle ipoventilazioni notturne nel gruppo trattato con la NIV. Il fallimento di questo studio pone il quesito della necessità della selezione del paziente e del timing di inizio della NIV domiciliare.⁶² Innanzitutto il grado di ipercapnia nei pazienti sottoposti a randomizzazione era modesto (PaCO₂ <60 mmHg di media), e in secondo luogo probabilmente la randomizzazione doveva essere eseguita ad alcuni mesi di distanza dalla riacutizzazione in modo da selezionare i pazienti con persistente insufficienza respiratoria.

Influenza sulla sopravvivenza

Nonostante alcuni studi abbiano evidenziato come l'ipercapnia costituisca un fattore prognostico negativo nel paziente affetto da BPCO in ossigenoterapia domiciliare,⁶³ i principali studi clinici randomizzati non hanno mostrato un chiaro beneficio in termini di sopravvivenza con l'aggiunta della NIV a lungo termine.^{56,58} Solo più recentemente McEvoy *et al.* hanno dimostrato un piccolo miglioramento in termini di sopravvivenza, ma a scapito di un peggioramento della qualità di vita.⁵⁷ Bisogna comunque considerare che

in tutti questi studi veniva utilizzata una NIV con basse pressioni inspiratorie e non vi era miglioramento della ipercapnia diurna. Di recente uno studio prospettico, multicentrico, randomizzato e controllato su pazienti con BPCO con ipercapnia cronica (PaCO_2 maggiore di 51 mmHg) in fase di stabilità clinica ha analizzato la ricaduta di una NIV impostata per ottenere la massima riduzione della PaCO_2 (Hi-NIV).⁶⁴ Centonovantacinque pazienti sono stati randomizzati ad essere sottoposti a NIV domiciliare (102 pazienti) per almeno 6 ore al giorno, preferibilmente durante le ore notturne, oppure a ricevere la sola terapia medica (93 pazienti). La pressione inspiratoria media applicata era di 22 cmH₂O, con elevate frequenze di back-up. Il follow-up durava 1 anno e l'outcome primario era la mortalità per tutte le cause. La mortalità ad 1 anno era del 12% nel gruppo sottoposto a NIV rispetto al 33% del gruppo trattato con la sola terapia medica (Figura 2). Oltre al vantaggio in termini di sopravvivenza si evidenziava un miglioramento significativo dei parametri fisiologici (pH, PaCO_2 , bicarbonati, FEV1) e della qualità di vita (HRQL).

Influenza dell'*overlap syndrome* e del fenotipo

Come già scritto in precedenza l'associazione di BPCO e sindrome delle apnee durante il sonno viene definita *overlap syndrome*. In questa condizione l'utilizzo della NIV o CPAP notturna ha un importante razionale. Nell'*overlap syndrome* alcuni studi mostrano un miglioramento della sopravvivenza con l'applicazione della CPAP notturna, conseguente all'eliminazione del rischio di morte aggiuntivo rispetto ai pazienti con la sola BPCO. Un recente studio brasiliano ha valutato la sopravvivenza in una popolazione di pazienti affetti da *overlap syndrome* ed ipossiemia diurna.⁴⁴ La sopravvivenza a 5 anni era solo del 26% nei pazienti che non erano stati sottoposti al trattamento con CPAP (per intolleranza o per rifiuto), rispetto al 71% dei pazienti sottoposti a CPAP e ossigenoterapia, e al 26% del gruppo trattato con la sola ossigenoterapia. Oltre ai disturbi del sonno anche il fenotipo della BPCO può influenzare la risposta alla NIV domiciliare. Il paziente affetto da BPCO e obesità costituisce un sottogruppo di pazienti correlato a quello che viene definito *fenotipo sistemico della BPCO*, caratterizzato da minore ostruzione delle vie aeree, obesità, maggiori comorbidità di natura cardiovascolare e metabolica. Diversamente il fenotipo di *BPCO respiratorio* è caratterizzato da una più grave ostruzione delle vie aeree ma minori comorbidità.⁶⁵ Un recente studio di coorte prospettico ha analizzato i fattori che influenzano la prognosi (mortalità e ricoveri per riacutizzazione) di una popolazione di BPCO in NIV domiciliare.⁶⁶ Solo il sottogruppo di pazienti affetti da BPCO ed obesità, con aderenza al trattamento ventilatorio per più di 5 ore al giorno, presentava un significativo miglioramento della pro-

gnosi. Questo studio suggerisce come il diverso *fenotipo* di BPCO possa condizionare la risposta al trattamento con NIV a lungo termine.

La competenza specialistica e la selezione del paziente BPCO da sottoporre a NIV

Come già illustrato nei precedenti paragrafi, attualmente le evidenze scientifiche su l'uso della NIV nel paziente affetto da BPCO sono contraddittorie, anche se alcuni studi recenti mostrano risultati promettenti. Lo specialista ha il difficile compito di selezionare il paziente da sottoporre a NIV domiciliare, tenendo presente la frammentarietà dei risultati forniti dalla letteratura e considerando le più recenti acquisizioni. Il fenotipo del paziente BPCO, il tipo di impostazione della ventilazione meccanica e l'eventuale presenza di disturbi sonno-correlati, sono tutti parametri che devono essere considerati nella prescrizione di una NIV domiciliare. La ormai datata *consensus conference* dell'ACCP proponeva la prescrizione di NIV domiciliare nel paziente BPCO con le caratteristiche che sono illustrate nella Tabella 1.⁶⁷ Queste raccomandazioni prevedono come indicazione una ipercapnia superiore a 55 mmHg, che in realtà non è un parametro indispensabile per una ventilazione meccanica a lungo termine, soprattutto se tale condizione è ben tollerata e il paziente è clinicamente stabile. Tra i criteri utili per la decisione di sottoporre il paziente BPCO a un trattamento domiciliare con la NIV, vi è il numero di riacutizzazioni con ipercapnia che richiedono il ricovero. Come già descritto, i dati a disposizione sull'efficacia

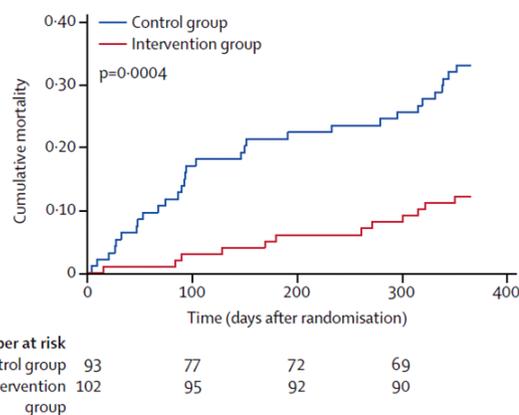


Figura 2. Kaplan-Meier della mortalità per tutte le cause. Risultati ottenuti dopo 1 anno dalla randomizzazione a NIV domiciliare (*interventional group*) o solo terapia medica (*control group*). Si noti la significativa riduzione di mortalità nel gruppo di pazienti BPCO trattati con la NIV domiciliare (Riprodotta da Kohnlein et al., 2014, con permesso⁶⁴).

Tabella 1. Indicazioni alla NIV domiciliare nella BPCO.

Stabilire la diagnosi di BPCO	Anamnesi Esame obiettivo Test funzionali respiratori
Ottimizzare il trattamento della BPCO	Broncodilatatori Ossigenoterapia se indicato
Escludere altre patologie se clinicamente indicat	Polisonnografia (se sospetto OSAS)
Indicazioni alla NIV domiciliare	
1. Sintomi	Dispnea, astenia, cefalea mattutina
2. Criteri fisiologici (1 dei seguenti)	a. PaCO ₂ >55 mmHg b. PaCO ₂ tra 50 e 54 mmHg con desaturazioni notturne (SaO ₂ ≤88% per 5 min consecutivi mentre riceve O ₂ ≥2 L min) c. PaCO ₂ tra 50 e 54 mmHg con frequenti ospedalizzazioni per insufficienza respiratoria ipercapnica (≥2 in 1 anno)

Fonte dei dati: ACCP Consensus Conference Report, 1999.⁶⁷

della NIV domiciliare di ridurre i ricoveri sono contrastanti. Nonostante questo il paziente BPCO con frequenti riacutizzazioni potrebbe essere un buon candidato alla NIV a lungo termine. La valutazione del fenotipo deve anch'essa partecipare alla decisione: il *fenotipo sistemico* con maggiori comorbidità, spesso obeso costituisce il fenotipo ideale per la ventilazione a lungo termine. Nei pazienti nei quali vi sia il sospetto di apnee ostruttive nel sonno, l'indagine polisonnografica risulta indispensabile per la diagnosi di *overlap syndrome*, che come già descritto costituisce una patologia nella quale vi è una sicura indicazione alla NIV o CPAP notturna.

Una volta selezionato il paziente ideale al trattamento domiciliare, sarà necessario considerare la modalità di ventilazione meccanica e la *compliance* del paziente. In primo luogo l'utilizzo di una NIV impostata per ottenere la massima riduzione della PaCO₂, con i criteri della Hi-NIV (elevata pressione inspiratoria: almeno 18 cmH₂O, alta frequenza di back up), ha dimostrato una maggiore efficacia nel miglioramento dei parametri respiratori diurni, rispetto all'utilizzo di una NIV con basse pressioni inspiratorie. In secondo luogo la *compliance* del paziente al trattamento deve essere uno dei principali criteri da considerare. I dati che abbiamo a disposizione mostrano infatti come solo l'applicazione della NIV per un tempo superiore alle 5 ore durante la notte è in grado di ridurre i livelli di PaCO₂ dopo 3 mesi di trattamento.⁵²

Conclusioni

L'insufficienza respiratoria cronica nella patologia pneumologica pura è una condizione complessa e gravata da una elevata mortalità. Il tentativo di migliorare

la prognosi e la qualità di vita dei pazienti affetti da BPCO con insufficienza respiratoria cronica ipossiemica ipercapnica, che non sono controllati dalla sola terapia medica e dall'ossigenoterapia domiciliare, ha portato alla introduzione della NIV a lungo termine. Nonostante gli studi clinici randomizzati e controllati su questo trattamento hanno dato risultati contrastanti, gli studi più recenti condotti su popolazioni numerose hanno ottenuto dei risultati incoraggianti in termini prognostici, e hanno quindi riaccessato l'entusiasmo all'utilizzo della NIV domiciliare. La selezione del paziente, oggi, costituisce l'elemento principale da considerare, essendo le evidenze attuali non sufficienti alla raccomandazione di estendere questa metodica a tutta la popolazione di pazienti affetti da BPCO con ipercapnia cronica. Gli studi futuri dovranno prendere in considerazione i diversi fenotipi di pazienti affetti da BPCO e i livelli di gravità dell'insufficienza respiratoria cronica, per chiarire le indicazioni alla NIV a lungo termine, e la tipologia di paziente che ne può trarre maggiore beneficio.

Bibliografia

1. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93:391-8.
2. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981;1:681-6.
3. Slenter RHJ, Sprooten RTM, Kotz D, et al. Predictors of 1-year mortality at hospital admission for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2013;85:15-26.
4. Costello R, Deegan P, Fitzpatrick M, McNicholas WT.

- Reversible hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease: a distinct pattern of respiratory failure with a favorable prognosis. *Am J Med* 1997;102:239-44.
5. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003;124:459-67.
 6. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995;274:1852-7.
 7. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, et al. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:961-6.
 8. Ai-Ping C, Lee KH, Lim TK. In-hospital and 5-year mortality of patients treated in the ICU for acute exacerbation of COPD: a retrospective study. *Chest* 2005;128:518-24.
 9. Chu CM, Chan VL, Lin AW, et al. Readmission rates and life threatening events in COPD survivors treated with non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. *Thorax* 2004;59:1020-5.
 10. Taylor CT, Cummins EP. Regulation of gene expression by carbon dioxide. *J Physiol* 2011;589:797-803.
 11. Kregenow DA, Rubenfeld GD, Hudson LD, Swenson ER. Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. *Crit Care Med* 2006;34:1-7.
 12. Wang N, Gates KL, Trejo H, et al. Elevated CO₂ selectively inhibits interleukin-6 and tumor necrosis factor expression and decreases phagocytosis in the macrophage. *FASEB J* 2010;24:2178-90.
 13. Gates KL, Howell HA, Nair A, et al. Hypercapnia impairs lung neutrophil function and increase mortality in murine *Pseudomonas pneumonia*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013;49:821-8.
 14. Wagner PD, Dantzker DR, Dueck R, et al. Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 1977;59:203-16.
 15. Bellamare F, Wright D, Lavigne C, Grassino A. Effect of tension and timing of contraction on the blood flow of diaphragm. *J Appl Physiol* 1983;54:1597-606.
 16. Bellamare F, Grassino A. Effect of pressure and timing of contraction on human diaphragmatic fatigue. *J Appl Physiol* 1982;53:1190-5.
 17. Roussos C, Macklem P. Diaphragmatic fatigue in man. *J Appl Physiol* 1977;43:189-97.
 18. Levine S, Nguyen T, Kaiser LR, et al. Human diaphragm remodeling associated with chronic obstructive pulmonary disease: clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:706-13.
 19. Ottenheijm CAC, Heunks LMA, Dekhuijzen PNR. Diaphragm muscle fiber dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: toward a pathophysiological concept. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1233-40.
 20. Calverley PMA. Respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:26s-30s.
 21. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J* 2007;30:293-306.
 22. Clini E, Sturani C, Rossi A, et al. Rehabilitation and Chronic Care Study Group, Italian Association of Hospital Pulmonologists (AIPO). The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002;20:529-38.
 23. Consensus Conference. Clinical indications for non-invasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. A consensus conference report. *Chest* 1999;116:521-34.
 24. Metha S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:540-77.
 25. Nava S, Ambrosino N, Rubini F. Effect of nasal pressure support ventilation and external PEEP on diaphragmatic activity in patients with severe stable COPD. *Chest* 1993;103:143-50.
 26. Renston JP, DiMarco AF, Supinsky GS. Respiratory muscle rest using nasal BiPAP ventilation in patients with stable severe COPD. *Chest* 1994;105:1053-60.
 27. Begin P, Grassino A. Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:905-12.
 28. Diaz O, Bégin P, Torrealba B, et al. Effects of noninvasive ventilation on lung hyperinflation in stable hypercapnic COPD. *Eur Respir J* 2002;20:1490-8.
 29. Diaz O, Bégin P, Andresen M, et al. Physiological and clinical effects of diurnal noninvasive ventilation in hypercapnic COPD. *Eur Respir J* 2005;26:1016-23.
 30. Bulow K. Respiration and weakness in man. *Acta Physiol Scand Suppl* 1963;209:1-110.
 31. Douglas NJ, White DP, Weil JV, et al. Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:758-62.
 32. Robin ED, Whaley RD, Crump CH, Travis DM. Alveolar gas tensions, pulmonary ventilation and blood pH during physiologic sleep in normal subjects. *J Clin Invest* 1958;37:981-9.
 33. Collop NA, Salas RE, Delayo M, Gamaldo C. Normal sleep and circadian processes. *Crit Care Clin* 2008;24:449-60.
 34. Collop N. Sleep and sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010;80:78-86.
 35. Ballard RD, Clover CW, Shu BY. Influence of sleep on respiratory function in emphysema. *Am Respir Crit Care Med* 1995;151:945-51.
 36. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American Academy of sleep medicine. *J Clin Sleep Med* 2012;8:597-619.
 37. Weitzenblum E, Chaouat A. Sleep and chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med Rev* 2004;8:281-94.
 38. Tirlapur VG, Mir MA. Nocturnal hypoxaemia and associated electrocardiographic changes in patients with chronic obstructive airways disease. *N Engl J Med* 1982;306:125-30.
 39. Fletcher EC, Levin DC. Cardiopulmonary hemodynamics during sleep in subjects with chronic obstructive pulmonary disease; the effect of short and long-term O₂. *Chest* 1982;85:6-14.
 40. Donoghue FJO, Catcheside PG, Ellis EE, et al. Sleep hypoventilation in hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and associated factors. *Eur Respir J* 2003;21:977-84.
 41. Holmedahl NH, Overland B, Fondenes O, et al. Sleep hypoventilation and daytime hypercapnia in stable ch-

- ronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD* 2014; 9:265-75.
42. Bednarek M, Plywaczewski R, Jonczack L, Zielinski J. There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. *Respiration* 2005;72:142-9.
 43. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:325-31.
 44. Machado MCL, Vollmer WM, Togeiro SM, et al. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. *Eur Respir J* 2010;35:132-7.
 45. Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:538-44.
 46. Elliott MW, Mulvey DA, Moxham J, et al. Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in COPD: mechanisms underlying changes in arterial blood gas tensions. *Eur Respir J* 1991;4:1044-52.
 47. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J* 2007;30:293-306.
 48. Wijkstra PJ, Lacasse Y, Guyatt GH, et al. A meta-analysis of nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in patients with stable COPD. *Chest* 2003;124:337-43.
 49. Windisch W, Haenel M, Storre JH, Dreher M. High-intensity non-invasive positive pressure ventilation for stable hypercapnic COPD. *Int J Med Sci* 2009;6:72-6.
 50. Dreher M, Storre JH, Schmoor C, Windisch W. High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: a randomised crossover trial. *Thorax* 2010;65:303-8.
 51. Murphy PB, Brignall K, Moxham J, et al. High pressure versus high intensity noninvasive ventilation in stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *Int J COPD* 2012;7:811-8.
 52. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein RS, et al. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation in stable COPD: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Respir Med* 2014;108:329-37.
 53. Esquinas AM, Scala R, Nasilowsky J. Inspiratory pressure during noninvasive ventilation in stable COPD: help the lungs, but do not forget the heart. *Eur Respir J* 2013;41:764-5.
 54. Lukacsovits J, Carlucci A, Hill N. Physiological changes during low- and high-intensity noninvasive ventilation. *Eur Respir J* 2012;39:869-75.
 55. Lukacsovits J, Nava S. Inspiratory pressure during non-invasive ventilation in stable COPD: help the lungs, but do not forget the heart. *Eur Respir J* 2013;41:765-6.
 56. Casanova C, Celli BR, Tost L, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000;118:1582-90.
 57. McEvoy RD, Pierce J, Hillman D, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009;64:561-6.
 58. Clini E, Sturani C, Rossi A, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002;20:529-38.
 59. Cheung AP, Chan VL, Liong JT, et al. A pilot trial of non-invasive home ventilation after acidotic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:642-9.
 60. Funk GC, Beyer MK, Burghuber OC, et al. Long-term non-invasive ventilation in COPD after acute-on-chronic respiratory failure. *Respir Med* 2011;105:427-34.
 61. Struik FM, Sprooten RTM, Kerstjens HAM, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax* 2014;69:826-34.
 62. Murphy PB, Hart N. Trials of home mechanical ventilation in COPD: what have we learnt? *Thorax* 2014; 69:787-8.
 63. Foucher P, Baudouin N, Merati M, et al. Relative survival analysis of 252 patients with COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 1998;113:1580-7.
 64. Kohnlein T, Windisch W, Kohler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:698-705.
 65. Burgel PR, Paillasseur JL, Peene B, et al. Two distinct chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes are associated with high risk of mortality. *PLoS One* 2012;7:e51048.
 66. Borel JC, Pepin JL, Pison C, et al. Long-term adherence with non-invasive ventilation improves prognosis in obese COPD patients. *Respirology* 2014;19:857-65.
 67. ACCP Consensus report. Clinician indication for non-invasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. *Chest* 1999;116:521-34.

Approccio al paziente internistico, candidato alla ventilazione meccanica non invasiva: *key messages*

Matteo Giorgi Pierfranceschi

Dipartimento di Emergenza Urgenza, Ospedale della Val d'Arda, Piacenza, Italia

Introduzione

Nelle ultime tre decadi la ventilazione meccanica non invasiva (NIV) ha visto un ampliamento delle proprie indicazioni e una sua diffusione dalle terapie intensive e sub-intensive alle medicine d'urgenza, e di qui alle medicine interne, alle geriatriche, alle oncologiche, fino al domicilio. Diversi autori ritengono che il fattore più importante per il successo di questa procedura, in termini di efficacia e sicurezza, sia l'adeguato addestramento tecnico del personale, e che questo sia operativo 24 ore al giorno.¹⁻⁴ In questa trattazione prenderemo in considerazione il paziente ricoverato per insufficienza respiratoria acuta in un reparto di degenza che non abbia le caratteristiche di una terapia intensiva o subintensiva. Lo scopo dei prossimi paragrafi è di guidare il medico non esperto a un approccio razionale al paziente candidato alla NIV.

Addestramento, organizzazione e setting adeguati

Ogni unità operativa, in base alla propria esperienza e alle proprie risorse professionali e logistiche, dovrà produrre una check-list *personalizzata*^{4,5} che fungerà da guida anche nelle situazioni di più grave emergenza. In appendice riportiamo la check-list in uso presso la nostra unità operativa (Tabella 1).

L'utilizzo di uno skill o una check-list è necessario per l'inizio corretto e precoce della NIV e non può prescindere da una fase di addestramento del personale,

che deve portare ad una perfetta conoscenza delle procedure di assemblaggio, di impostazione dei parametri e dei messaggi di allarme del ventilatore in uso, che dovrebbe essere di un unico tipo per ogni fascia di apparecchiatura (basic, intermedia, avanzata). Inoltre tutto il personale dell'unità operativa deve acquisire le conoscenze in tema di NIV attraverso modelli di formazione frontale o *sul campo*, che dovrebbero essere ripetuti periodicamente. Poiché le problematiche organizzative possono interferire con la formazione capillare del personale sanitario di un'unità operativa o di un dipartimento, l'obiettivo a breve termine deve essere quello di formare un NIV-team, cioè medici ed infermieri adeguatamente addestrati a questo tipo di ventilazione ed in grado, a loro volta, di formare ulteriore personale sul campo. Inoltre la clinical competence di medici e degli infermieri potrà essere documentata dall'utilizzo di alcuni strumenti, quale la compilazione di una scheda di ventilazione (NIV-file; Figura 1), in grado di tracciare la corretta selezione del paziente, l'outcome della NIV e la composizione del team che ha operato in un determinato caso. Questo strumento di governance consente di tracciare la terapia ventilatoria eseguita, e di trasmettere i dati da un'equipe all'altra, per esempio da un Pronto Soccorso ad una Medicina Interna, garantendo la continuità assistenziale. Il NIV-file consente anche di quantificare la numerosità dei casi trattati e di stabilire con esattezza i consumi legati alla procedura (maschere e circuiti).

Selezione del paziente

La selezione del paziente candidato a NIV è un punto fondamentale per il successo di questa terapia, essa si basa su caratteristiche cliniche che definiscono i criteri d'inclusione ed esclusione da questa possibilità terapeutica (Tabelle 2 e 3). I fattori più importanti che si devono considerare sono: i) la patologia che ha determinato l'insufficienza respiratoria; ii) i valori emogasanalitici; iii) la presentazione clinica e l'aspettativa di vita del paziente.

Nota: In ogni caso l'utilizzo della niv non deve mai ritardare l'inizio della ventilazione meccanica invasiva quando indicata.

Corrispondente: Matteo Giorgi Pierfranceschi, Dipartimento di Emergenza Urgenza, Ospedale della Val d'Arda, Piacenza, Italia.

Tel.: +39.348.3006817.

E-mail: m.giorgi@ausl.pc.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright M. Giorgi Pierfranceschi, 2015

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:475-481

Patologia che ha determinato l'insufficienza respiratoria

Nei capitoli precedenti sono state fornite le evidenze a favore dell'utilizzo della NIV nel paziente con insufficienza respiratoria globale o parziale secondaria a riacutizzazione di BPCO^{6,7} e ad edema polmonare acuto.⁸⁻¹⁰

Emogasanalisi

I criteri emogasanalitici (EGA) che identificano il paziente con insufficienza respiratoria acuta e candidato a NIV sono: pH<7,35 e pCO₂>45 mmHg.

Un ulteriore dato fornito dall'EGA è la tensione parziale di O₂ (PaO₂) che ci fornisce un valore oggettivo per la definizione di insufficienza respiratoria (<55-60 mmHg), che associato alla clinica (frequenza respiratoria e attivazione dei mm. respiratori accessori) permette di individuare i pazienti con distress respiratorio, che costituisce una ulteriore indicazione alla NIV. Un parametro da derivare è il rapporto PaO₂/FiO₂ (P/F) che consente di stratificare la severità dell'ipossiemia e dell'effetto shunt del quadro clinico e di indirizzarlo, nei casi più severi, direttamente verso una terapia intensiva (P/F <200).

Presentazione clinica

La presentazione clinica del paziente deve essere oggettivata secondo una valutazione ABCD in cui devono essere considerati la presenza o meno di ostru-

zione delle vie respiratorie, la presenza di insufficienza respiratoria, l'emodinamica (aritmie, indice di shock e stato volemico del paziente) e lo stato neurologico del paziente, tenendo presente che un paziente con ostruzione delle vie respiratorie, o gravemente ipossico, instabile dal punto di vista emodinamico o neurologico può presentare controindicazioni assolute o relative alla NIV. La scala del coma di Kelly è lo score più utilizzato per la determinazione dello stato di vigilanza del paziente candidato alla NIV, il punteggio è permissivo fino a 3. Sebbene la NIV sia sempre più frequentemente utilizzata come trattamento palliativo a fine-vita,¹¹ anche l'aspettativa di vita del paziente e la sua anamnesi sono fondamentali per selezionare chi debba essere candidato a questo trattamento.

Inizio della procedura di ventilazione

Una volta selezionato il paziente attraverso i criteri clinici ed emogasanalitici sopra riportati, per iniziare correttamente la ventilazione non invasiva è necessario seguire una check-list predeterminata che permetta di eseguire tutta la procedura in modo tempestivo e corretto sia dal punto di vista tecnico che dal punto di vista clinico e deontologico.^{2,3} Ritorna quindi di estrema importanza la conoscenza tecnica della macchina, il tipo di circuito e di maschera che si andranno ad utilizzare che devono essere omologati e tra loro compatibili. La scelta dell'interfaccia è fondamentale per il successo della ventilazione non invasiva, l'interfaccia ideale deve

Tabella 1. Modello di checklist per l'inizio della NIV (in uso dal 2014 presso l'U.O. Pronto Soccorso, Ospedale Val d'Arda, AUSL di Piacenza).

Checklist di inizio NIV

Fase 1

- Raccogli anamnesi
- Inquadra la patologia (parametri, esame obiettivo, stato di coscienza, eco o Rx del torace)
- Emogasanalisi
- Indicazione a ventilazione (pH, pCO₂, pO₂, FR, PaO₂/FiO₂, distress)
- Valuta le cause rimovibili di insuff. respiratoria (corpo estraneo, oppioidi, BDZ)
- Imposta la terapia medica massimale e verifica eventuali controindicazioni alla NIV

Fase 2

- Verifica la disponibilità dell'apparecchiatura (ventilatore, maschera, circuito)
- Disponi un monitoraggio multiparametrico (FC, PA, SpO₂)
- Se cosciente, avverti il paziente che avvertirà una sensazione spiacevole
- Posiziona il letto/barella a 30-45°
- Imposta le pressioni (IPAP, EPAP) e la FiO₂ di inizio ventilazione
- Verifica la misura della maschera e posiziona le protezioni antidecubito
- Inizia la ventilazione mantenendo la maschera appoggiata al viso del paziente senza fissarla ed incoraggiando il paziente a fare lunghi respiri
- Fissa la maschera con i supporti
- Verifica la compliance e l'adattamento del paziente

Fase 3

- Imposta un programma di monitoraggio multiparametrico
- Imposta un programma di monitoraggio emogasanalitico

Fase 4

- Colloquio con i parenti

SCHEDA DI VENTILAZIONE NON INVASIVA
Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza Ospedale Unico Val d'Arda
AUSL di Piacenza

Data...../...../..... COGNOMENOME.....

CAUSA DI INSUFFICIENZA RESPIRATORIA

BPCO RIACUTIZZATA POLMONITE EPA

TEMPO DI UTILIZZO

INIZIO VENTILAZIONE (DATA e ORA)

FINE VENTILAZIONE (DATA e ORA)

MONITORAGGIO

BASALE	H.....	H.....	FINE	H.....
IPAP		IPAP	IPAP	
EPAP		EPAP	EPAP	
FiO2		FiO2	FiO2	
FR		FR	FR	
PA		PA	PA	
FC		FC	FC	
SO2		SO2	SO2	
KELLY		KELLY	KELLY	
PH		PH	PH	
PO2		PO2	PO2	
PCO2		PCO2	PCO2	
SPO2		SPO2	SPO2	
HCO3		HCO3	HCO3	
LATTATI		LATTATI	LATTATI	

MEDICO **INFERMIERE**

Figura 1. NIV-file. Modello di scheda di inizio ventilazione per la raccolta dei parametri di ventilazione, dei parametri del paziente e dello staff medico-infermiere che ha condotto la ventilazione (in uso dal 2012 presso il P'U.O. Pronto Soccorso, Ospedale Val d'Arda, Piacenza).

essere confortevole, permettere un miglioramento degli scambi ventilatori e un'adeguata interazione ventilatore/paziente. In uno studio di confronto la maschera è risultata lievemente più efficace rispetto al casco, nel ridurre la fatica inspiratoria e nel favorire il sincronismo tra ventilatore e paziente.¹²

All'inizio della ventilazione può esser utile impostare il ventilatore con parametri definiti per patologia utilizzando una modalità *bi-level* per BPCO riacutizzata ed edema polmonare ipercapnico e CPAP per l'edema polmonare non ipercapnico,^{2,3} come illustrato nei seguenti paragrafi.

BPCO riacutizzata

- i) Impostare i parametri: IPAP 10-12 cmH₂O e EPAP 4-5 cmH₂O (corrispondenti a una *pressure support* di 6-8);^{2,3,7}
- ii) Aumentare la FiO₂ fino a che la SpO₂ si stabilizza tra 88-92%.^{2,3,13,14}
- iii) Verificare che il volume corrente (Vt) sia pari a 6-8 mL/kg di peso corporeo ideale. In caso contrario, aumentare le pressioni di 2 cmH₂O (max 5 cmH₂O) ogni 10 min, fino ad ottenere una risposta terapeutica o evitare disagio al paziente (IPAP max di 20 cmH₂O e EPAP max di 4-5 cmH₂O).^{2,3,7}
- iv) Impostare il trigger inspiratorio (più sensibile).

Edema polmonare acuto non ipercapnico

- i) Impostare la PEEP a 8-10 cmH₂O;
- ii) regolare il flusso di O₂ per mantenere una SpO₂ di 94-98%, partendo subito da flussi superiori al 40%.

Edema polmonare acuto ipercapnico

- i) Impostare i parametri: PEEP 5 cmH₂O di (con successivi aumenti di 1 cmH₂O fino ad ottenere un ra-

pido incremento della SpO₂) e pressure support inspiratorio (sovra-PEEP) 10 cmH₂O di (con incrementi successivi di 2 cm H₂O secondo necessità);²

- ii) Regolazione della FiO₂ come sopra, e in caso di coesistenza di BPCO, per non peggiorare l'ipercapnia, è consigliabile un target di saturazione iniziale più basso, 90-92%, almeno fino alla verifica dei parametri emogasanalitici e del loro andamento.

Monitoraggio e nursing durante NIV

I pazienti sottoposti a NIV dovrebbero essere trattati in aree dedicate al paziente critico, aree critiche, o quantomeno a maggiore intensità assistenziale, per permettere un adeguato monitoraggio clinico che costituisce uno dei requisiti fondamentali per praticare questo approccio terapeutico in sicurezza.^{4,5} Un buon monitoraggio infatti, permette di gestire eventuali complicanze in modo tempestivo e consente di interrompere la NIV qualora essa non sia più necessaria.^{6,15} Oltre al monitoraggio dei parametri clinici e del decorso della malattia è necessario assicurarsi del confort del paziente,^{3,4} che deve essere in grado di tollerare la maschera senza che essa determini piaghe da pressione e per questo si consiglia l'utilizzo, a rotazione, di interfaccia diverse.

I parametri che devono essere controllati sono: i) EGA (dopo la prima ora, dopo 4 ore e dopo 12 ore, poi in base all'evoluzione clinica); ii) stato di coscienza [scala di Kelly o *Glasgow coma scale* (GCS)]; iii) movimenti della parete toracica ed impiego della

Tabella 2. Indicazioni all'utilizzo della NIV.

Patologie (evidenze di grado A)

- Edema polmonare acuto cardiogenico
- BPCO riacutizzata
- Weaning in pazienti con riacutizzazioni di BPCO

Emogasanalisi e parametri respiratori

- pH <7,35 e incremento PaCO₂ >15-20 mmHg)
- Frequenza respiratoria >25-30 atti/min
- SaO₂ <88% con FiO₂ 50%
- FR >25-30 atti/min

Presentazione clinica

- Dispnea moderata/severa a riposo
- Attivazione muscoli accessori
- Respiro paradossale
- P/F <300

Alterazioni del sensorio (Kelly <4: soporoso ma risvegliabile)

Fonte: Antonelli et al., 2001;¹⁷ Nava and Hill, 2009;¹⁹ Mas and Masip, 2014.²⁰

Tabella 3. Controindicazioni all'utilizzo della NIV.

Controindicazioni assolute alla NIV

- Ustioni al volto/trauma facciali/recente chirurgia facciale e delle prime vie respiratorie
- Vomito incontrollato
- Impossibilità di indossare la maschera
- Ostruzione delle vie aeree
- Pneumotorace non drenato
- Arresto cardio-respiratorio
- Rifiuto del paziente

Controindicazioni relative alla NIV (potrebbe essere utilizzata in assenza di alternative)

- Instabilità emodinamica che necessiti di inotropi/vasopressori (eccetto che in UTI)
- Confusione/agitazione
- Recente chirurgia delle prime vie digerenti
- Incapacità di proteggere le vie aeree
- Abbondanti secrezioni bronchiali
- Ipossiemia severa
- Comorbidity severa (multiorgan failure)
- Stato di coma
- Occlusione intestinale
- Elevato rischio di inalazione di ingestiti

Fonte: Antonelli et al., 2001;¹⁷ Nava and Hill, 2009.¹⁹

muscolatura accessoria; iv) interazione paziente ventilatore; v) frequenza cardiaca e saturimetria periferica di O₂ (monitor a rilevazione continua); vi) frequenza respiratoria, pressione arteriosa; vii) gestione delle secrezioni, comfort del paziente e i punti di pressione per evitare piaghe.

Questo livello di gestione, prevalentemente infermieristica, implica la necessità di standard assistenziali superiori a quelli di una degenza ordinaria.

Criteri predittivi di fallimento della NIV

Alcune caratteristiche cliniche del paziente come lo stato di vigilanza (GCS), il pH iniziale e dopo 2 ore dall'inizio della NIV, la complessità del paziente (APACHE II score) e la frequenza respiratoria sono utili per una stratificazione del rischio di fallimento della NIV, e devono essere utilizzati per predisporre il passaggio alla ventilazione meccanica invasiva qualora non vi fosse un miglioramento dei parametri vitali o si verificasse un peggioramento. In base a questi parametri alcuni autori hanno definito le tabelle del rischio di fallimento della NIV attribuendo ad ogni categoria di paziente una percentuale di rischio di fallimento al basale e dopo 2 ore. Da questo lavoro emerge che più grave è l'acidosi respiratoria (pH <7,25), maggiore è la frequenza respiratoria (>30/min), peggiore è la compromissione neurologica (GCS <12) e più complesso è il paziente (APACHE II score >29) e più alto è il rischio di fallimento e la necessità di ricorrere alla ventilazione meccanica invasiva.¹⁶ Come indici predittivi di fallimento, altri autori hanno anche considerato il rapporto PaO₂/FiO₂, la variazione di pH dopo le prime fasi di ventilazione e la patologia determinante l'insufficienza respiratoria.¹⁷ Anche il versante organizzativo e gestionale può influenzare il successo di questa procedura, infatti è dimostrato che l'efficacia della NIV aumenta in presenza di protocolli specifici e di uno staff adeguatamente addestrato^{1,4,5} (Tabella 4).

Tabella 4. Indici predittivi di fallimento della NIV.

IRA ipercapnica

- Mancato aumento del pH dopo 1-2 h di ventilazione
- Minima o assente riduzione della frequenza respiratoria in 1-2 h
- Saps II >30 o Apache II >20 all'inizio della NIV
- Scarsa collaborazione o cattiva tolleranza
- Incapacità di rimuovere efficacemente le secrezioni

IRA ipossica

- Minima o assente variazione del rapporto PaO₂/FiO₂ dopo 1-2 h
- Età >40
- Saps II >34
- Presenza di ARDS o *multiorgan failure*

IRA, insufficienza respiratoria acuta. Fonte: Confalonieri et al., 2005;¹⁶ Antonelli et al., 2001.¹⁷

Complicanze della NIV

Nella nostra esperienza le più frequenti complicanze della NIV sono le lesioni da pressione al volto, che devono essere monitorate e possono essere prevenute con il posizionamento di adeguate protezioni nei punti di conflitto, e dalla rotazione di diversi interfaccia con punti di appoggio differenti. Se i periodi di ventilazione sono prolungati, a fronte di brevi intervalli, o addirittura continuativi, alcuni pazienti possono sviluppare una intolleranza alla maschera. Ma la complicanza più importante dovuta alla ventilazione non invasiva è il ritardo all'intubazione, se necessaria, ed al passaggio ad una ventilazione meccanica invasiva.³

Criteri di sospensione

La NIV deve essere sospesa in caso di fallimento e non deve mai ritardare il passaggio alla ventilazione meccanica invasiva. I criteri di sospensione della NIV per fallimento prendono in considerazione parametri clinici legati alla ventilazione (*pump failure*) agli scambi gassosi (*lung failure*), all'emodinamica e allo stato neurologico del paziente (Tabella 5).²

Se il trattamento con NIV ha successo, gli stessi parametri sopra riportati dimostreranno un significativo miglioramento, e si potrà sospendere la NIV con i criteri di weaning consentiti dalla patologia di base, più gradualmente nel paziente con BPCO riacutizzata e più rapidamente nel paziente con EPA (Tabella 5).²

Svezzamento (*weaning*)

Nelle fasi iniziali lo svezzamento dalla NIV dovrebbe essere intrapreso durante le ore diurne con intervalli liberi da ventilazione durante i pasti, la fisioterapia e l'igiene del malato o l'aerosol-terapia, mantenendo comunque la ventilazione notturna, per un totale di circa 16 ore al giorno di NIV, di cui 6-8 ore notturne. I periodi di ventilazione potranno essere ridotti progressivamente nell'arco di 4 giorni, in base alla risposta clinica del paziente, aumentando la durata delle fasi di sospensione,^{2,7} e valutando una emogasanalisi al termine dell'intervallo stesso. Durante questo processo il paziente deve essere monitorato perché la comparsa di ipossiemia, l'aumento della frequenza respiratoria e della frequenza cardiaca, o un peggioramento dei valori emogasanalitici devono essere interpretati come una necessità di riprendere la ventilazione e di rallentare il processo di svezzamento.¹⁸

Conclusioni

La ventilazione meccanica non invasiva è una procedura sicuramente vantaggiosa nel trattamento dell'insufficienza respiratoria nei pazienti internistici

Tabella 5. Parametri che devono essere monitorati durante la ventilazione noninvasiva del paziente ricoverato in Medicina Interna o in Medicina d'Urgenza e criteri di sospensione per fallimento o per successo della NIV.

Parametro	Indici di fallimento	Indici di successo
pCO ₂ (ventilazione)	↑	↓
pH	↓	>7,35
PaO ₂ , SaO ₂ con FiO ₂ ≥ 0,5 (ossigenazione)	↓	SpO ₂ >90% con O ₂ <4 L/min
Dispnea	↑	↓
Frequenza respiratoria	↑	<24/min
Tidal volume	↓	-
Frequenza cardiaca	↑	< 110/min
Emodinamica	Compare instabilità	-
Muscoli respiratori	Sovraccarico ed attivazione dei mm accessori	-
Kelly o GCS (stato neurologico)	↓	GCS 15
Stato mentale	Compare agitazione psicomotoria	-

GCS, Glasgow coma scale. Fonte: British Thoracic Society Standards of Care Committee, 2002² and 2008³; Mas and Masip, 2014.²⁰

acuti. Il suo utilizzo si è reso necessario nelle Medicine Interne per gestire i pazienti con insufficienza respiratoria acuta che non sono candidati alla terapia intensiva o subintensiva.¹ L'efficacia e la sicurezza di questa metodica dipendono strettamente da una corretta selezione del paziente, dall'adeguato addestramento del personale e dall'utilizzo di protocolli specifici che devono governare l'approccio iniziale, il monitoraggio, lo svezzamento, e in caso di fallimento, un rapido e coordinato passaggio in terapia intensiva senza ritardare l'impiego della ventilazione meccanica invasiva.

Bibliografia

- Elliott MW, Confalonieri M, Nava S. Where to perform noninvasive ventilation? *Eur Respir J* 2002;19:1159-66.
- British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002;57:192-211.
- British Thoracic Society. The use of non-invasive ventilation in the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to hospital with acute type II respiratory failure (With particular reference to Bilevel positive pressure ventilation); October 2008. Available from: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/niv/niv-guidelines/the-use-of-non-invasive-ventilation-in-the-management-of-patients-with-copd-admitted-to-hospital-with-a-cute-type-ii-respiratory-failure>
- Kacmarek RM. Noninvasive positive-pressure ventilation: the little things do make the difference! *Respir Care* 2003;48:919-21.
- Davies JD, Gentile MA. What does it take to have a successful noninvasive ventilation program? *Resp Care* 2009;54:53-61.
- Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:185.
- Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:1931-5.
- Mehta S, Jay GD, Woolard RH, et al. Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med* 1997;25:620-8.
- Nava S, Carbone G, Di Battista N, et al. Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1432-37.
- Ferrari G, Olliveri F, De Filippi G, et al. Noninvasive positive airway pressure and risk of myocardial infarction in acute cardiogenic pulmonary edema: continuous positive airway pressure vs noninvasive positive pressure ventilation. *Chest* 2007;132:1804-9.
- Nava S, Ferrer M, Esquinas A, et al. Palliative use of non-invasive ventilation in end-of-life patients with solid tumours: a randomized feasibility trial. *Lancet Oncol* 2013;14:219-27.
- Navalesi P, Costa R, Ceriana P, et al. Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients: helmet versus facial mask. *Intensive Care Med* 2007;33:74-81.
- Thys F, Liistro G, Dozin O, et al. Determinants of FiO₂ with oxygen supplementation during noninvasive two-level positive pressure. *Eur Respir J* 2002;19:653-7.
- Schwartz AR, Kacmarek RM, Hess DR. Factors affecting oxygen delivery with bi-level positive airways pressure. *Respir Care* 2004;49:270-5.
- Ram FSF, Picot J, Lightowler J, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory

- failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD004104.
16. Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS, et al. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2005;25:348-55.
 17. Antonelli M, Conti G, Moro ML, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med* 2001;27:1718-28.
 18. Moretti M, Cilione C, Tampieri A, et al. Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax* 2001;55:819-25.
 19. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet* 2009;374:250-9.
 20. Mas A, Masip J. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Int J COPD* 2014;9:837-52.

Non-commercial use only

La ventilazione meccanica non invasiva: conclusioni

Massimo Errico,¹ Antonio Greco²

¹UOC di Medicina Interna, Ospedale F. Miulli, Acquaviva Delle Fonti (BA); ²UOC di Geriatria, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG), Italia

Il termine ventilazione meccanica non invasiva (NIV) si riferisce a qualsiasi metodica in grado di erogare un supporto ventilatorio al paziente attraverso l'impiego di un interfaccia quale un maschera od un casco. Questo approccio si differenzia da quello invasivo in cui la normale anatomia delle vie aeree viene bypassata dall'impiego di un tubo, di una maschera laringea o da una tracheostomia. Il principale vantaggio della NIV è quello di poter essere usata, nella maggior parte dei casi, al di fuori del classico setting intensivo. L'obiettivo principale di questa metodica è infatti quello di migliorare lo scambio dei gas e ridurre il lavoro respiratorio.¹ L'applicazione estrinseca di una pressione positiva tele-inspiratoria (PEEP) aumenta le dimensioni alveolari ed il suo recruitment, espandendo lo spazio alveolare indispensabile per lo scambio dei gas, e riducendo gli shunt intra-polmonari e quindi il lavoro respiratorio. La PEEP estrinseca contribuisce a neutralizzare quella intrinseca generata dalla compressione dinamica delle vie aeree e dall'*air trapping*. L'applicazione di una seconda pressione inspiratoria (PIP) aumenta ulteriormente la ventilazione alveolare favorendo la meccanica respiratoria e prevenendo la fatica dei muscoli respiratori durante l'inspirazione.²

La NIV è quindi potenzialmente in grado di evitare la ventilazione meccanica invasiva che a sua volta è gravata da gravi complicanze, principalmente di tipo infettivo, a cui si associa un elevato rischio di morte. Questa metodica tuttavia deve essere considerata come una possibile alternativa alla ventilazione meccanica piuttosto che una sua completa sostituzione valida in tutti i pazienti con insufficienza respiratoria.

Corrispondente: Antonio Greco, UOC di Geriatria, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG), Italia.

E-mail: antoniogreco4@yahoo.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright M. Errico e A. Greco, 2015

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:482-483

Fattori chiave per il successo della NIV sono infatti l'accurata selezione dei pazienti e la presenza di protocolli applicativi ben definiti onde evitarne l'insuccesso che può generare un ritardo nell'impiego della ventilazione invasiva che talora risulta invece essere l'unica soluzione efficace.³ La disponibilità di un'ampia gamma di ventilatori e di interfacce consente l'applicazione efficace della NIV con numerose modalità che possono essere gestite in maniera molto flessibile in molteplici condizioni patologiche; tuttavia un limite certo al suo impiego è costituito dalla compromissione dello stato di coscienza del paziente e dalla necessità di dover ottenere un controllo delle vie aeree (es., ipotonia della lingua; sanguinamento delle vie aeree, ecc.) La NIV sembra essere scevra da gravi complicanze o di reazioni avverse. Quelle riportate con maggior frequenza sono le abrasioni della cute della piramide nasale e l'intolleranza del paziente a sopportare il trattamento. La distensione dello stomaco o l'aspirazione sono frequentemente discusse come possibili *side effects* ma in realtà appaiono abbastanza segnalate abbastanza raramente nei trials clinici. Le piccole perdite dalle maschere nasali od orofacciali rappresentano un problema marginale tenendo conto dello sviluppo dei software dei ventilatori in grado di generare flussi compensatori. Sono state inoltre descritte un'ampia gamma di aritmie cardiache (bradicardia, tachicardia ventricolare e asistolia) in corso di NIV ma in realtà la letteratura sempre essere concorde nell'ascriberle alle condizioni cardiache sottostanti. Sono stati segnalati inoltre alcuni rari casi di pneumotorace in caso di impiego della NIV nel trattamento della polmonite da *Pneumocystis carinii* ma lo stesso aumento del rischio è associato anche quando viene impiegata la modalità invasiva. Rari casi di pneumoencefalo sono stati descritti in pazienti in cui la NIV è stata impiegata come weaning dalla ventilazione meccanica invasiva in paziente con non riconosciuta frattura della base cranio. Raramente sono state inoltre segnalate complicanze oculari legate quali enfisema sottocongiuntivale od abrasioni corneali.⁴

In conclusione la NIV è utile ed applicabile nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica parziale o globale in cui la ventilazione invasiva sia considerata inappropriata in cui siano prevedibili

difficoltà al *weaning* o in cui sia ipotizzabile un lungo tempo d'impiego del supporto ventilatorio. Può inoltre evitare l'accesso del paziente alle rianimazioni favorendo un precoce ripristino del respiro spontaneo. Questa metodica rappresenta quindi un importante ausilio per la gestione dei pazienti con insufficienza respiratoria da alterazione della ventilazione o degli scambi su base polmonare o cardiaca per i pazienti ricoverati nelle UO di Medicina Interna usualmente complessi e critici; occorrerà pertanto considerare questa metodica come un core competence dello specialista in Medicina Interna favorendone l'apprendimento e la diffusione.

Se tuttavia da un lato la diffusione della NIV appare auspicabile all'interno delle Unità Operative di Medicina Interna dall'altro appare importante definire degli standard di applicazione basati su requisiti strutturali ed organizzativi e sui livelli di propri di ciascuna realtà clinica.⁵ Non tutti i pazienti presentano infatti identici profili di rischio di fallimento della NIV; se nella maggior parte dei casi si tratta di pazienti stabili per i quali non è indispensabile rendere disponibile uno specifico setting assistenziale, in altri, maggiormente instabili, è obbligatorio prevedere un sistema di monitoraggio non invasivo dei principali parametri vitali ed un stretta interazione con gli intensi visti per prevenire od eventualmente gestire il possibile deterioramento delle condizioni cliniche del paziente. Al momento non è quindi possibile definire uno standard organizzativo che possa essere impiegato in tutte le diverse realtà operative della Medicina Interna se non attraverso la definizione di specifici percorsi che partendo dalle linee guida internazionali, riassunte nei

vari capitoli di questa monografia, trovino una contestualizzazione operativa nelle singole realtà.

Un punto chiave rimane a nostro avviso la creazione ed il successivo sviluppo delle competenze dell'internista in tema di NIV che dovrebbe in ciascuna realtà prevedere una continua e forte interazione con gli specialisti dell'area critica con i quali condividere scelte e percorsi diagnostico-terapeutici. L'integrazione delle competenze rappresenta infatti anche nel setting della ventilazione meccanica non invasiva un'importante chiave di successo per ottenere la stabilizzazione ed il miglioramento clinico dei pazienti che necessitano di questo trattamento.

Bibliografia

1. Cross AM, Cameron P, Kierce M, et al. Non invasive ventilation in acute respiratory failure: a randomized comparison of continuous positive airway pressure and bi-level positive airway pressure. *Emerg Med J* 2003;20:531-4.
2. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002;57:192-211.
3. Lightowler JVJ, Elliott MW. Predicting the outcome from NIV for acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2000;55:815-6.
4. Caples SM, Gay PC. Non invasive positive pressure ventilation in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005;33:2651-8.
5. Lari F, Bortolotti R, Scandellari N, et al. Lo sviluppo di un carrello "bedside" per la gestione dell'insufficienza respiratoria acuta con ventilazione non invasiva nei reparti di Medicina Interna. *Recenti Prog Med* 2013; 104:93-7.

NIV in Medicina Interna: sono necessari sistemi di monitoraggio emodinamico?

Nicola Di Battista,¹ Francesco Savelli²

¹Ospedali Riuniti Nigrisoli, Bologna; ²Ospedale per gli Infermi, Faenza (RA), Italia

Premessa e razionale

L'intento principale di questo articolo è sollecitare la classe medica in generale, ed il medico internista nello specifico, a prendere consapevolezza circa le nuove sfide culturali con le quali doversi cimentare, a fronte di un'organizzazione sanitaria sottoposta oggi ad inevitabili e rapidi mutamenti. L'internista di oggi deve saper dare pronte risposte diagnostiche, terapeutiche e gestionali che soltanto due decenni fa erano impensabili.

Da alcuni anni le società intensivistiche promuovono in modo pressante, verso tutti gli operatori sanitari che operano nel settore dell'urgenza, il seguente messaggio: *Tissue is the issue*. Il nocciolo della questione sta nella cellula: ovvero il trattamento di un paziente *acuto* impone che ogni sforzo diagnostico e/o terapeutico debba sempre essere indirizzato, in primis, all'ottimizzazione della perfusione cellulare, vero ed unico terminale, al fine di salvaguardarne il metabolismo.

Il medico internista deve pertanto rivedere, se non addirittura ribaltare il proprio approccio metodologico al paziente *acuto*; deve saper effettuare una sorta di rivoluzione copernicana che porta a riconsiderare il consueto baricentro dei suoi interessi diagnostici e/o terapeutici, rappresentato dalla tradizionale centralità toracica (cuore e polmoni), per dirottarlo verso la *periferia*, ovvero verso la cellula. L'ottimizzazione della funzione cellulare costituisce il prerequisito necessario ed indispensabile per un controllo del danno d'organo in essere, o in divenire. Senza tale chiarezza di obiet-

tivi da perseguire, ogni nostro tentativo, compresa la ventilazione meccanica non invasiva (NIV), rischia di essere vanificato.

L'importante metamorfosi epidemiologica ormai riscontrabile su tutto il territorio nazionale e non, la realizzazione di fatto dell'Ospedale per Acuti, la comorbidità quasi sempre presente ed in parte derivante dall'età sempre più avanzata dei pazienti ricoverati, impone un nuovo e più moderno approccio culturale al paziente *acuto* che, ormai in una elevata percentuale di casi, presenta *instabilità emodinamica*, ovvero un'ipovolemia oppure una qualche ipoperfusione, più o meno manifesta. Nell'Ospedale per *acuti* perseguire un precoce ed appropriato inquadramento diagnostico, significa soprattutto incidere in modo significativo sull'outcome del paziente. A questo scopo necessita che la *cultura intensivistica* da sempre demandata allo specialista, diventi patrimonio comune di tutti i medici che sono chiamati a trattare pazienti *instabili* ed, in modo particolare, del medico d'urgenza e del medico internista. Trasporto, consumo, fabbisogno, estrazione di ossigeno, nonché gittata cardiaca, resistenze vascolari sistemiche, inotropismo *etc.* sono vocaboli e misurazioni che dovranno entrare nella cultura e nella routine assistenziale dei reparti internistici. Un buon valore di saturimetria non significa, se considerato singolarmente, anche buona ossigenazione cellulare, vero ed unico target di ogni trattamento; a molti di noi è però capitato di commettere questo errore e pertanto di esserci accontentati di una saturazione arteriosa soddisfacente, senza aver contemporaneamente considerato il trasporto in periferia dell'ossigeno scambiato, ovvero la perfusione cellulare. È ormai universalmente riconosciuto che tra le priorità per la sopravvivenza *in primis* va considerata l'emodinamica, ovvero volemia e/o perfusione, e solo in seconda istanza l'ossigeno. L'ottimizzazione degli scambi gassosi, magari ottenuta anche grazie alla NIV, pur essendo un obiettivo di primaria importanza, se non viene perseguito in funzione emodinamica, ovvero anche di respirazione cellulare, acquisisce un significato puramente estetico, in quanto fugace ed effimero, se non addirittura dannoso, come si dirà in seguito. Se è vero che la precocità di trattamento di una riacutizzazione di BPCO con NIV aumenta le probabilità di successo della metodica

Corrispondente: Nicola Di Battista, Ospedali Riuniti Nigrisoli, Bologna, Italia.

E-mail: nikdiba@alice.it

Francesco Savelli, Ospedale per gli Infermi, Faenza (RA), Italia.

E-mail: savellifrancesco@hotmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright N. Di Battista e F. Savelli, 2015

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:484-497

ventilatoria, è altrettanto vero che questo accade perché il paziente è meno compromesso sul piano emodinamico. La stessa fatica dei muscoli respiratori può spesso essere conseguenza di una ipoperfusione occulta, che va precocemente trattata in contemporanea alla NIV. La *clinical competence* dell'internista di oggi non può assolutamente prescindere da questa cultura; nel paziente *instabile* l'emodinamica costituisce sempre il primo obiettivo da considerare, anche e soprattutto in corso di NIV, allorché vengono impiegate pressioni endotoraciche che comunque incidono sulle interazioni cuore/polmone e quindi sull'emodinamica intratoracica e sistemica. Tale cultura costituisce una preziosa opportunità per l'internista di oggi, offrendogli maggiore sicurezza durante la stessa applicazione della NIV: egli saprà più precocemente cogliere quei segnali precoci di un fallimento della NIV e quindi attivare altrettanto precocemente l'affidamento del paziente al collega intensivista, evitando uno degli errori più frequenti e allo stesso tempo più deleteri circa l'outcome del paziente sottoposto a NIV: un trasferimento tardivo in terapia intensiva.

L'acquisizione di tali competenze da parte del medico internista non costituisce in alcun modo *invasione di campo* nei confronti degli intensivisti; anzi un comune linguaggio favorirà la gestione della complessità clinica e l'integrazione professionale. Lo spartiacque tra le due competenze sarà determinato in modo naturale dalle reciproche e diverse skills: l'internista applicherà sempre e solo tecnologia e metodologia non invasive; il rianimatore, per le sue stesse peculiarità potrà essere più o meno invasivo vuoi nel monitoraggio che nel trattamento.

Negli ultimi due decenni il progresso tecnologico innovativo riguardante la diagnostica strumentale ha progressivamente intensificato la ricerca e la produzione verso strumentazioni sempre *meno invasive*. È stato preso atto che i risultati ottenuti, impiegando tecnologia invasiva, non sempre sono esaltanti (vedi catterismo arterioso polmonare),¹ e che i costi elevati, sempre crescenti, sono soltanto in parte legati alla stessa tecnologia più o meno complessa, perché spesso, invece, sono dovuti alle frequenti complicanze che la invasività comporta, nonché al prolungamento della durata della degenza in terapia intensiva etc. Come già rilevato, un tale cambiamento di rotta offre oggi al medico internista che deve trattare *pazienti acuti* una grandissima opportunità: applicare, in modalità anche totalmente non invasiva, a letto del paziente, le proprie conoscenze derivanti dagli studi di fisiologia di base, per meglio comprendere gli aspetti fisiopatologici del quadro clinico da trattare e adeguare, di conseguenza, il proprio intervento terapeutico alle necessità del caso.

Ma è sempre necessario il monitoraggio emodinamico durante NIV? È sempre necessaria la *visione*

emodinamica del paziente *acuto* e non il monitoraggio in sé, che va attivato quando necessario, ovvero nel paziente *instabile*. Pertanto, al fine di non scoraggiare l'internista giovane ancora poco esperto di NIV, va detto che non sempre sarà necessario attivare un monitoraggio emodinamico, anche se non invasivo: i pazienti stabili sul piano emodinamico potranno essere seguiti semplicemente con un monitoraggio della ventilazione alveolare e dei comuni parametri vitali, compresa la saturazione arteriosa di ossigeno. Tuttavia anche in questi pazienti la conoscenza dei principi base dell'emodinamica, magari supportata da tecnologia innovativa non invasiva, faciliterà la comprensione degli aspetti fisiopatologici che sottendono qualsiasi quadro clinico; ne deriva un più precoce ed appropriato intervento terapeutico.

Ultima considerazione circa il razionale di questa trattazione deriva dalla nostra stessa esperienza di formatori di NIV per medici d'urgenza. Un approccio troppo semplicistico alla metodica potrebbe facilitare un peggioramento inatteso delle condizioni cliniche generali e, nello specifico, emodinamiche. Dagli errori commessi abbiamo sentito il dovere di promuovere oggi, anche in ambiente internistico, questo nuovo approccio al paziente da ventilare.

Interazioni cuore-polmoni e ventilazione meccanica

Il sistema respiratorio è anatomicamente e funzionalmente integrato con il sistema cardiovascolare: comune obiettivo è l'apporto di ossigeno ai tessuti, che di fatto costituiscono la vera *centralità* del sistema. È la cellula che, in base alle sue esigenze metaboliche e respiratorie, richiede al sistema cardio-respiratorio le risposte adeguate.

Cuore e polmoni interagiscono continuamente e costantemente: le loro interazioni sono complesse e di diversa natura; le più conosciute sono quelle di natura meccanica. Nel 1980 Philip Even scriveva che il cuore è da considerare una pompa che lavora inserita in un'altra pompa, quella respiratoria. Le due *pompe* hanno evidenti analogie: i) l'uscita, ovvero la ventilazione/minuto (VE) che equivale alla gittata cardiaca; e ii) i mezzi per modificare il prodotto in uscita (la frequenza respiratoria equivale alla frequenza cardiaca ed il volume corrente equivale al volume sistolico). Tali interazioni sono praticamente trascurabili in condizioni di stabilità emodinamica e di respirazione spontanea; diventano evidenti ed importanti, per le ripercussioni che promuovono, in condizioni di criticità clinica, ovvero di instabilità emodinamica.²

Una variazione del ritorno venoso (RV) si ripercuote in modo immediato e parallelo sulla gittata cardiaca e quindi sul trasporto di ossigeno ai tessuti (DO₂). Il ventricolo sinistro può eiettare solo quanto ritorna all'atrio

destro. Il ciclo cardiaco è del tutto autonomo dagli atti del respiro ed i polmoni sono interposti tra ventricolo dx e sinistro. Il tutto è meccanicamente e funzionalmente collegato dalla pressione intrapleurica, sempre lievemente negativa rispetto alla pressione esterna, e dai movimenti della gabbia toracica. La pronta risposta clinica che il paziente con edema polmonare acuto cardiogenico (EPAC) presenta con l'impiego della CPAP trova la sua origine proprio dalla sommatoria degli effetti emodinamici (riduzione del RV e quindi del precarico, della pressione trasmurale e quindi del postcarico) e ventilatori (reclutamento alveolare, miglioramento della compliance polmonare e degli scambi gassosi) che l'aumento della pressione intratoracica (PIT) comporta in caso di insufficienza cardiaca acuta. Tuttavia, in assenza di scompenso cardiaco, quella stessa pressione positiva, trasmessa a tutte le strutture cave contenute nella gabbia toracica, può risultare deleteria e ridurre in modo eccessivo il RV, comportando di conseguenza una diminuzione della gittata cardiaca, che in alcuni casi (pazienti ipovolemici) può risultare catastrofica, in termini di trasporto di ossigeno (DO_2). Il medico che avvia una NIV deve ricordare che ogni aumento della PIT, in assenza di scompenso cardiaco, riduce sempre il ritorno venoso all'atrio destro; deve pertanto preoccuparsi di infondere del volume se ne sospetta una carenza di base, proprio allo scopo di non ridurre ulteriormente la gittata cardiaca (GC) (Figura 1).

Certamente non secondaria è l'interazione tra i due ventricoli racchiusi in un sacco inestensibile e separati da un setto interventricolare, normalmente convesso verso destra, ma passivo alle variazioni dei volumi endoventricolari. La performance ventricolare sinistra è strettamente connessa al grado di riempimento ventricolare destro (Figura 2), che a sua volta è particolar-

mente sensibile alle variazioni della PIT e del volume polmonare.

Quando si intraprende la NIV si devono sempre considerare ed eventualmente monitorare gli effetti emodinamici, soprattutto quando applicata con il ventilatore che ribalta quasi radicalmente la normale fisiologia intratoracica. Nella Figura 3 è facile notare come la fase inspiratoria è sempre caratterizzata da una negativizzazione o comunque da una riduzione della PIT durante respirazione spontanea con CPAP, così come avviene nella respirazione normale; questa pressione intrapleurica negativa, trasmessa alle vie aeree, consente in fase inspiratoria la creazione di un gradiente che permette il flusso di aria dall'esterno verso le vie aeree. Se si confrontano tra loro le curve di pressione intrapleurica, di flusso e di volume durante l'intero ciclo respiratorio (Figura 3), si può notare come la morfologia delle stesse non si modifichi sostanzialmente nel passaggio da una ventilazione spontanea fisiologica alla ventilazione in modalità CPAP; semplicemente, nel corso di quest'ultima, le curve oscillano su delle pressioni diverse da quella atmosferica. La pressione intrapleurica diventa invece sempre positiva, anche in fase inspiratoria, durante la respirazione con ventilatore. Tale ribaltamento della pressione intrapleurica durante l'intero ciclo respiratorio deve sempre essere considerato dal medico che impiega il ventilatore, in quanto essa è in grado di amplificare gli effetti emodinamici che inevitabilmente ne conseguono.

È pertanto fondamentale conoscere sempre lo stato volumico del paziente che si sottopone a NIV. Ma effettuare una stima clinica del volume circolante, specialmente in condizioni di instabilità respiratoria e/o emodinamica, non è cosa semplice. Tuttavia tale co-

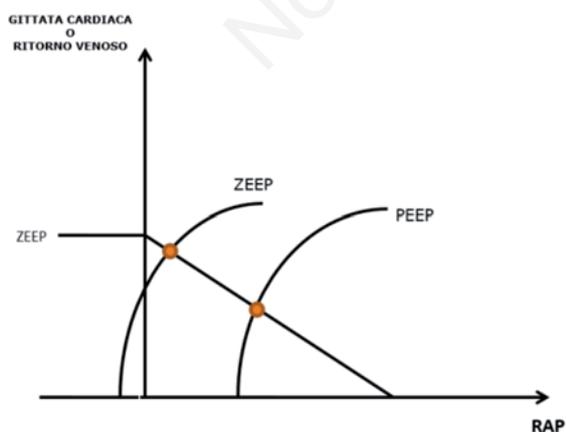


Figura 1. Due curve di Frank-Starling, di cui una si esprime a valori di pressione atmosferica, la seconda in corso di PEEP. Si nota come la PEEP diminuisce RV e GC ed aumenta la PVC, rappresentata, in figura, dalla pressione atriale destra (RAP).

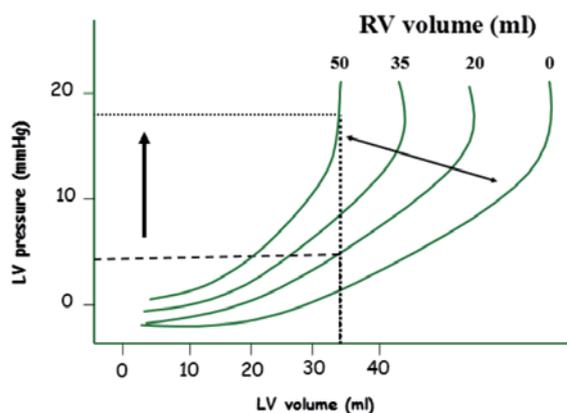


Figura 2. Un aumento del RV o un aumento del postcarico ventricolare destro (e quindi del volume telediastolico ventricolare destro) diminuiscono la compliance diastolica ventricolare sinistra.

noscenza costituisce il prerequisito essenziale per evitare che la NIV peggiori l'emodinamica di un paziente *instabile*.

Purtroppo non esistono metodologie utilizzabili nella comune pratica clinica per misurare il volume intravascolare a letto del paziente e, come vedremo oltre, è ormai accertato che la pressione venosa centrale (PVC) non rappresenta un indicatore affidabile dello stato volemico, essendo in larga parte influenzata dalla funzionalità cardiaca. La misura della gittata sistolica e cardiaca, possibilmente insieme ad una stima dell'inotropismo cardiaco, rappresentano invece i parametri che meglio ci possono aiutare per orientarci in questo ambito. Sinora il suo utilizzo ha riguardato pressoché esclusivamente l'ambiente di terapia intensiva per guidare l'espansione volemica e l'uso di inotropi e/o vasopressori, in particolare nelle condizioni di shock. Agli intensivisti sono poi ben note le ripercussioni emodinamiche della ventilazione meccanica invasiva, in particolare legate all'uso di PEEP elevate, non solo per il rischio di riduzione del ritorno venoso, ma anche per il rischio di sviluppo di ipertensione polmonare, legata all'iperinflazione del parenchima polmonare, con conseguente cuore polmonare acuto ed ipotensione refrattaria ai fluidi.³ Gli effetti emodinamici della ventilazione meccanica non invasiva sono invece di solito scarsamente considerati, verosimilmente per l'utilizzo abituale di pressioni non particolarmente elevate e per la minor compromissione emodinamica (o presunta tale) dei pazienti trattati. Esistono però studi che dimostrano quanto in realtà gli effetti emodinamici della NIV siano tutt'altro che trascurabili e non sempre facilmente prevedibili. Già nel '98 Confalonieri,⁴ utilizzando l'ecocardiografia, aveva dimostrato come nel 21% dei pazienti con COPD ed insufficienza ventilatoria acuta che iniziano un trattamento ventilatorio non invasivo si verificasse una significativa riduzione della gittata cardiaca >15%,

senza che fosse possibile identificare dei chiari fattori predittivi di tale risposta. In un altro interessante studio, Lukacsovits,⁵ ha utilizzato un sistema non invasivo di misurazione della gittata cardiaca basato sulla pulse contour analysis (Finometer pro); ha mostrato come l'utilizzo di una strategia ventilatoria *ad alta intensità* con pressioni inspiratorie più elevate rispetto ai parametri standard, determinasse un miglioramento significativo degli scambi gassosi, accompagnato però ad una marcata riduzione della gittata cardiaca rispetto all'approccio ventilatorio standard, che comunque, già di per sé, ne comportava una certa riduzione rispetto alla respirazione spontanea. È particolarmente interessante notare come tra i due regimi ventilatori, a bassa ed alta intensità, la pressione espiratoria (EPAP) fosse identica, a dimostrazione di quanto importante risulti essere la sola pressione di supporto nella genesi delle alterazioni emodinamiche.

La possibilità di un monitoraggio emodinamico ci consente di valutare gli effetti della ventilazione nella loro interezza, in termini cioè di trasporto di ossigeno ai tessuti, che sappiamo dipendere in larga parte dalla gittata cardiaca e dalla concentrazione dell'emoglobina. Ragionare in quest'ottica ci permette poi di applicare il trattamento ventilatorio con maggior sicurezza e cognizione di causa anche in presenza di un'apparente controindicazione quale ad esempio l'ipotensione. Come già sottolineato, sappiamo infatti che l'applicazione di una PEEP/CPAP risulta realmente deleteria in termini emodinamici solo in presenza di ipovolemia, riducendo ulteriormente un ritorno venoso già di per sé compromesso dalla ridotta pressione di riempimento sistemico. Ipotensione non significa però necessariamente ipovolemia, potendo dipendere anche da una bassa portata conseguente ad una ridotta funzionalità cardiaca oppure da una riduzione delle resistenze vascolari sistemiche associate ad una gittata cardiaca normale o addirittura elevata, secondo la seguente equazione:

$$PAM - PVC = GC \times RVS \quad (1)$$

PAM, pressione arteriosa media;
 PVC, pressione venosa centrale;
 GC, gittata cardiaca;
 RVS, resistenze vascolari sistemiche.

L'applicazione di una PEEP in pazienti ipotesici produce effetti emodinamici diversi a seconda della fisiopatologia sottostante:

- i) Nel paziente ipotesico per riduzione delle RVS, ma normovolemico e con portata elevata, una PEEP moderata non andrà a ridurre in modo significativo la gittata cardiaca, potendo invece incrementare il trasporto di O₂ ai tessuti, per effetto del miglioramento degli scambi gassosi; il quadro potrebbe ulteriormente beneficiare del trattamento con vasopressori;

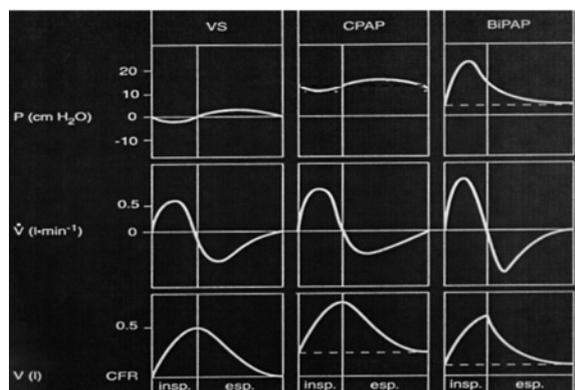


Figura 3. Andamento delle curve di pressione, flusso e volume in corso di ventilazione spontanea (VS), CPAP e ventilazione a doppio livello di pressione (BiPAP).

- ii) Nel paziente ipoteso per ridotta gittata cardiaca dovuta a severo deficit della funzionalità sistolica ventricolare sinistra, l'applicazione di una PEEP migliora l'eiezione cardiaca riducendo la pressione trasmurale dell'aorta toracica e dunque il post-carico ventricolare sinistro;
- iii) Nel caso di una ipotensione che si sviluppi in corso di ventilazione meccanica con PEEP elevata e/o pressioni di plateau prolungate, l'assenza di un incremento nella gittata cardiaca dopo fluid-challenge ci può suggerire il probabile sviluppo di una condizione di ipertensione polmonare, legata all'iperinflazione alveolare, con conseguente disfunzione ventricolare destra acuta ed evitare un inutile e deleterio sovraccarico di fluidi. Al tempo stesso l'applicazione di una PEEP appropriata in alcune condizioni può ridurre il post-carico ventricolare destro contrastando la vasocostrizione polmonare ipossica e riportando i volumi polmonari a valori prossimi alla capacità funzionale residua (Figura 4).

L'effetto globale della ventilazione meccanica sulla funzionalità cardiaca è pertanto complesso (Figura 5) e difficilmente prevedibile a priori costituendo la sommatoria di molteplici interazioni talvolta contrastanti. Ad eccezione delle condizioni di franco scompenso ventricolare sinistro, ove la PEEP/CPAP esercita senz'altro un effetto positivo, la possibilità di misurare le variazioni della gittata cardiaca e delle RVS in risposta al trattamento ventilatorio rappresenta senz'altro un valore aggiunto.

Negli ultimi anni l'applicazione a letto del paziente

dell'*ecografia integrata* [cuore/polmoni/vena cava inferiore (VCI)] ha fornito un ausilio importante in tale direzione, aiutando ad identificare i pazienti potenzialmente responsivi al riempimento volemico. A questo riguardo va però detto che la variazione del diametro della vena cava inferiore (VCI) con gli atti respiratori deve sempre essere valutata con molta cautela. Così come una VCI dilatata che varia di poco il suo diametro durante respirazione non significa necessariamente

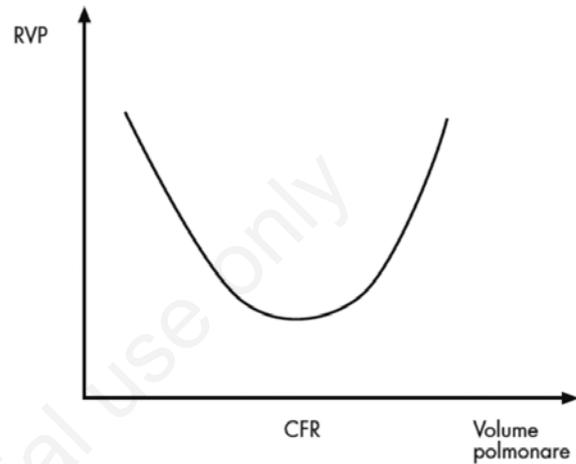


Figura 4. Le resistenze vascolari polmonari (RVP) hanno un andamento bimodale e sono minime quando il volume polmonare è prossimo alla capacità funzionale residua (CFR).

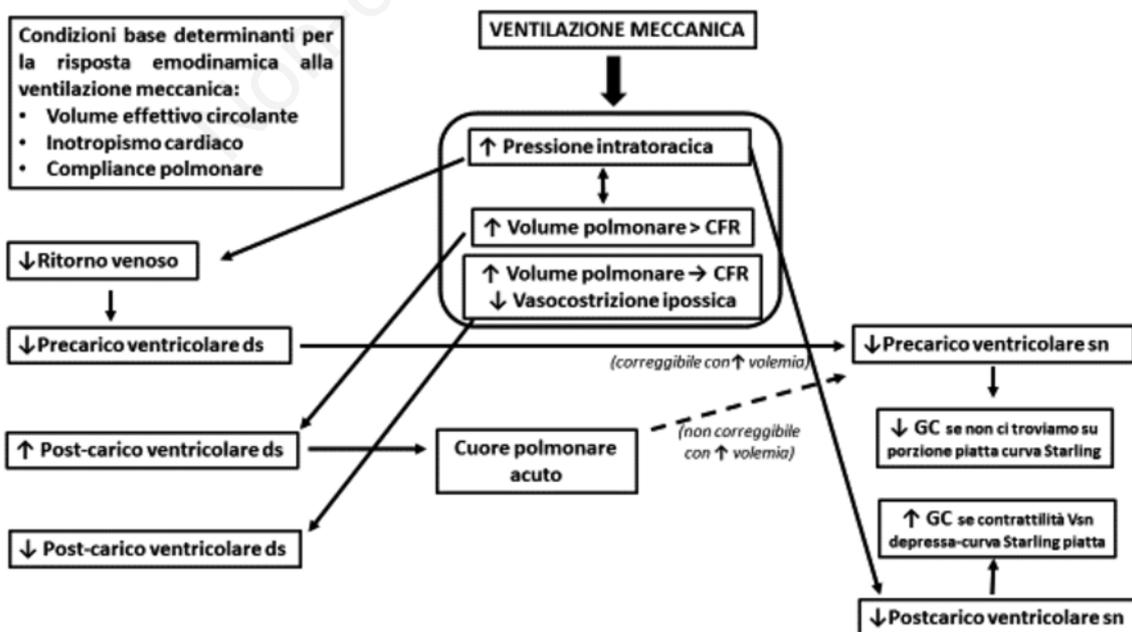


Figura 5. Effetti emodinamici della ventilazione.

paziente pieno (ma soltanto PVC elevata), anche una VCI che collassa non significa sempre paziente vuoto (ovvero da riempire). È nostra stessa esperienza aver evidenziato una VCI collassabile in pazienti con EPAC che necessitavano di terapia diuretica.⁶ Abbiamo imparato a valutare la variazione del diametro della VCI in funzione anche del pattern respiratorio del paziente: un atto inspiratorio profondo e vigoroso, effettuato dal paziente (es., per fame d'aria), negativizza bruscamente la PIT che si ripercuote inevitabilmente sul diametro cavale inferiore, collassandone il lume.

È stato altresì dimostrato che vi è scarsa concordanza tra la stima che può effettuare il clinico riguardo allo stato emodinamico del paziente, in termini di gittata cardiaca e resistenze vascolari sistemiche, e le misure oggettive effettuate con apparecchiature invasive e non invasive.^{7,8} Bisogna saper ammettere con assoluta umiltà ed onestà intellettuale che molti pazienti instabili trattati al di fuori dell'ambiente intensivistico, subiscono terapie approssimative e non sempre appropriate, semplicemente perché non supportate dalla necessaria conoscenza delle variabili emodinamiche, quali appunto sono la gittata cardiaca (CO) e le resistenze vascolari periferiche (SVR), considerate ormai indispensabili per la gestione di fluidi, diuretici, inotropi e vasopressori.

Pressione venosa centrale

Negli ultimi quindici anni è stata erroneamente enfatizzata la misurazione della pressione venosa centrale (PVC) quale elemento dirimente il nostro intervento circa il rimpiazzo volemico. In realtà la PVC rappresenta il punto di equilibrio del sistema cardiocircolatorio: dal gradiente tra la pressione atriale destra e la pressione sistemica media di riempimento dipende infatti l'entità del ritorno venoso, fattore limitante la gittata cardiaca (il cuore non può pompare più di quanto riceva dalla periferia).⁹ La PVC è da considerare pertanto il perno, il fulcro del sistema cardiovascolare nella sua interezza, ma ad un suo determinato livello possono corrispondere valori molto differenti di gittata, a seconda dello stato funzionale cardiaco. Si deve a Guyton¹⁰ la geniale intuizione circa l'integrazione delle due curve (ritorno venoso e Frank Starling), grazie alla quale è stato possibile comprendere molti degli aspetti di fisiopatologia che sottendono l'insufficienza cardiorespiratoria acuta.

Il valore di PVC deriva quindi in parte dal ritorno venoso (volume circolante, compliance venosa, resistenza al flusso venoso, pressione sistemica di riempimento) e in parte dalla efficienza della pompa cardiaca (precarico, postcarico, contrattilità, frequenza cardiaca), come da Figura 6.

Troppe variabili influiscono dunque nella genesi del suo valore e pertanto la sua misurazione difficil-

mente fornisce, a letto del paziente, le informazioni necessarie a guidare un rimpiazzo volemico oppure un trattamento diuretico: sul piano dell'azione terapeutica fornisce un valore del tutto inaffidabile ed oggi non più accettabile.¹¹ Crediamo che il parziale fallimento dell'EGDT di Rivers derivi proprio nell'aver considerato il valore di PVC dirimente per il prosieguo del riempimento volemico. Cecconi suggerisce di utilizzare la variazione del suo valore dopo fluid challenge quale indicatore dinamico indiretto di performance cardiaca. Infatti la PVC, o pressione atriale destra, è da intendere come quella pressione che il cuore cerca di mantenere il più bassa possibile affinché ci sia sempre un gradiente con la pressione sistemica di riempimento.

Inoltre va ricordato che soprattutto in urgenza non è quasi mai nota la funzionalità cardiaca del paziente che si va a trattare (Figura 7), cioè non conosciamo la morfologia della curva di inotropismo del paziente in esame: potremmo non avere risposta ai fluidi soltanto perché la curva di Frank-Starling del nostro paziente è piatta: mancano, in sintesi, le informazioni di fisiopatologia di base che, se acquisite, consentono un appropriato e mirato intervento terapeutico (volume, amine, inotropi).

In tema di conoscenza dello stato volemico e del suo trattamento con infusione di liquidi, è molto utile nella pratica clinica prendere in considerazione le curve di Marik-Phillip, per meglio comprendere i rischi legati ad un inappropriato riempimento volemico.

In Figura 8 vengono raffigurate ed integrate fra loro la curva di Frank-Starling con la curva dell'acqua polmonare extravascolare (EVLW). Si può notare come il riempimento di un paziente ipovolemico situato nel punto *a* della curva di Frank-Starling presenta un'ottima risposta in termini di aumento dello stroke volume

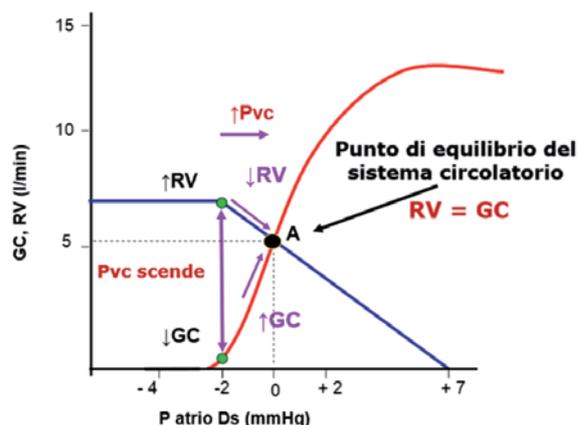


Figura 6. Diagramma di Guyton. Curva di RV e di GC integrate tra loro. Il punto A (punto di incontro tra RV e GC) identifica il punto di equilibrio del sistema cardiovascolare.

(SV), mentre la quantità di acqua che va a riempire l'interstizio polmonare è minima, anche se presente, perché è sulla porzione piatta della curva EVLW.

Se si va a riempire invece il paziente *b* collocato ormai vicino alla porzione piatta della curva di Frank-Starling, il beneficio in termini di stroke volume diventa minimo, mentre aumenta in modo significativo l'acqua polmonare extravascolare, e quindi l'imbibizione interstiziale. Tutto questo ci fa comprendere bene quanto importante sia la conoscenza vuoi della volemia di base, vuoi della curva di Frank-Starling del paziente. Oggi in modo non invasivo è possibile ottenere queste informazioni grazie alla tecnologia innovativa.

Pattern ventilatorio

Ancora qualche cenno di fisiologia applicata alla clinica.

Prima di entrare nello specifico di tale tecnologia innovativa, preme soffermarci su uno dei segni clinici tra i più trascurati, ma allo stesso tempo tra i più preziosi nel predire una *instabilità clinica ed emodinamica* ed inoltre facilmente rilevabile: il pattern ventilatorio, che è definito dalla frequenza respiratoria (FR) e dalla tipologia del respiro (profondo o superficiale). L'aumento della FR associato ad un respiro profondo è indice di aumento della ventilazione alveolare che può realizzarsi soltanto se la pompa ventilatoria è efficiente ed è testimoniato dal riscontro di ipocapnia all'esame emogasanalitico. Come già rilevato: la ventilazione sta all'apparato respiratorio così come la gittata cardiaca sta all'apparato cardiovascolare. Un incremento della ventilazione alveolare si realizza non soltanto quale risposta ad un deficit di scambio gassoso (focolaio bpn, tromboembolia polmonare, asma, scompenso cardiaco, ecc.) oppure quale mezzo per favorire l'eliminazione dell'anidride carbonica derivante, tramite la formazione di acido carbonico, dall'accumulo di idrogenioni in corso di acidosi metabolica (vedi chetoacidosi diabetica); ma è riscontrabile in altre situazioni come in corso di sindrome febbrile, sindrome emorragica o di stato di shock. Può acquistare un significato emodinamico che spesso costituisce la prima spia di una instabilità emodinamica più o meno manifesta: spia molto facilmente rilevabile a letto del paziente con la semplice osservazione e misurazione della FR. A nostro avviso questo parametro vitale va coraggiosamente rivisitato dall'intera classe medica e infermieristica nel quotidiano clinico, proprio perché racchiude in sé un concentrato di informazioni fisiopatologiche preziosissime nella diagnostica del paziente *instabile sul piano emodinamico*. Per rendersi conto quanto sia importante tale parametro basti pensare alla sua validazione in letteratura scientifica avvenuta già da tempo. È sufficiente fare riferimento al *National Early Warning Score* (NEWS) in cui la FR riveste un peso di primo piano nel determinismo del punteggio. L'aumento della GC

che si realizza durante l'attività motoria di un soggetto sportivo (ovvero allenato) e sano è sempre accompagnato da un aumento della ventilazione che promuove a sua volta l'incremento del RV, grazie al quale la GC può aumentare.

Osservando la Figura 9 che riprende il diagramma di Guyton, è possibile evidenziare il punto di equilibrio del sistema cardiovascolare che identifica la PVC nel punto *a*. In corso di respiri rapidi e profondi, il cuore svolge il suo ciclo cardiaco in una gabbia toracica con pressioni più negative; la curva di Frank-Starling si sposta verso sinistra ed incontrerà la curva di RV nel punto *b* favorendo un maggior RV all'atrio dx

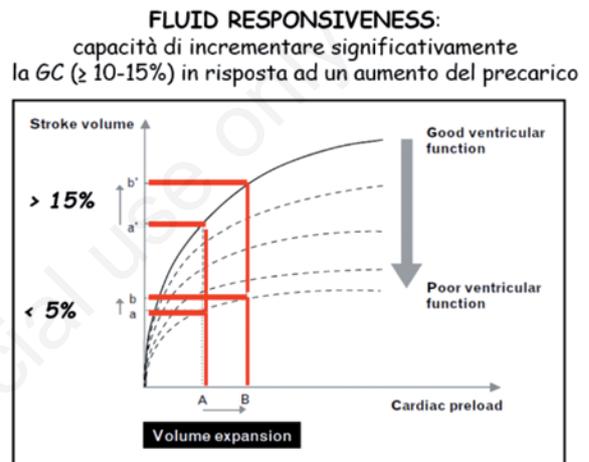


Figura 7. Curve di inotropismo che esprimono diverse forme di funzionalità cardiaca. La stessa espansione volumica offre risposte diverse a seconda della morfologia della curva. Un paziente con performance ventricolare compromessa (curva piatta) non incrementa in modo significativo il proprio stroke volume, anche se ipovolemico.

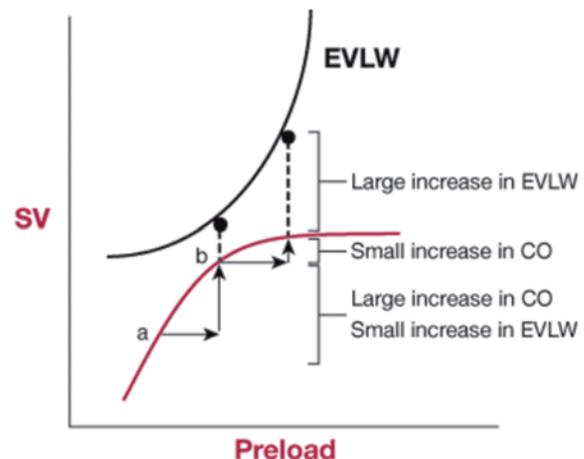


Figura 8. Curva di Marik-Phillip.

e, di conseguenza, una maggiore gittata cardiaca.¹²

È l'esatto contrario di quanto può accadere in corso ventilazione meccanica ove l'aumento della pressione intratoracica derivante dall'applicazione della PEEP riduce il RV e di conseguenza, in assenza di una condizione di scompenso, riduce la gittata cardiaca¹³ (come da Figura 1). È facile il riscontro di un aumento della ventilazione alveolare, con lieve alcalosi respiratoria all'emogasanalisi, in pazienti ipovolemici oppure in fase di anemizzazione post-chirurgica, in assenza di un deficit dello scambio oppure di acidosi metabolica. La FR assieme ad un respiro profondo può così rivestire anche significato emodinamico ed illuminare il medico circa una possibile ipoperfusione periferica. Sono ben consapevoli i cardiologi che praticano il test cardiopolmonare da sforzo circa la constatazione del notevole incremento della portata cardiaca contemporaneo all'importante aumento della ventilazione che si realizza dapprima con l'aumento del volume corrente (profondità del respiro) e poi con l'aumento della FR.

Ovviamente tale *meccanismo di difesa da un'ipovolemia e/o ipoperfusione* è totalmente nullo, anzi potenzialmente dannoso se il paziente possiede una pompa cardiaca compromessa, come appare evidente nella Figura 10 (lo spostamento a sinistra della curva appiattita di Frank-Starling, ovvero a bassa funzionalità cardiaca, non modifica né la GC né la PVC), oppure una pompa ventilatoria altrettanto compromessa, come accade nei pazienti con BPCO in fase ipercapnica. L'aumento del lavoro cardiaco e/o respiratorio in tali condizioni cliniche porta inevitabilmente ai quadri clinici dello scompenso cardiaco acuto e/o dell'insufficienza respiratoria acuta globale (riacutizzazione di una acidosi respiratoria cronica). In quest'ultima circostanza il ventilatore, eventualmente attivato in modalità non invasiva, ha il grandissimo pregio di ri-

durare il lavoro dei muscoli respiratori; tuttavia il conseguente aumento della PIT, come più volte ricordato, va sempre adeguatamente considerato in funzione dello stato emodinamico del paziente.

Relazione tra apporto (DO_2), consumo (VO_2) ed estrazione (O_2ER) di ossigeno

Il trasporto di ossigeno è, essenzialmente, il risultato di tre componenti: i) la gittata cardiaca (che a sua volta dipende da precarico, postcarico, inotropismo e frequenza); ii) il sangue (ovvero l'emoglobina); iii) la saturazione dell'emoglobina (capacità di scambio polmonare).

In condizioni di equilibrio, il DO_2 è di gran lunga superiore alle esigenze metaboliche dei tessuti e se per varie ragioni (ipovolemia, emorragia, ecc.) diminuisce, il consumo di ossigeno da parte della cellula non cambia (Figura 11).

Se però la diminuzione del DO_2 progredisce e giunge ad un punto critico di trasporto (DO_2 critico), il VO_2 precipita bruscamente innescando la fase di shock; a questo punto l'apporto inadeguato rispetto alle richieste metaboliche della cellula, promuove l'avvio del metabolismo anaerobio, con conseguente produzione di lattato.

Ma prima di giungere al punto di DO_2 critico, e quindi alla fase di shock conclamato, la cellula si difende aumentando la sua estrazione di ossigeno che passa da valori di normalità del 25% circa a valori che vanno oltre il 35-40-45%, producendo lattato ed una maggiore quantità di idrogenioni che, in sintesi, si traduce in una maggiore produzione di anidride carbonica (CO_2); il tutto evidenziabile nel sangue venoso centrale (atrio dx).

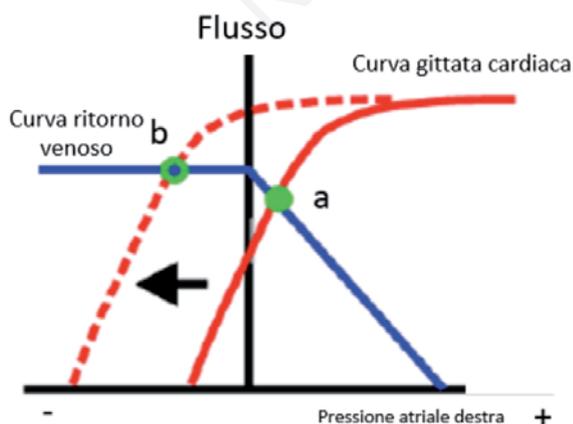


Figura 9. L'aumento della ventilazione realizza pressioni endotoraciche maggiormente negative; la curva di inotropismo si sposta verso sinistra aumentando RV e GC. La pressione atriale dx (o PVC) diminuisce.

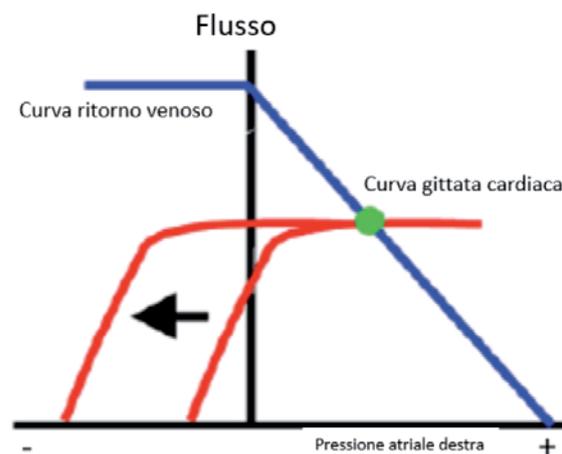


Figura 10. L'aumento della ventilazione, pur spostando a sinistra la curva di Frank-Starling, non aumenta RV e GC perché piatta.

È questa la fase di ipoperfusione occulta, subclinica e paucisintomatica, durante la quale si realizza la *instabilità emodinamica*; fase che va slatentizzata e riconosciuta precocemente al fine di evitarne l'evoluzione verso lo stato di shock conclamato.

Macrocircolazione, microcircolazione e mitocondrio identificano i tre aspetti fisiopatologici che possono essere alla base di un deficit della perfusione tissutale. Questi tre aspetti non sono temporalmente consequenziali tra loro; tuttavia il macrocircolo deve essere soddisfatto comunque e sempre in quanto costituisce il prerequisito indispensabile, anche se non sufficiente, per evitare una ipoperfusione e quindi un'instabilità emodinamica.

Possiamo ora entrare nel vivo delle apparecchiature che da diversi anni abbiamo avuto modo di sperimentare e delle quali oggi non riusciremmo più a fare a meno per trattare i pazienti *instabili*. Tale tecnologia ci permette di ottenere informazioni circa gli aspetti della macrocircolazione, ovvero di tutti quei fattori che possono condizionare il trasporto di ossigeno, quali gittata cardiaca, resistenze vascolari sistemiche, inotropismo, ecc. La conoscenza di tali indicatori permette di superare il modo approssimativo con il quale molti pazienti *acuti ed instabili* vengono trattati e di guidare invece, in modo appropriato e consapevole, la terapia (liquidi, amine, inotropi), nonché di verificarne in tempo reale gli effetti.

Sistemi di monitoraggio della gittata cardiaca

Gli strumenti di misurazione della gittata cardiaca sono assai numerosi e fondamentalmente possono essere suddivisi in base al principio fisico di funzionamento ed al grado di invasività.¹⁴ Di seguito vengono riportati i principali metodi ed alcuni esempi dei relativi apparecchi attualmente in commercio.

Metodi e strumenti invasivi prettamente da terapia intensiva

Termodiluizione arteriosa polmonare: catetere arterioso polmonare di Swan-Ganz.

Metodi e strumenti minimamente invasivi

Pulse contour analysis calibrata con termodiluizione transpolmonare: PiCCO (pur essendo formalmente classificato tra i sistemi minimamente invasivi la sua invasività risulta comunque elevata richiedendo un accesso venoso centrale e l'incannulazione di un'arteria principale, quale la femorale o l'ascellare);

Pulse contour analysis calibrata attraverso diluizione transpolmonare di un marcatore (litio): LiDCO (richiede l'incannulazione di un'arteria periferica e di una vena periferica o centrale);

Pulse contour analysis non calibrata: Flow-Trac/Vigileo, LiDCO rapid, PRAM (richiesta solo l'incannulazione di un'arteria periferica);

Doppler esofageo: Cardio Q (posizionamento di una sonda doppler a livello esofageo per la misurazione del flusso in aorta discendente);

Metodo di Fick: NICO (sistema della CO₂ partial re-breathing validato in corso di ventilazione meccanica invasiva).

Metodi e strumenti totalmente non invasivi

Ecocardiografia Doppler (necessario lungo addestramento per acquisire adeguata competenza);

Doppler transtoracico: Uscom® (doppler continuo cieco utilizzabile dopo breve addestramento);

Pulse contour analysis non calibrata non invasiva: Finometer PRO, Nexfin® (onda sfigmica rilevata non invasivamente attraverso trasduttori digitali);

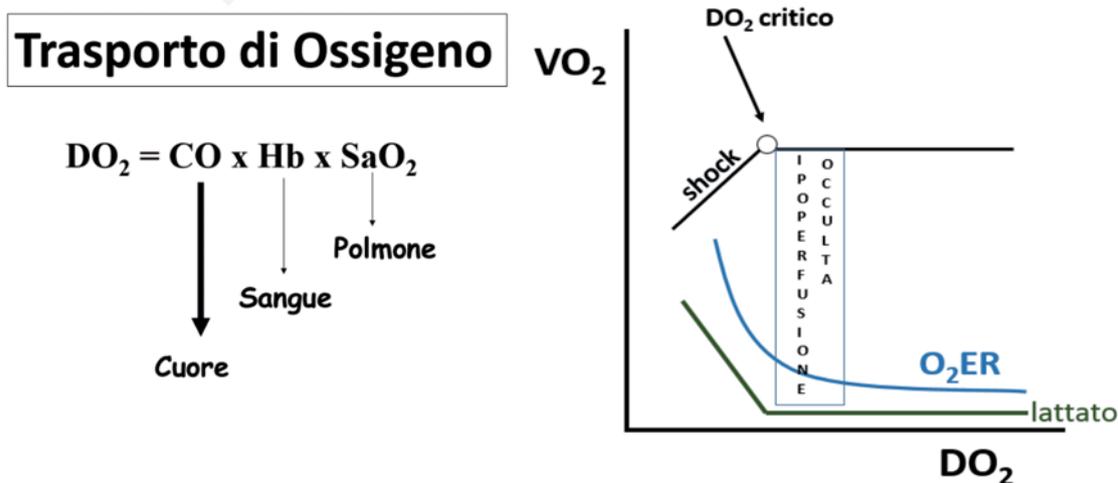


Figura 11. Relazione tra apporto (DO₂), consumo (VO₂) ed estrazione (O₂ER) di ossigeno.

Bioimpedenza: BioZ, Niccomo (elettrodi specifici);

Bioreattanza: NICOM[®] (elettrodi specifici).

Il metodo della termodiluzione attraverso il catetere arterioso polmonare (PAC) di Swan-Ganz viene considerato il gold standard clinico verso il quale tutti gli altri sistemi debbono confrontarsi, venendo ritenuta accettabile una percentuale di errore del 30%. In realtà questo limite è stato criticato, venendo considerato troppo arbitrario, anche in relazione al fatto che anche quello che viene ritenuto il gold standard, il PAC stesso, in condizioni di instabilità emodinamica ha presentato percentuali di errore anche superiori al 40% verso altre tecniche di misurazione invasive applicate *in vivo* (sonde endovascolari).¹⁵ Tra i sistemi basati sulla pulse contour analysis (analisi dell'area sottesa dalla curva della pressione arteriosa), una distinzione importante deve essere posta tra i sistemi calibrati e non calibrati. Infatti tale misurazione dipende anche dalle caratteristiche di compliance ed impedenza del sistema arterioso. Condizioni patologiche di instabilità emodinamica, quali ad esempio la sepsi/shock settico, o farmacologiche, quali l'uso di agenti vasopressori, possono infatti modificare tali caratteristiche, rendendo necessarie frequenti ricalibrature attraverso il metodo della termodiluzione o della diluizione di indicatori, per poter derivare in modo accurato l'impedenza aortica. Come dimostrato dal gruppo di Monnet,¹⁶ i metodi non calibrati, che stimano l'impedenza attraverso algoritmi basati sulle caratteristiche demografiche del paziente e su certe caratteristiche dell'onda pressoria, sembra risultino scarsamente attendibili nei pazienti *critici*.

Sinora le principali evidenze circa l'utilità di questi strumenti hanno riguardato l'utilizzo di sistemi minimamente invasivi (*pulse contour*, doppler esofageo) in ambito operatorio dove, congiuntamente a protocolli di ottimizzazione emodinamica, hanno dimostrato una riduzione delle complicanze e dei tempi di degenza. Attualmente però, ad eccezione delle iniziali incoraggianti evidenze nella sepsi grave/shock settico ottenute da Brendan Smith¹⁷ con il doppler transtoracico USCOM[®], non esistono ancora studi che abbiano dimostrato inequivocabilmente un impatto sulla sopravvivenza; appaiono comunque evidenti le importanti ripercussioni terapeutiche derivanti dalla possibilità di valutare in modo semplice e corretto lo stato emodinamico dei nostri pazienti.

Una descrizione completa ed accurata dei pregi e dei limiti di tutti gli apparecchi sopra elencati esula però dagli scopi di questa trattazione. Così come il grande successo della NIV è stato determinato dalla possibilità di uscire dalle terapie intensive e portare la ventilazione negli ambiti più disparati, dall'ambulanza al reparto medico, proprio in virtù della sua non-invasività e relativa semplicità, noi riteniamo che i sistemi totalmente non invasivi di monitoraggio della gittata

cardiaca rappresentino oggi la vera novità, capace di rivoluzionare le tradizionali valutazioni cliniche, alquanto approssimative, nella gestione emodinamica dei pazienti sottoposti a trattamento ventilatorio. Tra questi sistemi non ci occuperemo dell'ecocardiografia-doppler, in quanto affidabile solo in mani esperte dopo un lungo addestramento, e ci concentreremo sui tre apparecchi attualmente più innovativi: l'USCOM[®], il NEXFIN[®] ed il NICOM[®].

USCOM[®]

L'USCOM[®] (Uscom[®] Ltd., Sydney, Australia) utilizza il doppler continuo cieco, non fornisce cioè immagini anatomiche ultrasonografiche, per misurare la velocità del flusso valvolare e dunque la *stroke distance* (la distanza percorsa dalla colonna di sangue per ogni battito), espressa come *velocity time integral* (vti), sia attraverso la valvola aortica che polmonare, analogamente all'ecocardiografia. Il metodo si differenzia però da quest'ultima per la sede ed il tipo di doppler con cui viene effettuata la misurazione. Nell'ecocardiografia generalmente la misura viene effettuata con doppler pulsato a livello del tratto di efflusso ventricolare, immediatamente a monte delle valvole, previa misurazione del suo diametro attraverso un'altra scansione. A differenza di quest'ultima invece, nell'USCOM[®] il doppler continuo misura direttamente le velocità massima dei flussi trans-valvolari, mentre le aree valvolari, necessarie per il calcolo del volume del flusso congiuntamente al vti, vengono stimate in base ad un algoritmo antropometrico basato sull'altezza, derivato dalla formula di Nidorf.¹⁸ Occorre però notare, come anche indicato dalle recenti linee guida sull'utilizzo dell'ecocardiografia per il monitoraggio degli interventi terapeutici,¹⁹ che una misura accurata diretta del diametro del tratto di efflusso ventricolare non è semplice (specialmente per il ventricolo destro) e può essere fonte di errore. Tali linee guida consigliano pertanto l'utilizzo del solo vti (ovvero la *stroke distance*) per il monitoraggio emodinamico. Questo non consente però il calcolo della gittata cardiaca e pertanto delle resistenze vascolari sistemiche, derivate da essa e dalla pressione arteriosa media attraverso la formula riportata in precedenza. Il fatto che nell'USCOM[®] le aree valvolari vengano stimate in base all'altezza (ed al peso nei neonati), permette invece di effettuare la misura della gittata cardiaca con maggiore rapidità ed ottenere una maggior ripetibilità e verosimilmente accuratezza, rispetto a misure ecocardiografiche effettuate da operatori inesperti.

La curva di apprendimento della metodica è abbastanza rapida, essendo necessaria l'effettuazione di circa 30 esami per acquisire una sufficiente padronanza dello strumento. La misurazione del flusso aortico viene effettuata dalla fossetta sovrasternale,

mentre quella del flusso polmonare dalla parasternale sinistra, attraverso dei protocolli di acquisizione del segnale standardizzati. Lo strumento è stato validato attraverso il confronto con metodiche differenti: termodiluizione arteriosa polmonare, PiCCO, metodo di Fick, RM cardiaca, cuore artificiale ed addirittura in un modello sperimentale animale si è dimostrato superiore al catetere arterioso polmonare stesso al confronto con una sonda di flusso aortica impiantata chirurgicamente.²⁰ Per quanto concerne la ventilazione meccanica, oltre ad essere stato validato in sala operatoria, è stato studiato anche in pazienti critici, con polmonite o shock settico, ventilati invasivamente con livelli crescenti di PEEP (da 0 a 10 mbar), dimostrando una buona correlazione con le misurazioni effettuate attraverso il sistema PiCCO. Ovviamente come per tutti i sistemi non invasivi, gli studi non sono pienamente concordanti, esistendo anche risultati negativi al confronto con la termodiluizione stessa.²¹

L'apparecchio consente la misurazione della gittata sistolica battito per battito in tempo reale ed è validato per l'utilizzo dai neonati agli adulti, per range di gittata cardiaca da 0,12 L/min a 18,5 L/min. Non è possibile effettuare un monitoraggio continuo, ma misure ripetute che, registrate, forniscono un trend. Come già menzionato la curva di apprendimento è rapida con una buona ripetibilità tra operatori diversi (<10% di differenza dopo breve training). Essendo una metodica ultrasonografica richiede la presenza di una adeguata finestra acustica, con percentuali di fallimento nell'acquisizione di un segnale adeguato che vanno dal 5% al 24% nei diversi studi. Sicuramente, per quanto concerne l'approccio aortico dalla fossetta sovrasternale, l'esame risulta più difficoltoso negli anziani, mentre generalmente non presenta alcun problema nei bambini e negli adulti. Ovviamente dal momento che le aree valvolari sono stimate e non misurate direttamente, in caso di stenosi o insufficienza la misura risulta sovrastimata. Lo strumento misura però anche la velocità di picco ed il gradiente medio transvalvolare, consentendo dunque la diagnosi di stenosi aortica; in questo caso, se non è possibile avere una misura dell'area valvolare reale da inserire nell'apparecchio, si può sempre far ricorso alla misurazione dalla polmonare. Ma il grande vantaggio dell'USCOM[®] consiste soprattutto nella mole di parametri emodinamici aggiuntivi, oltre alla misura della gittata sistolica, cardiaca e delle RVS, che rappresentano una vera finestra sullo stato cardio-circolatorio del paziente. Di particolare utilità risulta la misura dell'*inotropismo cardiaco*, che viene calcolato dalla somma dell'energia potenziale (PE) e cinetica (KE) sviluppate dal cuore:

$$\text{Total inotropy} = KE + PE \quad (2)$$

Queste vengono calcolate dall'apparecchio, in base

alla formula validata di Smith-Madigan,²² dalle misure emodinamiche rilevate dall'USCOM[®], espressioni dell'energia cinetica, dalla concentrazione dell'emoglobina, per una stima della viscosità ematica, e dalla pressione arteriosa media, espressione dell'energia potenziale. Questo parametro, espresso come indice (*Smith Madigan inotropy index*) si è dimostrato in grado di identificare i soggetti affetti da insufficienza cardiaca e di poter predire la risposta ai fluidi.^{22,23} Ovviamente pazienti con ridotti valori di inotropismo, giacciono su una curva di Starling piatta e non sono pertanto in grado di incrementare la loro gittata cardiaca in risposta all'espansione volemica (Figura 6)

Ultima e non meno importante considerazione riguardo a questo apparecchio consiste nel fatto che non prevede consumo di materiali. Questo consente di utilizzare liberamente, precocemente e in qualsiasi sede l'apparecchio, al fine di un immediato inquadramento emodinamico e di una ottimizzazione della terapia.

NEXFIN[®]

Il Nexfin[®] (Edwards Lifesciences Corp., Irvine, CA, USA) è uno strumento di misura della gittata cardiaca basato sulla *pulse contour analysis*: la gittata cardiaca viene cioè calcolata in base all'analisi dell'area sottesa dalla curva della pressione arteriosa. L'onda sfigmica non viene però rilevata cruentemente attraverso cateteri endovascolari, bensì da delle cuffiette applicate alle dita delle mani, attraverso il *volume clamp method*. L'onda pressoria rilevata alle dita, viene poi convertita attraverso un algoritmo nel segnale che si avrebbe a livello dell'arteria brachiale, sul quale avviene poi la stima della gittata cardiaca. Viene fornita battito per battito una misurazione in continuo della pressione arteriosa, particolarmente utile per lo studio delle variazioni rapide in relazione ai passaggi posturali. L'apparecchio non prevede una calibrazione, bensì, analogamente al Vigileo, fa riferimento alle caratteristiche anagrafiche ed antropometriche del paziente per stimare l'impedenza del sistema vascolare ed esegue delle auto-ricallibrazioni in base alle caratteristiche del segnale. Da questo ne derivano però i medesimi limiti già menzionati riguardo agli altri sistemi non calibrati, nelle condizioni patologiche di instabilità emodinamica, in cui si possono avere notevoli variazioni dell'impedenza vascolare. Ovviamente non è applicabile in caso di marcata ipotensione o altre condizioni di grave ipoperfusione delle dita; tuttavia ha dimostrato di funzionare anche in caso di ridotta pulsatilità arteriosa. Anche le tachiaritmie ed artefatti di movimento possono andare ad inficiare la lettura del segnale. I sistemi basati sulla *pulse contour analysis* risentono poi delle alterazioni del segnale pressorio indotte da stenosi dei vasi arteriosi o dall'insufficienza valvolare aortica.

Lo strumento è stato validato prevalentemente in sala operatoria, come ad esempio in chirurgia coronarica in confronto al PiCCO.²⁴ Come già menzionato, non si è però dimostrato sufficientemente attendibile nei pazienti *critici* in terapia intensiva.²⁵

Le informazioni sulla contrattilità sono alquanto limitate: viene fornito il rapporto dP/dT_{max} , che però risulta sistematicamente sottostimato rispetto alle misure ottenute con strumenti invasivi e non ha pertanto un'utilità in valore assoluto, quanto più in relazione alle sue modificazioni nel tempo.

Lo strumento non comporta l'uso di materiali monopaziente, anche se a lungo andare le cuffiette per la misurazione del segnale pressorio alle dita si possono usurare con necessità di sostituzione. In sostanza, pur con tutti i suoi limiti, il grande merito di questo strumento è la semplicità di applicazione che ne permette un'utilizzo estensivo e precoce da parte anche di profani. Proprio di recente è stato pubblicato il *Premium Registry*:²⁶ studio condotto su pazienti ammessi in PS con sospetta insufficienza cardiaca, sepsi o stroke, prima di qualsiasi intervento terapeutico, che ha dimostrato come lo *stroke volume index* di presentazione, misurato con tale metodica, fosse predittore di mortalità a 30 giorni per tutti i 3 gruppi.

NICOM®

Il NICOM® (Cheetah Medical™ - SO.E.M Medical s.r.l., Torino, Italia) è l'unico strumento di misurazione della gittata cardiaca basato sul sistema della bioreattanza. Quest'ultima si differenzia e rappresenta un'evoluzione rispetto ai sistemi basati sulla bioimpedenza, rispetto ai quali ha superato le problematiche di artefatti legate alle interferenze con altre apparecchiature biomediche, al posizionamento degli elettrodi, al soma dei pazienti (obesità), al movimento ed ad un incremento del contenuto di acqua polmonare. Mentre la cosiddetta *impedance cardiography* è fondata sulle variazioni di ampiezza di una corrente ad alta frequenza fatta passare attraverso il torace, in relazione alle variazioni di impedenza dovute al differente contenuto ed al flusso ematico in relazione alle fasi del ciclo cardiaco, la bioreattanza lavora sulle modificazioni della frequenza (shift di fase) indotte dal flusso aortico.

Lo strumento è ampiamente validato rispetto alla termodiluizione, al metodo di Fick ed alla pulse contour analysis, anche se recentemente è stato pubblicato uno studio del gruppo di Monnet²⁷ che ha dato risultati discordanti, nei pazienti critici in terapia intensiva, rispetto alle misure effettuate con il PiCCO; studio che è stato fortemente criticato da un punto di vista metodologico. Nei bambini piccoli lo strumento sottostima invece sistematicamente la GC. Per quanto concerne la ventilazione meccanica, è stata registrata una buona concordanza rispetto alla pulse contour analysis con

il PiCCO durante manovre di reclutamento polmonare con l'applicazione di PEEP fino a 20 cm H₂O.²⁸ La presenza di insufficienza aortica ovviamente comporta una sovrastima della GS e GC.

Il NICOM® ha il grande vantaggio di essere di semplice esecuzione, di non essere operatore dipendente e di offrire la possibilità di un monitoraggio continuo. Lo strumento inoltre, attraverso metodo impedenziometrico, offre anche una stima del contenuto polmonare di fluidi, che però non va intesa come una misura in valore assoluto, quanto più come un indice dinamico utile nel valutare le variazioni del contenuto polmonare totale di fluidi in risposta ai provvedimenti terapeutici. Le indicazioni sulla contrattilità cardiaca sono piuttosto limitate; eventualmente il rapporto Dx/DT_{max} , che esprime il flusso massimo, può rappresentarne un indicatore da seguire nel tempo, ma sinora non sono stati standardizzati dei criteri per un suo utilizzo clinico.

Gli elettrodi sono monopaziente e questo è da tenere in conto nella valutazione dei costi globali.

Caso clinico

Di seguito riportiamo un esempio pratico di come la misura della GC e RVS possano aiutare a dirimere dubbi e ad acquisire maggiore sicurezza nell'applicazione della NIV e della terapia medica.

Polmonite con sepsi grave

Una donna di quarant'anni viene ricoverata in Medicina d'Urgenza per polmonite pneumococcica con insufficienza respiratoria ipossiémica (P/F 290; D(A-a) 46 mmHg) correggibile con ossigenoterapia standard, FR circa 22-24 atti/min, normotesa (PA 120/60), ma con segni di ipoperfusione (lattato 2,5 mmol/L), lieve insufficienza renale (creatinina 1,13 mg/dL) e segni di sofferenza metabolica (INR 1,71). Viene trattata con antibiotici, ossigenoterapia e con cicli di CPAP 10 cm H₂O, nel tentativo di promuovere un più rapido recupero degli scambi respiratori. Il giorno seguente comparsa di ipotensione (PA 90/45 mmHg), aumento del lattato a 3,2 mmol/L, della creatinina a 1,34 mg/dL (con rapporto azotemia/creatinina di 50) e dell'INR a 1,87; gli scambi respiratori rimangono sostanzialmente invariati. Nelle prime 20 ore, vengono infusi globalmente circa 2300 cc di cristalloidi. Dalla storia clinica e dal laboratorio si può sospettare una idratazione non sufficiente. La CPAP, dalla quale peraltro la paziente trae un beneficio soggettivo in termini di miglioramento della dispnea, risulta pertanto controindicata, nel sospetto di ipovolemia. La misurazione della GC e RVS con doppler transtoracico USCOM® fornisce però dei valori indicativi di circolo iperdinamico, con indice cardiaco (*cardiac index*, CI) e gittata sistolica indicizzata

(stroke volume index, SVI) decisamente elevati (CI 7,8 L/min/m²; SVI 72 L/m²), mentre la causa dell'ipotensione dipende da una drastica riduzione delle RVS (377 ds cm-5) (Figura 12).

Con un simile quadro emodinamico è improbabile che la GC possa ulteriormente incrementare a seguito di un'espansione della volemia: infatti un *fluid challenge test* effettuato con 500 mL di cristalloidi non produce nessuna variazione della GS, GC e della PA. È evidente che l'ipotensione si gioverebbe del trattamento con vasopressori, tipo noradrenalina. È però possibile l'impiego della CPAP con sicurezza?

L'ipossiemia è correggibile con l'ossigenoterapia; tuttavia la paziente, polipnoica, ci riferisce che la CPAP, effettuata in precedenza, le procurava un miglioramento dei sintomi. Se la GC è già elevata e non è presente uno stato di ipovolemia, la riduzione del RV indotta dalla CPAP non dovrebbe avere conseguenze negative significative; gli effetti sul post carico ventricolare destro sono difficilmente prevedibili, ma ugualmente non dovrebbero essere significativi viste le pressioni utilizzate non superiori ai 10 cm H₂O. Non rimane che *provare e verificare in tempo reale* i parametri emodinamici, per essere rassicurati circa l'assenza di conseguenze negative (Figura 13).

Nonostante la PA rimanga bassa, la paziente presenta una buona diuresi (>0,5 mL/kg/h) ed i successivi controlli del lattato mostrano un trend verso il miglioramento. Si decide pertanto di attendere prima di intraprendere un trattamento con vasopressori. Nelle successive 24 ore si assiste ad un progressivo miglioramento della PA, per aumento delle RVS, e progressiva normalizzazione dello stato di circolo iperdinamico (Figura 14), accompagnato ad un miglioramento delle alterazioni laboratoristiche.

Il caso clinico descritto costituisce un chiaro esempio di come un corretto inquadramento fisiopatologico di uno stato ipotensivo abbia permesso di evitare un inutile e potenzialmente dannoso sovraccarico di fluidi, specialmente in una condizione di *acute lung injury*, ed abbia consentito di proseguire la NIV, in una condizione di sicurezza.

Nonostante la presenza clinica e laboratoristica di una evidente sepsi grave, con l'aiuto delle informazioni emodinamiche è stato possibile trattare precocemente ed in modalità totalmente non invasiva la paziente.

Conclusioni

Negli ultimi venti anni la innovazione tecnologica ha reso disponibile per la classe medica strumentazioni diagnostiche sempre più sofisticate e sempre meno invasive. L'impiego precoce di tali strumentazioni può incidere in modo significativo sugli esiti dei pazienti con instabilità emodinamica. Per l'utilizzo di tali apparecchiature necessita una nuova cultura di tipo intensivi-

stico che ormai non può mancare nel bagaglio di chi si trova a dover trattare pazienti critici. La formazione a riguardo riveste un ruolo di primaria importanza.

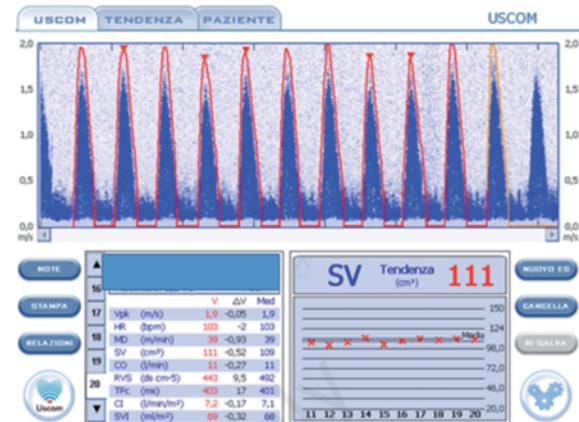


Figura 12. Parametri emodinamici base.

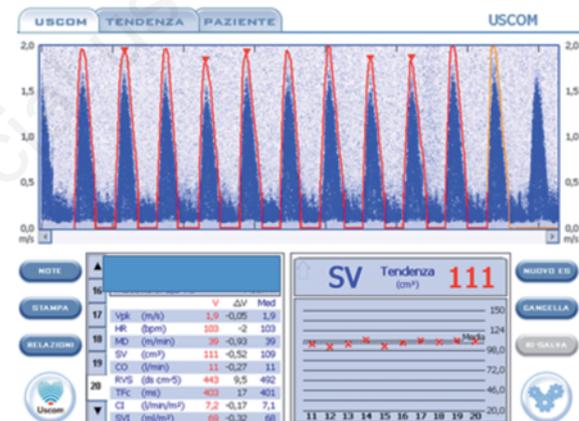


Figura 13. Parametri emodinamici in corso di CPAP 10 cm H₂O.

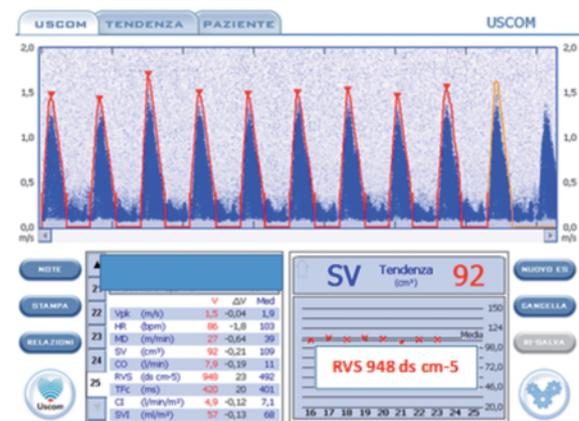


Figura 14. Normalizzazione dello stato di circolo iperdinamico e delle RVS.

Bibliografia

1. The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network; Wheeler AP, Bernard GR, et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2213-24.
2. Feihl F, Broccard AF. Interactions between respiration and systemic hemodynamics. Part I: basic concepts. *Intensive Care Med* 2009;35:45-54.
3. Luecke T, Pelosi P. Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Critical Care* 2005;9:607-21.
4. Confalonieri M, Gazzaniga P, Gandola L, et al. Haemodynamic response during initiation of non-invasive positive pressure ventilation in COPD patients with acute ventilatory failure. *Respir Med* 1998;92:331-7.
5. Lukácsovits J, Carlucci A, Hill N, et al. Physiological changes during low- and high-intensity noninvasive ventilation. *Eur Respir J* 2012;39:869-75.
6. Gianstefani A, Savelli F, Gramenzi A, et al. Redefinition of diagnostic role of inferior vena cava ultrasonography in the identification of acute heart failure. *Am J Emerg Med* 2014;32:799-800.
7. Nowak RM, Sen A, Garcia AJ, et al. The inability of emergency physicians to adequately clinically estimate the underlying hemodynamic profiles of acutely ill patients. *Am J Emerg Med* 2012;30:954-60.
8. Eisenberg PR, Jaffe AS, Schuster DP. Clinical evaluation compared to pulmonary artery catheterization in the hemodynamic assessment of critically ill patients. *Crit Care Med* 1984;12:549-53.
9. Gelman, S. Venous function and central venous pressure: a physiologic story. *Anesthesiology* 2008;108:735-48.
10. Guyton AC. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev* 1955;35:123-9.
11. Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med* 2013;41:1774-81.
12. Magder S. Bench-to-bedside review: an approach to hemodynamic monitoring - Guyton at the bedside. *Crit Care* 2012;16:236.
13. Feihl F, Broccard AF. Interactions between respiration and systemic hemodynamics. Part II: practical implications in critical care. *Intensive Care Med* 2009;35:45-54.
14. Alhashemi JA, Cecconi M, Hofer CK. Cardiac output monitoring: an integrative perspective. *Critical Care* 2011;15:214.
15. Peyton PJ, Chong SW. Minimally invasive measurement of cardiac output during surgery and critical care a meta-analysis of accuracy and precision. *Anesthesiology* 2010;113:1220-35.
16. Monnet X, Anguel N, Naudin B, et al. Arterial pressure-based cardiac output in septic patients: different accuracy of pulse contour and uncalibrated pressure waveform devices. *Crit Care* 2010;14:R109.
17. Smith B, Phillips R, Madigan V, West M. Decreased mortality, morbidity and emergency transport in septic shock: a new protocol based on advanced noninvasive haemodynamics and early antibiotics. *Crit Care Med* 2012;40:A1023 [Abstract].
18. Nidorf SM, Picard MH, Triulzi MO, et al. New perspectives in the assessment of cardiac chamber dimensions during development and adulthood. *JACC* 1992;9:983-8.
19. Porter TR et al. Guidelines for the use of echocardiography as a monitor for therapeutic intervention in adults: a report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:40-56.
20. Phillips RA, Hood SG, Jacobson BM, et al. Pulmonary artery catheter (PAC) accuracy and efficacy compared with flow probe and transcutaneous doppler (USCOM®): an ovine cardiac output validation. *Crit Care Res Pract* 2012;2012:621496.
21. Thom O, Taylor DM, Wolfe RE, et al. Comparison of a supra-sternal cardiac output monitor (USCOM®) with the pulmonary artery catheter. *Br J Anaesth* 2009;103:800-4.
22. Smith BE, Madigan VM. Non-invasive method for rapid bedside estimation of inotropy: theory and preliminary clinical validation. *Br J Anaesth* 2013;111:580-8.
23. Smith BE, Madigan VM. Inotropy index accurately predicts fluid responsiveness in volume resuscitation. *Emerg Med Austral* 2009;21:A1-A24.
24. Broch O, Renner J, Gruenewald M, et al. A comparison of the Nexfin® and transcardiopulmonary thermodilution to estimate cardiac output during coronary artery surgery. *Anaesthesia* 2012;67:377-83.
25. Stover JF, Stocker R, Lenherr R, et al. Noninvasive cardiac output and blood pressure monitoring cannot replace an invasive monitoring system in critically ill patients. *BMC Anesthesiol* 2009;9:6.
26. Nowak RM, Nanayakkara P, DiSomma S, et al. Noninvasive hemodynamic monitoring in emergency patients with suspected heart failure, sepsis and stroke: the PREMIUM registry. *West J Emerg Med* 2014;15:786-94.
27. Kupersztych-Hagege E, Teboul J-L, Artigas A, et al. Bioreactance is not reliable for estimating cardiac output and the effects of passive leg raising in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2013;111:961-6.
28. Squara P, Rotcayg D, Denjean D, et al. Comparison of monitoring performance of bioreactance vs. pulse contour during lung recruitment maneuvers. *Crit Care* 2009;13:R125.

LINEE GUIDA PER GLI AUTORI

I *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine (Quaderni ITJM)*, costituiscono una collana supplementare *solo online* annessa alla rivista *Italian Journal of Medicine* contenente lavori solo in *lingua italiana*.

I Quaderni ITJM pubblicano:

- Monografie *ad hoc* individuate dal Presidente FADOI, dal Consiglio Direttivo, dal Board Scientifico o dall'Editor in Chief dell'*Italian Journal of Medicine*, in funzione del contesto scientifico-istituzionale attuale.
- Monografie *ad hoc* su temi di particolare rilevanza scientifica a cura della *Commissione FADOI Giovani*, coordinata dalla Dr.ssa Paola Gnerre.
- Traduzioni in italiano di alcuni lavori pubblicati sui numeri standard dell'*Italian Journal of Medicine*, di particolare interesse per la comunità scientifica. La selezione è a cura dell'Editor-in-Chief, Prof. Roberto Nardi.

STESURA DEI LAVORI

I lavori dovranno essere redatti in modo conforme alle linee guida sotto riportate:

- I manoscritti devono essere scritti *interamente* in lingua italiana, su documento di Word, con *carattere* Times New Roman/Arial, *dimensione* 12, *formato* A4, *interlinea doppia e margini* 2,54 cm. *Parole totali*: max 4000; *Sommario/Abstract*: max 250 parole; *Bibliografia*: min 40 voci; *Tabelle e Figure*: 3/5 totali (le tabelle non devono superare n. 1 pagina del documento in Word).
- La strutturazione del contenuto deve attenersi agli standard internazionali per la Rassegna (*Review*): i) Abstract riassuntivo dell'intero lavoro; ii) Introduzione al tema trattato; iii) Criteri e strumenti di ricerca (criteri di inclusione/esclusione, banche dati consultate, ...); iv) i successivi paragrafi devono illustrare le più recenti scoperte scientifiche nel settore; v) Conclusioni; vi) Bibliografia.
- La prima pagina deve riportare: i) titolo (in stampatello minuscolo, senza acronimi); ii) nome e cognome per esteso di ciascun autore; iii) affiliazione(i) di ciascun autore, numerate con numeri arabi; iv) eventuali ringraziamenti; v) nome e indirizzo postale completi dell'autore corrispondente, corredata da telefono, fax, e-mail; vi) da 3 a 5 parole chiave, separate da virgola. La seconda pagina può riportare: i) contributi degli autori, *e.g.* informazioni relative a contributi sostanziali delle persone coinvolte nello studio (<http://www.icmje.org/#author>); ii) dichiarazione relativa a potenziali conflitti d'interesse; iii) ulteriori informazioni (*e.g.* fondi, esposizioni durante conferenze...).
- In caso di utilizzo di *tabelle*, queste devono essere tutte numerate con numeri arabi e citate nel testo in ordine consecutivo (*e.g.* NON nominare le tabelle come Tabella 1A, 1B, ... o 1.0, 1.1, ...). Le tabelle devono essere presentate in formato editabile. Ciascuna tabella deve essere corredata da una breve didascalia; in caso di abbreviazioni, riportare una nota a piè di CIASCUNA tabella che spieghi TUTTE le abbreviazioni presenti in ognuna.
- In caso di utilizzo di *figure*, queste devono essere inviate in formato .tiff o .jpg, allegate al manoscritto in singoli files, secondo le seguenti specifiche:
 - i) a colori (salvate in modalità CMYK): minimo 300 dpi di risoluzione;
 - ii) in bianco e nero: minimo 600 dpi di risoluzione;
 - iii) minimo 17,5 cm di larghezza.
 Ciascuna figura deve essere corredata da una breve didascalia.

NB: In caso di Tabelle/Figure riprese e/o modificate da altri lavori già pubblicati, sarà cura degli autori accertarsi se tali materiali siano o meno coperti da copyright e procurarsi i permessi necessari per la riproduzione. Tali permessi dovranno essere allegati alla versione definitiva del lavoro. L'ufficio editoriale si riserva la facoltà di rimuovere Tabelle/Figure coperte da copyright, se sprovviste dei necessari permessi.

- In caso di utilizzo di *abbreviazioni*, la prima volta che esse sono citate è necessario scrivere per esteso la definizione+abbreviazione tra parentesi tonde [*e.g.* risonanza magnetica (RMN)], a seguire si dovrà riportare solo l'abbreviazione (*unica eccezione*: nei titoli e nelle didascalie di tabelle e figure NON si utilizzano abbreviazioni).

BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche devono essere formattate secondo lo stile *Vancouver*.

Nella sezione Bibliografia, le voci bibliografiche devono essere numerate consecutivamente nell'ordine in cui appaiono per la prima volta nel testo (NON in ordine alfabetico) e, nel testo, devono essere indicate con numeri arabi *in apice*. Voci bibliografiche riferite a comunicazioni personali o dati non pubblicati devono essere incorporate nel testo e NON inserite tra le voci numerate [*e.g.* (Wright 2011, dati non pubblicati) o (Wright 2011, comunicazione personale)].

Le voci bibliografiche nella sezione Bibliografia devono *tassativamente* essere preparate come segue:

- i) più di 3 autori, citare 3 autori, *et al.* Se il lavoro contiene solo 4 autori, citarli tutti e 4;
- ii) titolo del lavoro in stampatello minuscolo;
- iii) nome della rivista, senza punti, abbreviato secondo gli standard internazionali; in caso di dubbi sulla corretta abbreviazione, fare riferimento ai seguenti siti:
 - a. ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>);
 - b. Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncicrf.gov/research/bja/>);
 - c. Medline List of Journal Titles (ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt);
- iv) inserire l'anno di pubblicazione subito dopo il nome della rivista, seguito da punto e virgola;
- v) NON inserire giorno o mese di pubblicazione;
- vi) citare solo il volume, seguito dai due punti (NON citare il fascicolo tra parentesi);
- vii) abbreviare le pagine, *e.g.* 351-8.

Per accertarsi di aver correttamente formattato le voci bibliografiche, confrontarle con le citazioni in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Esempi (prestare attenzione anche alla punteggiatura):

Articolo standard su Rivista

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

Proceedings

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming, 2002 Apr 3-5, Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp 182-91.

Articoli i cui autori sono Organizzazioni

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

Libri

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaffler MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. (CITAZIONE DEL LIBRO INTERO)

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The genetic basis of human cancer. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. pp 93-113. (CITAZIONE DI UN CAPITOLO)

MODALITÀ D'INVIO DEI LAVORI

Monografie

Gli Autori dovranno fare riferimento all'Editor-in-Chief o alle persone da lui designate nelle lettere di invito a scrivere gli articoli programmati.

Per gli articoli inviati da giovani internisti, gli Autori dovranno fare riferimento alla Dr.ssa Paola Gnerre (e-mail: pgnerre@yahoo.it) e agli eventuali altri referenti da lei designati, nelle prime fasi di stesura dei manoscritti, revisioni e correzioni.

La Dr.ssa Gnerre raccoglierà poi le versioni definitive dei lavori di ciascuna monografia e provvederà all'invio di tutti i materiali all'ufficio editoriale.

I lavori solo nella loro versione definitiva e approvata dalla *Commissione FADOI Giovani* dovranno pervenire all'ufficio editoriale già pronti per l'impaginazione e immediata pubblicazione (già *corredati da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Traduzioni

Previo invito dell'Editor-in-Chief, gli Autori dovranno far pervenire all'ufficio editoriale la *versione tradotta in italiano*, al seguente indirizzo e-mail: paola.granata@pagepress.org

Il file in formato Word dovrà essere formattato secondo gli standard editoriali della rivista ufficiale ed essere già pronto per impagina-

zione e immediata pubblicazione (*corredato da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Si prega di inviare le eventuali tabelle in formato editabile e le figure in alta definizione secondo gli standard sopra riportati.

NOTA PER GLI AUTORI

I lavori pubblicati sui Quaderni ITJM non verranno indicizzati, ma saranno liberamente disponibili in un'apposita sezione del sito FADOI (<http://www.fadoi.org/>).

Gli Autori i cui lavori siano accettati per la pubblicazione sui Quaderni ITJM e che fossero interessati a vederli pubblicati anche sulla rivista ufficiale, dovranno sottomettere attraverso il sito dell'ITJM (www.italjmed.org) la versione (già tradotta) in inglese e redatta in modo conforme alle linee guida della rivista; seguiranno poi la procedura di selezione tramite peer review e, se accettati, saranno inseriti nel piano editoriale standard.

STAFF EDITORIALE

Paola Granata, Journal Manager
paola.granata@pagepress.org

Selvaggia Stefanelli, Marketing Manager
marketing@pagepress.org

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support

PUBBLICATO DA

PAGEPress Publications
via G. Belli 7
27100 Pavia, Italy
T. +39.0382.1751762
F: +39.0382.1750481



www.pagepress.org
info@pagepress.org

QUADERNI - ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Tutti gli articoli pubblicati sui QUADERNI - *Italian Journal of Medicine* sono redatti sotto la responsabilità degli Autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli della rivista deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa e di altre pubblicazioni e di materiale informativo e promozionale. Le modalità di trattamento saranno conformi a quanto previsto dall'art. 11 del D.Lgs 196/03. I dati potranno essere comunicati a soggetti con i quali PAGEPress intrattiene rapporti contrattuali necessari per l'invio delle copie della rivista. Il titolare del trattamento dei dati è PAGEPress Srl, via Belli 7 - 27100 Pavia, al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione e ogni altra operazione di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03.

Editore: PAGEPress srl, via G. Belli 7, 27100 Pavia, Italy
www.pagepress.org

Tipografia: Tipografia PI-ME Editrice srl, Pavia, Italy

Stampato: dicembre 2015.