
13.1 Polmonite

La polmonite che richiede il ricorso alla ventilazione, sia essa invasiva o NIV, è sempre un evento grave associato a una elevata mortalità, soprattutto nell'anziano, nonostante questa patologia venga dai media spesso considerata come malattia di "facile" risoluzione.

Perché indicazione controversa? Perché esistono studi osservazionali assolutamente contrari all'uso della NIV e uno studio randomizzato controllato favorevole in teoria, ma non necessariamente in tutte le polmoniti e in tutti i pazienti.

La difficoltà a prendere posizioni in questo campo deriva dal fatto che non è facile paragonare diversi studi, che tra l'altro applicavano la NIV in pazienti con diversa severità, basandosi sul rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Ancora una volta quindi è importante parlare di timing di applicazione. Nessuno infatti penserebbe di intubare un malato con un rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 > 250$, mentre è possibile che proprio in questa categoria di pazienti la NIV possa meglio funzionare come prevenzione per evitare un successivo peggioramento. Questo concetto è supportato anche da dati preliminari di Cosentini e collaboratori che hanno usato questa filosofia nel trattamento di paziente con polmonite ventilato con CPAP tramite casco in Pronto Soccorso.

Quando invece la NIV è usata come vera alternativa all'intubazione, i dati sono molto meno confortanti. A questo proposito consigliamo la lettura dell'articolo di Domenighetti, amico ticinese che, al di fuori dei tipici schemi della medicina basata sull'evidenza, ha invece lanciato un messaggio clinico molto importante, e cioè che, a parità di severità del grado di ipossia, i pazienti con edema polmonare acuto hanno un outcome decisamente migliore rispetto a quelli con polmonite, nonostante l'iniziale miglioramento emogasanalitico (Domenighetti et al, 2002).

In altre parole il rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ è importante, ma è anche un ombrello comune sotto cui raggruppiamo differenti patologie caratterizzate da diverse fisiopatologia e insorgenza temporale, e quindi non è sorprendente osservare anche

risposte totalmente differenti alla NIV. Questo naturalmente vale non solo per l'edema polmonare acuto e le polmoniti, ma per tutte le altre patologie che portano a ipossia.

Lo studio randomizzato controllato a cui accennavamo in precedenza è quello di Confalonieri e collaboratori, che applicarono la NIV vs terapia medica standard + ossigeno (Confalonieri et al, 1999). I risultati "totali" sono favorevoli alla NIV, in quanto il gruppo sottoposto a questa metodica riduceva significativamente il ricorso all'intubazione. Tuttavia un'analisi *post-hoc* evidenziava come questo successo era da attribuirsi esclusivamente al sottogruppo di malati affetti da ipercapnia all'arruolamento e portatori di BPCO. Una elevata PaCO₂ è quindi il *leit-motiv* dei favorevoli risultati ottenuti.

In conclusione, il consiglio è quello di utilizzare la NIV il più precocemente possibile in questa patologia, ricordando che il paziente ipercapnico è il candidato ideale e che l'uso troppo tardivo della NIV potrebbe dare dei brutti dispiaceri non solo a voi, ma soprattutto ai vostri pazienti.

13.2

ARDS e ALI

La presenza di ARDS è associata a una mortalità elevatissima che sfiora anche nei nostri giorni il 30-40%. Stiamo perciò parlando di una patologia che andrebbe sempre trattata in Terapia Intensiva e forse solo nelle fasi più precoci al di fuori di essa, sempre in ambiente comunque protetto. Diciamo anche che, per ragioni di sicurezza, un eventuale tentativo con la NIV può essere effettuato solo in assenza di *défaillance* multi-organo, stabilità emodinamica, assenza di sepsi e un rapporto PaO₂/FiO₂ comunque mai inferiore ai 150.

Per esempio un lavoro randomizzato di Ferrer, eseguito in pazienti affetti da insufficienza respiratoria ipossica, ha dimostrato l'efficacia della NIV vs terapia standard nel ridurre l'intubazione, ma nel contempo come i pazienti con il più alto rischio di fallimento siano proprio quelli affetti da ARDS (Ferrer et al, 2003). La review della letteratura ci induce a essere molto prudenti sull'uso della NIV. Il solo lavoro veramente positivo è quello pubblicato sul *New England Journal of Medicine* da Antonelli e collaboratori, che dimostrarono come il miglioramento dell'ossigenazione dopo un'ora dall'inizio del trattamento potesse essere ottenuto sia impiegando la tradizionale intubazione che la NIV, quest'ultima associata a una significativa riduzione delle complicanze gravi (Antonelli et al, 1998). Lo studio di Antonelli è sicuramente solido e ben disegnato ed è diventato per questo uno dei lavori più citati in letteratura, ma ciò non toglie che andrebbe preso con le dovute cautele prima di generalizzarne i risultati. Prima di tutto il lavoro viene spesso erroneamente riferito come eseguito in pazienti con ARDS, mentre solo circa il 25% della casistica era affetto da questa patologia, inoltre lo studio monocentrico ed eseguito in un ospedale con particolare esperienza ed entusiasmo del team nei riguardi della NIV, limita la conclusione che gli stessi dati possano essere riprodotti in ogni Terapia Intensiva.

In effetti una serie di lavori osservazionali eseguiti nella vita reale ridimensionano un poco l'ottimismo, mettendo in rilievo come il paziente mediamente grave, affetto da ARDS difficilmente possa essere trattato con la NIV. Di particolare interesse è un lavoro multicentrico eseguito in tre Terapie Intensive con alta esperienza che dimostra come, dopo aver escluso una serie di pazienti per instabilità emodinamica, necessità di proteggere le vie aeree, gravi disturbi del sensorio e *défaillance* multiorgano fosse possibile applicare la NIV in circa il 65% dei pazienti ammessi in ospedale. Di questi circa poco meno della metà doveva comunque essere successivamente intubata per scarsa risposta alla NIV. Questi malati erano caratterizzati dal sesso maschile, un'età più elevata, un SAPS II più alto (*i.e.* >34) e un'ipossia più marcata all'ingresso (*i.e.* $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 175$). Lo sviluppo di sepsi dopo l'inizio della NIV era associato a una bassa percentuale di successo. Se quindi calcoliamo la percentuale di pazienti su cui nella vita reale possiamo utilizzare con successo la NIV, essa si attesta <20%, spegnendo l'entusiasmo dei più ottimisti.

In conclusione ha probabilmente senso utilizzare la NIV come tentativo breve e iniziale in pazienti ARDS con moderata ipossia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 180$) e stabilità emodinamica, sempre tenendosi pronti a una rapida intubazione.

13.3

Trattamento dell'insufficienza respiratoria post-estubazione

Dispiace davvero definire questa indicazione della NIV come “controversa” dal momento che siamo convinti che almeno in una quota limitata di pazienti essa possa avere il suo spazio e il suo razionale. L'insufficienza respiratoria post-estubazione è associata a un'altissima mortalità, quindi il suo trattamento con presidi non invasivi potrebbe in teoria ridurre almeno le possibili complicanze infettive dovute all'intubazione, che rappresentano una delle principali cause di morte.

Dicevamo in precedenza che l'identificazione precoce dei pazienti a rischio e la preventiva applicazione della NIV per un paio di giorni è una scelta associata a un miglior outcome clinico, ma non sempre è possibile “permettersi” questo approccio per ragioni di tempo, personale, disponibilità di posti letto e strumenti idonei. Spesso e volentieri allora in Terapia Intensiva ci troviamo di fronte a un paziente che sviluppa più o meno progressivamente dapprima un *distress* respiratorio e poi una franca insufficienza respiratoria, ore dopo l'estubazione.

Due studi randomizzati e controllati hanno “ucciso” l'uso però della NIV. Il lavoro multicentrico internazionale di Esteban ha dimostrato come, rispetto al trattamento più conservativo con terapia medica, la NIV fosse associata a un maggior rischio di fatalità, probabilmente mediato da un tempo troppo lungo intercorso fra lo sviluppo di *distress* respiratorio e l'intubazione (Esteban et al, 2004). Una serie di problemi legati però a questo studio vanno sottolineati, iniziando dalla scarsa dimestichezza che la maggior parte dei centri arruolatori aveva con la NIV e finendo con gli strani risultati ottenuti nel gruppo di controllo dove la NIV poteva venir usata come *rescue therapy*. Bene, la percentuale di successo della ventilazione non invasiva era

superiore del 50% in questo sottogruppo di pazienti, teoricamente più gravi poiché avevano già fallito il *trial* di terapia medica, rispetto al gruppo che veniva sottoposto alla NIV direttamente.

L'altro studio monocentrico di Keenan invece non dimostrava alcuna differenza significativa fra i malati sottoposti a terapia medica o con NIV negli outcomes principali (*i.e.* re-intubazione, mortalità, durata della degenza ospedaliera). Questo lavoro escludeva però a priori il gruppo di pazienti che in linea teorica maggiormente dovrebbero beneficiare della NIV, cioè quelli ipercapnici e affetti da BPCO (Keenan et al, 2002). In effetti un precedente studio eseguito in Francia aveva mostrato come la NIV riducesse significativamente il ricorso alla re-intubazione rispetto a un gruppo di controllo trattato in maniera tradizionale, proprio nei malati affetti da insufficienza respiratoria ipercapnica post-estubazione.

In conclusione, nonostante i dati dei due maggiori studi randomizzati controllati siano negativi, non ci sentiamo di condannare totalmente l'uso della NIV nel trattamento del *distress* respiratorio post-estubazione, piuttosto ci sentiamo di raccomandarne un cauto uso nel malato affetto da BPCO e ipercapnia.

13.4

Fibrosi polmonare

L'insufficienza respiratoria così grave da richiedere supporto ventilatorio, per sostenere la pompa respiratoria gravata da un lavoro troppo intenso, oppure per un disperato tentativo di migliorare l'ipossia garantendo concentrazioni di O₂ altrimenti non somministrabili, non si giova di solito dell'applicazione della NIV. In effetti tutti i *reports* della letteratura hanno fallito nel dimostrare una qualche efficacia sia della NIV che della ventilazione invasiva classica in queste situazioni che sono accompagnate da una mortalità che eccede spesso il 90%.

13.5

SARS e altre pandemie

Diciamo subito che le autorità mediche canadesi hanno posto il veto all'uso della NIV nella SARS e che quelle americane guardano con molto scetticismo a questa indicazione. Noi tutti speriamo che l'allarmismo creato da queste pandemie sia ingiustificato e che il giorno dell'apocalisse non arrivi mai, ma poniamo che questo fosse il caso. Qualcuno dovrebbe spiegarci dove queste centinaia, se non migliaia, di pazienti verrebbero trattati. Il numero dei posti letto in Terapia Intensiva sarebbe chiaramente insufficiente, così come la disponibilità dei ventilatori più sofisticati; aggiungiamo poi che l'intubazione di solito si compie previa sedazione e curarizzazione, eseguibile solo da specialisti. Ci verrà quindi chiesto di fare delle scelte drammatiche tra chi è "meritevole" di cure e chi no. Allora forse è il caso di pensa-

re a strategie alternative, come la NIV, cui possano essere sottoposte le persone non ancora gravissime, anche al di fuori delle Terapie Intensive.

Questa ipotesi non è poi fantascientifica perché sostenuta da alcuni studi osservazionali, eseguiti in Cina durante l'*outbreak* di SARS, che hanno evidenziato l'efficacia, ma soprattutto la sicurezza e fattibilità della NIV in questa situazione. In particolare uno di questi lavori ha dimostrato come dei più di 100 operatori sanitari che sono stati coinvolti nell'applicazione della NIV, nessuno abbia sviluppato la malattia o manifestato positività per il coronavirus. Naturalmente tutto questo è stato ottenuto prendendo le giuste precauzioni, come il ricovero del paziente in camere a pressione negativa, e munendo gli operatori di speciali tute ed caschi protettivi. Ricordiamo che la mancata messa in atto di queste misure di sicurezza potrebbe indurre un vero rischio sia per gli operatori che i nostri pazienti, visto che in NIV le particelle aerosoliche durante la fase espiratoria si sprigionano per un raggio di poco inferiore al metro.

In conclusione, pensiamo che la NIV possa essere una valida alternativa all'intubazione durante una pandemia, soprattutto se utilizzata al di fuori delle Terapie Intensive. Speriamo naturalmente che quel giorno non giunga mai.

Lecture consigliate

Polmonite

- Confalonieri M, Potena A, Carbone G et al (1999) Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 160(5 Pt 1):1585-1591
- Domenighetti G, Gayer R, Gentilini R (2002) Noninvasive pressure support ventilation in non-COPD patients with acute cardiogenic pulmonary edema and severe community-acquired pneumonia: acute effects and outcome. *Intensive Care Med* 28(9):1226-1232
- Jolliet P, Abajo B, Pasquina P, Chevrolet JC (2001) Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 27(5):812-821

ARDS e ALI

- Antonelli M, Conti G, Rocco M et al (1998) A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 339(7):429-435
- Ferrer M, Esquinas A, Leon M et al (2003) Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 168(12):1438-1444
- Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP et al (2000) A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 161(3 Pt 1):807-813
- Rana S, Jenad H, Gay PC et al (2006) Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. *Crit Care* 10(3):R79. doi:10.1186/cc4923
- Wysocki M, Tric L, Wolff MA (1995) Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. *Chest* 107(3):761-768

Trattamento dell'insufficienza respiratoria post-estubazione

- Hilbert G, Gruson D, Portel L et al (1998) Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 11(6):1349-1353
- Keenan SP, Powers C, McCormack DG, Block G (2002) Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress: a randomized controlled trial. *JAMA* 287(24):3238-3244
- Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND et al (2004) Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med* 350(24):2452-2460
- Jiang JS, Kao SJ, Wang SN (1999) Effect of early application of biphasic positive airway pressure on the outcome of extubation in ventilator weaning. *Respirology* 4(2):161-165

Fibrosi polmonare

- Al-Hameed FM, Sharma S (2004) Outcome of patients admitted to the intensive care unit for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Can Respir J* 11(2):117-122
- Blivet S, Philit F, Sab JM et al (2001) Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. *Chest* 120(1):209-212
- Fumeaux T, Rothmeier C, Jolliet P (2001) Outcome of mechanical ventilation for acute respiratory failure in patients with pulmonary fibrosis. *Intensive Care Med* 27(12):1868-1874
- Nava S, Rubini F (1999) Lung and chest wall mechanics in ventilated patients with end stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 54(5):390-395
- Stern JB, Mal H, Groussard O (2001) Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 120(1):213-219

SARS e altre pandemie

- Cheung TM, Yam LY, So LK et al (2004) Effectiveness of noninvasive positive pressure ventilation in the treatment of acute respiratory failure in severe acute respiratory syndrome. *Chest* 126(3):845-850
- Han F, Jiang YY, Zheng JH et al (2004) Noninvasive positive pressure ventilation treatment for acute respiratory failure in SARS. *Sleep Breath* 8(2):97-106
- Hui DS, Chow BK, Ng SS et al (2009) Exhaled air dispersion distances during noninvasive ventilation via Different Respironics Face Masks. *Chest* 136(4):998-1005
- Poutanen SM, Low DE, Henry B et al (2003) Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 348(20):1195-2005
- Zhao Z, Zhang F, Xu M et al (2003) Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *J Med Microbiol* 52 (Pt 8):715-720