



studi clinici in critical care

Fattori predittivi dell'esito dell'estubazione in pazienti che hanno portato a termine con successo un trial di respiro spontaneo*

Mohammad Khamiees, MD; Prija Raju MD; Angela De Girolamo, MD;
Yaw Amoateng-Adjepong, MD; Constantine A. Manthous, MD, FCCP

Premessa: Una volta che i pazienti reduci da un episodio di insufficienza respiratoria hanno completato con successo un trial di respiro spontaneo (TRS), il medico deve determinare se sia ancora necessario mantenere una via respiratoria artificiale. Abbiamo ipotizzato che l'efficacia della tosse e la quantità di secrezioni endotracheali influenzino l'esito dell'estubazione.

Metodi: Abbiamo condotto uno studio prospettico comprendente 91 pazienti adulti ricoverati in terapie intensive ad indirizzo medico-cardiologico che, in fase di recupero da un episodio di insufficienza respiratoria, avevano completato con successo un TRS ed erano in procinto di essere estubati. Una serie di parametri demografici e fisiologici venivano registrati quando il paziente riceveva ancora un supporto ventilatorio completo e di nuovo durante il TRS, appena prima di procedere all'estubazione. Il paziente veniva fatto tossire a comando e l'efficacia della tosse misurata secondo una scala semioggettiva graduata da 0 a 5, mentre la quantità delle secrezioni bronchiali veniva definita come nulla, lieve, moderata o abbondante da un singolo osservatore. Ai pazienti veniva inoltre richiesto di tossire contro un cartoncino bianco che veniva tenuto a 1-2 cm di distanza dal tubo tracheale; se le secrezioni raggiungevano il cartoncino, il risultato del test (test del cartoncino bianco o TCB) veniva considerato positivo. Tutti i pazienti venivano estubati dopo aver seguito un trial di respirazione con il tubo a T o con una pressione positiva continua. La procedura di estubazione veniva considerata completata con successo se, trascorse 72 ore, non si era reso necessario reintubare il paziente.

Risultati: Abbiamo analizzato 100 estubazioni condotte su 91 pazienti con un'età media (\pm SE) di 65.2 ± 1.6 anni, un punteggio APACHE (acute physiology and chronic health evaluation) II all'ammissione in terapia intensiva di 17.7 ± 0.7 ed una durata della ventilazione meccanica di 5.0 ± 0.5 giorni. In sedici pazienti non fu possibile procedere all'estubazione, e 2 pazienti andarono incontro a due tentativi non riusciti di estubazione, per un totale di 18 estubazioni non riuscite. L'età, la severità della malattia, la durata della ventilazione meccanica, il grado d'ossigenazione, l'indice di respiro rapido superficiale, ed i parametri vitali durante il TRS non erano significativamente differenti fra i pazienti che venivano estubati con successo e quelli nei quali la procedura falliva. Il risultato del TCB era significativamente correlato con l'efficacia della tosse. I pazienti con tosse debole (gradi da 0 a 2) avevano un rischio quattro volte superiore di fallire la procedura di estubazione rispetto ai pazienti con tosse da moderata a forte (gradi da 3 a 5) (fattore di rischio [FR], 4.0; intervallo di confidenza [IC] al 95%, tra 1.8 e 8.9). I pazienti con secrezioni classificate da moderate ad abbondanti avevano un rischio elevato di più di otto volte di andare incontro ad un insuccesso se estubati rispetto a quelli con secrezioni inesistenti o scarse (FR, 8.7; 95% IC, tra 2.1 e 35.7). I pazienti con risultato del TCB negativo avevano un rischio tre volte più elevato di essere estubati senza successo rispetto a quelli con risultato del TCB positivo (FR, 3.0; 95% IC, tra 1.3 e 6.7). La scarsa efficacia della tosse e la presenza di secrezioni nel lume tracheale agivano in maniera sinergica nel predire il fallimento dell'estubazione (indice di sinergia di Rothman, 3.7; FR, 31.9; 95% IC, tra 4.5 e 225.3). I pazienti con un rapporto fra pressione arteriosa di O₂/frazione di ossigeno nell'aria inspirata (PaO₂/FiO₂) compreso fra 120 e 200 (durante ventilazione meccanica) avevano le stesse possibilità di essere estubati con successo di quelli con rapporto PaO₂/FiO₂ superiore a 200, ma coloro i quali presentavano valori di emoglobina inferiori a 10 g/dL avevano un rischio di fallimento dell'estubazione superiore a cinque volte rispetto a quelli con un tasso di emoglobina superiore a 10 g/dL.

Conclusioni: Una volta che i pazienti reduci da un episodio di insufficienza respiratoria hanno completato con successo un TRS, alcuni fattori, quali l'efficacia della tosse e la quantità di secrezioni presenti nel lume tracheale, possono rappresentare importanti fattori predittivi dell'esito dell'estubazione. Inoltre, la maggior parte (89%) dei pazienti con patologia di base di tipo medico e con rapporto PaO₂/FiO₂ compreso fra 120 e 200 (tra cui 4 su 5 pazienti con rapporto PaO₂/FiO₂ compreso fra 120 e 150), valori che spesso vengono indicati precludere lo svezzamento, sono stati estubati con successo.
(CHEST Edizione Italiana 2002; 1:35-43)

Parole chiave: terapia intensiva; estubazione; ventilazione meccanica; svezzamento

Abbreviazioni: APACHE=acute physiology and chronic health evaluation; IC=intervallo di confidenza; CPAP=pressione positiva continua; IH=indice di Hogan; PaO₂/FiO₂=PaO₂/frazione di ossigeno nell'aria inspirata; FR=fattore di rischio; IRRS=indice di respiro rapido superficiale; ISR=indice di sinergia di Rothman; TRS=trial di respiro spontaneo; VT=volume corrente; TCB=test del cartoncino bianco

Il processo comunemente definito come “svezzamento” dalla ventilazione meccanica invasiva inizia con il valutare la capacità del paziente di respirare senza l’ausilio del ventilatore (distacco dal ventilatore) e quindi di proseguire la respirazione senza una via respiratoria artificiale (estubazione). In generale si considera pronto per il distacco dal ventilatore un paziente che abbia completato con successo un trial di respiro spontaneo (TRS). Numerosi studi^{1,3} hanno analizzato i “parametri di svezzamento” utili a predire l’esito sia del distacco dal ventilatore che dell’estubazione. Uno studio recente⁴ ha suggerito che la presenza di tosse spontanea e l’entità delle secrezioni endotracheali possano influenzare l’esito dell’estubazione in pazienti con compromissione cerebrale. Non esistono studi prospettici che abbiano stabilito se tali parametri possono predire l’esito dell’estubazione in altri pazienti affetti da patologie acute di tipo medico che abbiano superato un TRS. In questo studio abbiamo ipotizzato che, nei pazienti che abbiano portato a termine con successo un TRS, l’esito dell’estubazione dipenda dalla capacità funzionale delle vie aeree: l’abilità di generare una tosse efficace e di espellere attivamente le secrezioni endobronchiali. Così, i pazienti che non sono in grado di tossire a comando e/o hanno secrezioni abbondanti hanno più probabilità di andare incontro ad un fallimento dell’estubazione. Abbiamo anche ipotizzato che i pazienti con un rapporto $\text{PaO}_2/\text{frazione}$ di ossigeno nell’aria inspirata ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) compreso fra 120 e 200, valore talvolta considerato precludere i tentativi di svezzamento, non abbiano meno probabilità di essere estubati con successo rispetto a quelli con rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$.

MATERIALI E METODI

Il Comitato Etico del nostro ospedale non ha ritenuto strettamente necessario il consenso informato del paziente a partecipare allo studio. I pazienti intubati e sottoposti a ventilazione meccanica ricoverati nella nostra Terapia Intensiva medico-cardiologica fra l’aprile del 1999 ed il febbraio del 2000 sono stati studiati a partire dal momento in cui, completato con successo un TRS, venivano considerati pronti dai propri curanti per un tentativo di estubazione. Nella nostra TI il processo di svezzamento viene condotto da parte dell’infermiere responsabile del paziente, dai terapisti respiratori, e da medici specializzandi sotto la responsabilità di uno dei quattro medici specialisti in

terapia intensiva, seguendo un protocollo non rigido. In generale, i pazienti che non ricevono terapia con vasopressori o inotropi e che mantengono un rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 120$ vengono valutati durante un periodo di 2 – 3 minuti di respiro spontaneo attraverso il tubo tracheale con o senza l’applicazione di una pressione positiva continua (CPAP). Per iniziare il TRS non è necessaria la collaborazione del paziente. I pazienti nei quali il rapporto tra frequenza respiratoria e volume corrente (VT) è $< a$ 125 respiri/min/L vengono generalmente sottoposti ad un TRS, alternativamente attraverso un tubo a T, con CPAP, o con una pressione di supporto $\leq a$ 7 cm H_2O per un periodo variabile da 0.5 a 2 ore. Il medico presente al letto del paziente può interrompere anticipatamente il TRS per i seguenti motivi: distress severo nonostante i tentativi del personale di attenuare l’ansia senza uso di farmaci, aumento della frequenza cardiaca > 20 battiti/min o della pressione sistolica > 20 mmHg rispetto ai valori di base, frequenza respiratoria > 35 respiri/min, $\text{VT} < 300$ mL, riduzione della saturazione di O_2 misurata con pulsossimetro al di sotto del 90% respirando O_2 al 50%. I pazienti che completano con successo un TRS vengono sottoposti ad un prelievo di sangue arterioso per la determinazione dei gas ematici; se il risultato è favorevole, viene presa in considerazione la possibilità di estubare il paziente. Nella nostra TI alcuni pazienti superano il TRS ma non vengono estubati se i medici ritengono abbiano ancora necessità di una via respiratoria artificiale. Sono stati esclusi da questo studio i pazienti che venivano estubati per procedere a cure palliative (sospensione delle terapie per il supporto vitale con mandato di non procedere ad una nuova intubazione).

Misure

Sono stati raccolti i seguenti dati: età, punteggio APACHE (acute physiology and chronic health evaluation) II all’ammissione in TI, durata dell’intubazione endotracheale e della ventilazione meccanica, valore dei gas ematici arteriosi durante ventilazione meccanica prima del TRS, indice di respiro rapido superficiale (RSBI; frequenza respiratoria divisa per il VT), modalità del TRS, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca, e pressione arteriosa media dopo circa 30 min dall’inizio del TRS, valore dei gas ematici arteriosi durante il TRS e presenza di insufficienza cardiaca congestizia o encefalopatia significativa.

Un singolo osservatore (M.K.) lavorava a fianco dell’infermiere e del terapeuta della respirazione per valutare l’efficacia della tosse volontaria su una scala da 0 a 5, e l’entità delle secrezioni endobronchiali classificate come assenti, scarse, moderate, abbondanti. La scala semioggettiva utilizzata per valutare l’efficacia della tosse era la seguente: 0 = assenza di tosse a comando, 1 = percezione di un passaggio d’aria attraverso il tubo endotracheale senza percezione di tosse, 2 = tosse debole (scarsamente efficace), 3 = tosse chiaramente percepibile, 4 = tosse valida, 5 = più colpi di tosse valida in sequenza. Per gli scopi di questo studio abbiamo elaborato una misura più oggettiva dell’efficacia della tosse, che abbiamo chiamato test del cartoncino bianco (TCB). Un singolo osservatore (M.K.) teneva un cartoncino bianco ad una distanza di 1 – 2 cm dall’estremità del tubo endotracheale e chiedeva al paziente di tossire tre o quattro volte appena prima di procedere all’estubazione. Se delle secrezioni venivano raccolte dal cartoncino il test veniva considerato positivo. La quantità di secrezioni endotracheali veniva valutata dallo stesso osservatore che classificava il paziente come non produttivo o produttore di secrezioni scarse, moderate o abbondanti, basandosi sulle osservazioni proprie e su quelle effettuate dall’infermiere e dal terapeuta della respirazione nelle 4 – 6 ore precedenti l’estubazione. I terapisti e gli infermieri riportavano inoltre la frequenza approssimativa delle aspirazioni endotracheali durante lo stesso periodo precedente l’estubazione.

*Dal Department of Pulmonary and Critical Care, Bridgeport Hospital and Yale University School of Medicine, Bridgeport, CT. Finanziato dalla sovvenzione per la ricerca della Daniell Family Foundation.

Manoscritto ricevuto in data 20 settembre 2000; revisione accettata in data 23 febbraio 2001.

Corrispondenza: Constantine A. Manthous, MD, FCCP, Bridgeport Hospital, West Tower 6, 267 Grant St, Bridgeport, CT 06610; e-mail: pcmant@bpthosp.org

(CHEST 2001; 120:1262-1270)

I pazienti venivano quindi estubati su indicazione del medico responsabile. Nei pazienti che dopo 72 ore rimanevano estubati, la procedura veniva considerata espletata con successo. Dato che questo studio non definiva criteri per procedere ad una nuova intubazione (la decisione veniva presa dal medico di turno), si sono registrati al momento di reintubare il paziente quei parametri fisiologici che si pensava potessero aver determinato il ricorso a tale procedura. Le ragioni per procedere ad una nuova intubazione sono state classificate in tre gruppi: ipossipemia, definita come un rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 120$ o desaturazione arteriosa durante respirazione con maschera non-rebreathing con ossigeno ad alti flussi; ipercapnia, se l'analisi dei gas ematici evidenziava un'insufficienza respiratoria acuta ipercapnica, o frequenza respiratoria persistentemente ≥ 35 atti/min; e incapacità a mantenere vie aeree funzionalmente efficienti a causa di uno stato mentale alterato o di espettorazione insufficiente. I pazienti venivano seguiti per questo studio fino alla dimissione dalla TI o fino alla realizzazione di una tracheostomia.

Analisi statistica

I valori medi delle variabili demografiche prescelte e dei parametri fisiologici dei pazienti estubati con successo erano comparati con quelli dei pazienti in cui la procedura di estubazione falliva utilizzando il test t di Student per dati non appaiati. Il test del χ^2 e/o il test esatto di Fisher erano usati per comparare le differenze fra i due gruppi e determinare il valore della p. L'efficacia della tosse e l'entità delle secrezioni erano riclassificate come variabili binarie; i pazienti con tosse assente o appena percettibile (grado 0 - 2) erano comparati con quelli con tosse valida, da moderata a forte (grado 3 - 5), ed i pazienti con secrezioni assenti o scarse erano comparati con quelli che presentavano secrezioni da moderate ad abbondanti. I fattori di rischio (FR) venivano calcolati come misura preferita della forza di associazione fra il parametro valutato e l'esito dell'estubazione. Un modello di regressione logistica multipla era successivamente utilizzato per tenere conto dei fattori confondenti ed identificare i fattori che potessero modificare i risultati ed i parametri in grado di predire l'esito dell'estubazione in modo indipendente. I parametri inclusi nel modello logistico erano determinati in base alla plausibilità biologica di ciascuna variabile e/o all'evidenza di un'associazione nell'analisi univariata. Dove appropriato, si definivano livelli di soglia usando norme standard o i valori della media/mediana quando tali norme non erano disponibili. Sulla base dei risultati del modello di regressione logistica multipla, venivano effettuate analisi stratificate per valutare le correlazioni fra i fattori predittivi indipendenti e per calcolare misure di interazione biologiche su una scala additiva usando gli indici di Hogan et al.⁵ e Rothman.⁶ In assenza di interazione, gli effetti combinati dei fattori dovrebbero essere puramente additivi, determinando un indice di sinergia di Rothman (ISR) di 1 ed un indice di Hogan (IH) pari a 0. In presenza di sinergia, l'effetto combinato dovrebbe essere superiore alla somma degli effetti indipendenti dei singoli fattori, producendo un $\text{ISR} > 1$ ed un $\text{IH} > 0$. In caso di antagonismo tra fattori, gli effetti combinati dei singoli fattori dovrebbe essere inferiore alla somma dei loro effetti indipendenti. Come conseguenza, l'ISR dovrebbe risultare < 1 e l'IH dovrebbe essere negativo (< 0). Inoltre venivano calcolate la sensibilità, la specificità, ed i valori predittivi dei vari parametri. Un risultato veniva definito vero positivo quando prediceva un successo dell'estubazione e tale procedura aveva effettivamente successo. Un risultato veniva definito vero negativo quando prediceva un fallimento dell'estubazione e la procedura realmente falliva. Un risultato veniva definito falso positivo quando prediceva un successo dell'estubazione ma questa, al contrario, falliva. Un test veniva definito falso negativo

quando prediceva un fallimento dell'estubazione e tale procedura aveva successo. Una curva ROC era costruita per la variabile continua che risultava essere un fattore predittivo indipendente dell'esito della procedura. Un valore di $p < 0.05$ veniva utilizzato per definire la significatività statistica.

RISULTATI

Sono stati studiati 99 pazienti nel corso di 100 separate procedure di estubazione. L'età dei pazienti variava dai 21 ai 90 anni (media \pm SE, 65.2 ± 1.6 anni; Tabella 1). I pazienti differivano nella severità della malattia acuta, con punteggi APACHE II all'ammissione in TI da 3 a 35 (media, 17.7 ± 0.7) ed un valore mediano di durata dell'intubazione di 3 giorni (media, 5.0 ± 0.5 giorni). Le cause più comuni che determinavano inizialmente il ricorso all'intubazione ed alla ventilazione meccanica erano la necessità di protezione delle vie aeree ($n = 22$), compresi le emorragie GI massive, l'overdose da farmaci, gli accidenti cerebrovascolari acuti e lo stato epilettico; l'insufficienza cardiaca congestizia ($n = 17$); l'arresto cardiaco ($n = 6$); e l'asma ($n = 5$).

Fallimento dell'estubazione

In sedici pazienti non fu possibile procedere all'estubazione; in due di questi la procedura fallì per due volte (per un totale di 18 fallimenti). In undici pazienti fu necessario procedere ad una nuova intubazione nelle prime 24 ore, in 5 pazienti fra le 24 e le 48 ore, 1 paziente morì fra le 24 e le 48 ore dopo aver rifiutato una nuova intubazione ed in un paziente si rese necessario reintubare fra le 48 e le 72 ore. I parametri associati in questi pazienti con il fallimento della procedura sono elencati nella Tabella 2. Un solo paziente, inoltre, richiese, poco tempo dopo l'estubazione, l'instaurazione di una ventilazione meccanica non invasiva e fu reintubato dopo 85 ore. Stando ai criteri stabiliti a priori, la sua estubazione fu definita un successo; i risultati non variavano sostanzialmente ridefinendo la procedura come fallimento.

Analisi univariata dei fattori predittivi l'estubazione

La Tabella 3 elenca i FR non aggiustati per i fattori selezionati come predittivi il fallimento dell'estubazione. I pazienti con tosse inefficace, secrezioni abbondanti, e bassi valori di emoglobina (≤ 10 g/dL) avevano più probabilità di andare incontro ad un fallimento dell'estubazione dopo avere superato il TRS. I pazienti con tosse assente o debole avevano quattro volte più probabilità di fallire l'estubazione rispetto a quelli con tosse a comando chiaramente percepibile (moderata) o forte (FR, 4.0; intervallo di confidenza [IC] al 95%, fra 1.8 e 8.9). I risultati del

Tabella 1—Dati demografici dei 91 pazienti studiati prima e dopo 100 estubazioni*

Parametri	Totale (n = 100)	Estubazioni riuscite (n = 82)	Estubazioni fallite (n = 18)	p
Età, anni	65.2 ± 1.6; 68.8; 21-91	64.6 ± 1.7; 67.5; 21-91	67.8 ± 4.0; 76.5; 42-90	0.46
Punteggio APACHE II	17.7 ± 0.7; 17; 3-35	17.1 ± 0.8; 16; 3-35	20.3 ± 1.9; 21; 6-35	0.14
Durata dell'intubazione endotracheale, giorni	5.0 ± 0.5; 3; 1-32	4.7 ± 0.5; 3; 1-32	6.4 ± 1.3; 4.5; 1-21	0.22
Comorbidità, n.				
Arteriopatia coronarica	37	29	8	
Ipertensione	30	27	3	
Insufficienza cardiaca congestizia	24	20	4	
BPCO	23	18	5	
Diabete	22	20	2	
Neoplasia	16	13	3	
Insufficienza renale cronica	13	11	2	
Cirrosi epatica	8	6	2	
Encefalopatia	5	2	3	
IRRS, Respiri/min/L	75.8 ± 4.5; 64; 18-248	74.5 ± 5.3; 57; 18-248	80.6 ± 7.1; 83; 25-138	0.50
IRRS, Respiri/min/L				
≤ 105	83	68	15	0.92
> 105	17	13	3	
PaO ₂ /FiO ₂ (durante ventilazione meccanica)	298.5 ± 9.9; 301.3; 121.7-550	301.6 ± 11.5; 309; 122-550	284.5 ± 16.8; 287.5; 128-403	0.41
PaO ₂ /FiO ₂ (durante ventilazione meccanica)				
120 – 200	19	17	2	0.35
> 200	81	65	16	
PaO ₂ /FiO ₂ (durante TRS)	275.0 ± 9.7; 247.5; 130-595	281.4 ± 11.2; 257.1; 130-595	246.1 ± 15.0; 235; 144-435	0.07
Emoglobina, g/dL	10.9 ± 0.2; 10.7; 7.2-16.4	11.2 ± 0.2; 10.9; 7.2-16.4	9.9 ± 0.4; 9.2; 8.2-15.5	0.01
Emoglobina, g/dL				
≤ 10	33	20	13	0.0001
> 10	67	62	5	
Modalità del TRS				
Tubo a T	65	54	11	0.70
Pressure Support/CPAP	35	28	7	
Frequenza cardiaca durante TRS	94.4 ± 1.6; 93; 61-137	94.2 ± 1.6; 92; 61-137	95.4 ± 4.9; 96; 67-135	0.81
Pressione arteriosa media durante TRS, mm Hg	88.7 ± 1.3; 87.3; 54.3-124.6	89.2 ± 1.5; 87.3; 54.3-124.6	86.3 ± 2.9; 88.2; 59.7-111.3	0.40
Frequenza respiratoria durante TRS, respiri/min	21.4 ± 0.7; 21.5; 10-42	21.5 ± 0.7; 21; 10-42	21.2 ± 1.5; 22; 10-33	0.86
Efficacia della tosse, n.				
Nessuna/debole	24	14	10	0.0008
Moderata/forte	76	78	8	
Risultato TCB, n.				
Positivo	74	66	9	0.01
Negativo	26	16	9	
Secrezioni endotracheali, n.				
Nessuna/minime	52	50	2	0.0002
Moderate/abbondanti	48	32	16	
Frequenza delle aspirazioni endotracheali, n.				
≤ 2 ore	49	33	16	0.0001
> 2 ore	49	48	1	

*Valori presentati come media ± SE; mediana; range se non diversamente indicato.

Tabella 2—Parametri associati al fallimento dell'estubazione

Parametri	Pazienti, n°
Frequenza respiratoria $\geq 35/\text{min}$	9
Ipercapnia acuta	2
Ipossiemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 120$)	4
Alterazioni dello stato mentale	3
Inadeguato mantenimento delle vie aeree*	4
Frequenza cardiaca $\geq 120/\text{min}$	6

*Nel caso i medici ritenessero che il paziente non fosse in grado di espettorare in maniera adeguata secrezioni eccessive, ciò veniva definito come "inadeguato mantenimento delle vie aeree".

TCB dipendevano interamente dall'efficacia della tosse e non erano influenzati dall'entità delle secrezioni endotracheali. Pazienti con TCB negativo avevano tre volte più probabilità di fallire il tentativo di estubazione rispetto a quelli con TCB positivo (RR, 3.0; 95% IC, da 1.3 a 6.7).

La frequenza delle aspirazioni endotracheali, forse un indicatore più oggettivo della quantità di secrezioni presenti a livello tracheale, era concorde con l'entità espressa in gradi delle secrezioni nel predire il fallimento dell'estubazione. I pazienti che necessitavano di essere aspirati ogni 2 ore o più frequentemente avevano 16 volte più probabilità di andare incontro ad un insuccesso rispetto a quelli che richiedevano aspirazioni meno frequenti (RR, 16.0; 95% IC, da 2.2 a 116). Allo stesso modo, pazienti con secrezioni moderate o abbondanti avevano circa nove volte più possibilità di fallire l'estubazione se comparati con quelli con secrezioni scarse o assenti (RR, 8.7; 95% IC, da 2.1 a 35.7). Come atteso, la frequenza delle aspirazioni era altamente correlata con l'entità delle secrezioni endotracheali. Tutti i 49 pazienti, tranne 6, che richiedevano aspirazioni ogni 2 ore o più di frequente facevano parte del gruppo che presentava secrezioni moderate o abbondanti, e tutti i 49 pazienti, tranne 3, che avevano necessità di aspirazioni meno fre-

Tabella 3—FR del fallimento dell'estubazione

Variabili	N°	FR	95% IC
Efficacia della tosse			
Debole o assente	24	4.0	1.8-8.9
TCB negativo	26	3.0	1.3-6.7
Secrezioni			
Moderate/abbondanti	48	8.7	2.1-35.7
Aspirazioni ≤ 2 ore	49	16.0	2.2-116
Emoglobina ≤ 10 g/dL	33	5.3	2.1-13.6
Parametri di svezzamento			
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$	19	0.5	0.1-2.1
IRRS ≤ 105 respiri/min/L	17	1.0	0.3-3.0

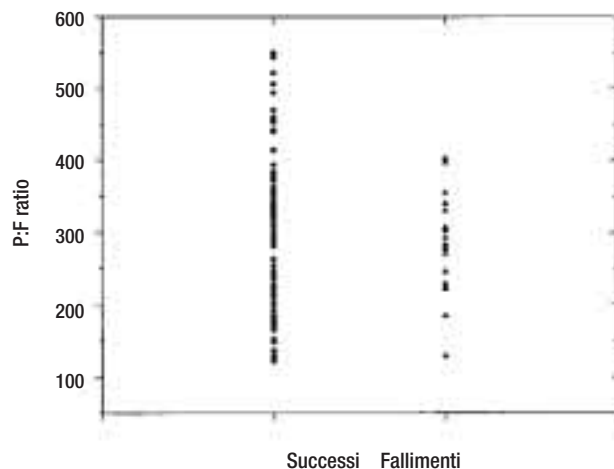


FIGURA 1. Distribuzione del rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ nei pazienti nei quali l'estubazione è stata realizzata con successo comparati con quelli nei quali tale procedura è fallita.

quenti facevano parte del gruppo con secrezioni assenti o scarse. In due pazienti la frequenza di aspirazione non era riportata.

I pazienti con più bassi livelli di emoglobina (≤ 10 g/dL) avevano circa cinque volte più probabilità di fallire l'estubazione rispetto a quelli con valori di emoglobina superiori (RR, 5.3; 95% IC, da 2.1 a 13.6). Nonostante ciò in 20 pazienti sui 33 (61%) che presentavano livelli bassi di emoglobina la procedura di estubazione aveva successo.

Né il grado di ossigenazione espresso dal rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ né l'indice di respiro rapido superficiale predicavano significativamente il fallimento dell'estubazione in questo gruppo di pazienti. La Figura 1 mostra la dispersione dei valori del rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (durante ventilazione meccanica) per il

Tabella 4—Odds ratio corretti per il fallimento dell'estubazione derivati dai modelli di regressione logistica multipla contenenti variabili selezionate per entità delle secrezioni, efficacia della tosse e concentrazione emoglobinica

Variabili	Odds ratio corretti	95% IC
Modello 1		
Frequenza di aspirazione ≤ 2 ore	33.1	3.2-341.0
Tosse debole o assente	12.8	2.6-62.2
Emoglobina ≤ 10 g/dL	7.2	1.6-31.7
Modello 2		
Secrezioni moderate o abbondanti	19.7	3.1-127.3
Tosse debole o assente	12.6	2.6-62.1
Emoglobina ≤ 10 g/dL	7.4	1.8-30.1
Modello 3		
Frequenza di aspirazione ≤ 2 ore	24.0	2.7-216.0
TCB negativo	7.3	1.7-31.5
Emoglobina ≤ 10 g/dL	6.6	1.6-26.4

Tabella 5—FR aggiustati per il fallimento dell'estubazione derivati dall'analisi stratificata dell'efficacia della tosse e della quantità di secrezioni endotracheali*

Variabili	Totale N°	Estubazione	
		Fallimenti N°	FR relativo (95 % IC)
Tosse moderata/forte, secrezioni			
Assenti/scarse	39	1	1.0
Moderate/abbondanti	37	7	7.4 (0.95-57.1)
Tosse debole/assente, secrezioni			
Assenti/scarse	13	1	3.0 (0.2-44.6)
Moderate/abbondanti	11	9	31.9 (4.5-225.3)

*ISR = 3.7; IH = 0.57.

gruppo studiato. Diciassette su 19 pazienti con rapporto PaO₂/FiO₂ compreso fra 120 e 200 erano estubati con successo. Non c'erano differenze significative nel rapporto PaO₂/FiO₂ fra i successi ed i fallimenti, ed il rischio di fallimento non era maggiore nei pazienti con rapporto PaO₂/FiO₂ compreso fra 120 e 200 rispetto a quelli in cui tale rapporto era > 200 (RR, 0.5; 95% IC, da 0.1 a 2.0).

Analisi multivariata dei fattori predittivi l'esito dell'estubazione

In questo gruppo di pazienti l'efficacia della tosse, la quantità di secrezioni, ed il livello di emoglobina apparivano come fattori predittivi indipendenti dell'esito dell'estubazione (Tabella 4). L'età (≥ 65 anni o ≤ 75 anni), il punteggio APACHE II (≥ 20), la durata dell'intubazione (> 4 giorni o < 7 giorni), e la presenza di insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica, o broncopneumopatia cronica ostruttiva non erano indipendentemente associate all'esito dell'estubazione. L'efficacia della tosse era lievemente influenzata dalla presenza di encefalopatia. Una scarsa efficacia della tosse e secrezioni abbondanti agivano in maniera sinergica nel predire il fallimento dell'estubazione (Tabella 5). I pazienti con tosse a comando assente o scarsa e con secrezioni

moderate o abbondanti avevano 32 volte più possibilità di fallire l'estubazione rispetto a quelli con tosse moderata o forte e secrezioni scarse o assenti. Esisteva un effetto additivo pari a circa quattro volte quando secrezioni moderate o abbondanti si combinavano con una tosse assente o debole (RR, 3.7; IH, 0.57). Risultati simili erano ottenuti utilizzando la frequenza di aspirazione come misura dell'entità delle secrezioni o il risultato del TCB come misura dell'efficacia della tosse. Infatti, mentre 9 dei 13 pazienti (69%) che richiedevano aspirazioni endotracheali ogni 2 ore o più spesso e che avevano una tosse debole fallivano l'estubazione, nessuno dei 38 pazienti con necessità di aspirazioni meno frequenti e tosse valida andava incontro ad un insuccesso di tale procedura. Non esisteva effetto sinergico con i bassi livelli di emoglobina (≤ 10 g/dL).

Test predittivi

La Tabella 6 mostra la sensibilità, la specificità, ed il valore predittivo per il successo dell'estubazione delle misure utilizzate per valutare l'entità delle secrezioni, dell'efficacia della tosse, e dei valori di emoglobina. Le sensibilità variavano dal 59% per la frequenza di aspirazione, all'83% per l'efficacia della tosse. Le specificità variavano dal 50% per il TCB al 94% per la frequenza delle aspirazioni endotracheali. Tutti i test avevano buoni valori predittivi positivi, che variavano dall'88% per il TCB al 98% per la quantità di secrezioni.

DISCUSSIONE

Questo studio identifica alcuni fattori di "capacità funzionale delle vie aeree", e cioè l'efficacia della tosse e l'entità delle secrezioni endobronchiali, come fattori predittivi importanti dell'esito dell'estubazione in un gruppo di pazienti che hanno già completato con successo un TRS. In questo gruppo esiste un sinergismo fra una scarsa efficacia della tosse e la presenza di secrezioni endotracheali abbondanti nel predire il fallimento dell'estubazione. Inoltre,

Tabella 6—Caratteristiche predittive delle variabili risultate fattori predittivi indipendenti dell'esito dell'estubazione

Caratteristiche	Sensibilità	Specificità	Valore predittivo positivo	Valore predittivo negativo
Secrezioni (assenti/scarse vs. moderate/abbondanti)	0.61	0.89	0.96	0.33
Frequenza delle aspirazioni endotracheali (> ogni 2 ore vs. ≤ ogni 2 ore)	0.59	0.94	0.98	0.33
Efficacia della tosse (forte/moderata vs. debole)	0.83	0.56	0.89	0.42
Risultato del TCB (positivo vs. negativo)	0.80	0.50	0.88	0.36
Emoglobina (> 10 g/dL vs. ≤ 10 g/dL)	0.76	0.72	0.93	0.39

un'anemia significativa (≤ 10 g/dL) appare rivestire un ruolo indipendente come fattore predittivo del fallimento di tale procedura. I parametri di svezzamento tradizionali, come l'indice di respiro rapido superficiale ed il rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, non rappresentavano fattori predittivi validi dell'esito dell'estubazione in questo gruppo di pazienti con patologie di tipo medico che avevano superato un TRS.

Che tali fattori di capacità funzionale delle vie aeree abbiano un ruolo decisivo nel predire l'esito dell'estubazione non costituisce una sorpresa. Il mantenimento di un adeguato scambio gassoso dopo l'estubazione richiede che il paziente mantenga pervie le vie aeree e continui a respirare senza l'aiuto del ventilatore. Secrezioni endotracheali eccessive, specialmente in assenza di tosse valida, potrebbero determinare ingombro bronchiale, atelettasia, e/o polmonite da aspirazione, tutti fattori che possono causare insufficienza respiratoria. Inoltre, dato che molti di questi pazienti hanno una scarsa forza dei muscoli respiratori, un'insufficienza respiratoria non correlata alla capacità funzionale delle vie aeree potrebbe verificarsi come conseguenza di un lavoro respiratorio aumentato. Studi precedenti hanno indicato uno o più di questi fattori come responsabili di una nuova intubazione in questo tipo di pazienti. Epstein e Ciubotaru⁷ hanno analizzato le cartelle di 74 pazienti con patologie di tipo medico che avevano richiesto una nuova intubazione nonostante avessero portato a termine con successo un TRS prima di procedere all'estubazione: insufficienza respiratoria (n = 21), insufficienza cardiaca congestizia (n = 17), presenza di secrezioni endotracheali eccessive (n = 12), ostruzione delle vie aeree superiori (n = 11), ed encefalopatia (n = 7) ne rappresentavano le cause principali. In tale studio, condotto retrospettivamente, è difficile determinare il contributo relativo della mancata capacità funzionale delle vie aeree alla patogenesi dell'insufficienza respiratoria. Uno studio più recente⁴ condotto su pazienti con patologie cerebrali ha analizzato gli effetti di una serie di fattori clinici, inclusi parametri riguardanti le vie aeree, sull'esito dell'estubazione; sebbene "molti pazienti fossero estubati con successo nonostante poche evidenze di buona funzionalità delle vie aeree e clearance delle secrezioni", la presenza di tosse spontanea ed una bassa frequenza di aspirazione nel giorno dell'estubazione erano associati al successo della procedura. Il nostro studio estende l'importanza del "fattore vie aeree" sull'esito dell'estubazione a pazienti critici con varie patologie di tipo medico. Il nostro studio non definisce tuttavia con precisione il grado di compromissione cerebrale, un altro fattore che potrebbe influire sulla scelta del momento adatto all'estubazione e sulla capacità di tossire a comando.

Non è chiaro il meccanismo attraverso il quale una bassa concentrazione di emoglobina aumenta il rischio di fallimento dell'estubazione. In studi precedenti, alcuni pazienti nei quali il processo di svezzamento falliva mostravano un apporto di O_2 ai tessuti globalmente insufficiente⁸ o un'ischemia miocardica,⁹ che l'anemia può accentuare. Tuttavia, non abbiamo raccolto dati sull'emodinamica, il metabolismo dell'ossigeno, o elettrocardiografici che potessero essere utili nell'esaminare i meccanismi potenzialmente in grado di spiegare questa osservazione. Inoltre, la patogenesi alla base del fallimento del processo di svezzamento e quella responsabile del fallimento dell'estubazione possono differire significativamente. Nonostante ciò, è interessante notare che 20 dei 33 pazienti (61%) che presentavano livelli di emoglobina ≤ 10 g/dL poterono essere estubati con successo, mentre non sarebbero stati presi in considerazione per affrontare un TRS o l'estubazione in alcuni dei più importanti studi clinici.¹⁰⁻¹² Quindi l'anemia non dovrebbe essere utilizzata di per sé stessa per escludere i pazienti dal TRS o dal tentativo di estubazione. I dati derivati da un ampio studio prospettico precedentemente condotto¹³ hanno dimostrato che non esiste alcun vantaggio nell'emotrasfondere arbitrariamente il paziente al fine di ottenere livelli di emoglobina > 10 g/dL. I nostri dati non giustificano allo stato attuale la pratica di emotrasfondere sistematicamente i pazienti sottoposti a ventilazione meccanica, ma dovrebbe essere realizzato in futuro uno studio che determini se i pazienti che in un primo tempo non siano stati in grado di superare un TRS o l'estubazione possano trarre vantaggio da livelli più elevati di emoglobina circolante.

Per quanto sappiamo, questo è il primo studio che analizza gli effetti dell'ossigenazione sull'esito dell'estubazione. Sebbene alcuni clinici e sperimentatori inizino lo svezzamento in presenza di un rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150$, molti ancora considerano come valore soglia un rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$. Dato che nella nostra TI utilizziamo come solo criterio per iniziare il TRS un rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 120$, abbiamo avuto l'opportunità di valutare gli effetti dell'ossigenazione sull'esito dell'estubazione. Si noti che nel nostro studio tutti i pazienti (19 dei quali con rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ compreso fra 120 e 200) completavano con successo il TRS come richiesto dai requisiti per l'arruolamento. Dato che non seguiamo i pazienti che non avevano superato il TRS, i nostri risultati non analizzano l'effetto del rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ sull'esito dello svezzamento. Tuttavia, il fatto che 17 dei 19 pazienti con rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ compreso fra 120 e 200 siano stati estubati con successo suggerisce che il valore soglia di ossigenazione

(rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$) utilizzato in alcuni degli studi più importanti^{10,14,15} per iniziare il TRS possa essere troppo rigoroso. Il campione ($n = 5$) con rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ compreso fra 120 e 150 era troppo piccolo per consentire di trarre conclusioni definitive riguardanti questo particolare gruppo di pazienti ipossiemici, sebbene quattro su cinque di loro siano stati estubati con successo.

Numerosi studi¹⁻³ hanno suggerito che l'indice di respiro rapido superficiale (IRRS) costituisce uno dei migliori fattori predittivi disponibili riguardo l'esito dell'intero processo costituito da distacco dal ventilatore ed estubazione nei pazienti che non abbiano ancora superato un TRS. Il fatto che l'IRRS non sia di aiuto nel predire l'esito della sola estubazione suggerisce, come atteso, che esso valuti la capacità di respirare senza il ventilatore. In altre parole, l'IRRS predice essenzialmente l'esito del TRS, che può avere un peso maggiore nel determinare l'esito dell'intero processo di svezzamento che la necessità di mantenere un via aerea artificiale.

Le misure utilizzate in questo studio per determinare l'entità delle secrezioni e l'efficacia della tosse a comando erano in un certo qual modo soggettive. A nostra conoscenza, non esistono misure validate in grado di quantificare la forza della tosse e la quantità di secrezioni endotracheali nei pazienti critici. L'utilizzo di un solo osservatore assicurava probabilmente una relativa coerenza nell'applicazione del sistema classificativo. Tuttavia, è possibile si siano verificate alcune classificazioni errate. Queste ultime, se effettivamente occorse, sono probabilmente casuali, in quanto i pazienti venivano classificati prima dell'estubazione e l'attribuzione all'una o all'altra classe non si rifletteva sulla decisione di estubare il paziente o di reintubarlo. Inoltre, l'uso di due sole categorie nell'analisi dei dati garantisce che qualsiasi effetto determinato da un'eventuale errata classificazione non abbia praticamente pregiudicato la validità dei risultati.¹⁶⁻¹⁷ Per esempio, se si assume che una tosse scarsamente efficace sia effettivamente correlata ad un fallimento dell'estubazione, allora i pazienti con tosse debole erroneamente attribuiti al gruppo con tosse da moderata a forte avrebbero determinato una sovrastima del fallimento dell'estubazione in tale gruppo. Allo stesso modo, pazienti con tosse valida attribuiti erroneamente al gruppo con tosse debole avrebbero determinato una sottostima del fallimento dell'estubazione in quel gruppo. Il reale FR di fallimento dell'estubazione per i pazienti con tosse debole comparati a quelli con tosse valida sarebbe stato maggiore di quello riportato in presenza di classificazioni erronee. Quindi, è improbabile che i notevoli risultati di questo studio siano da attribuirsi ad errate classificazioni. La riproducibilità dei risultati ottenuta utiliz-

zando la frequenza delle aspirazioni ed il TCB, ulteriori e probabilmente più oggettive misure della quantità di secrezioni e dell'efficacia della tosse, conferma l'importanza del ruolo di tali variabili nel predire l'esito dell'estubazione. Pensiamo che molti clinici già considerino questi "parametri" riguardanti le vie aeree (o altri simili) nel processo decisionale che conduce all'estubazione, ma questo è il primo studio che formalmente valuta l'utilità predittiva di tali fattori in questa popolazione di pazienti. Questo studio, insieme a quello condotto sui pazienti con lesioni cerebrali,⁴ suggeriscono che la tosse e le secrezioni influenzino l'esito dell'estubazione. Sono necessari ulteriori studi, che utilizzino preferenzialmente misure più oggettive e validate e più di un osservatore, per generalizzare questi risultati. Infine, il presente studio è anche limitato dal fatto che né la decisione di procedere all'estubazione, né quella di reintubare il paziente erano basate su protocolli espliciti da rispettare obbligatoriamente; la decisione ultima veniva presa dai medici che avevano in carico il paziente. Tutto ciò costituisce un ulteriore impedimento alla generalizzazione dei risultati di questo studio e rafforza la necessità di studi futuri che li confermino.

Se l'importanza della tosse e delle secrezioni fosse confermata, come potrebbero tali parametri essere utilizzati nel guidare il processo decisionale che conduce all'estubazione? Si potrebbe sostenere che l'alta mortalità associata al fallimento dell'estubazione¹⁸ richieda che il numero di fallimenti sia ridotto al minimo. Nessuna singola misura di efficacia della tosse o di quantità delle secrezioni aveva una sufficiente sensibilità e specificità da poter essere utilizzata da sola per determinare la decisione di procedere all'estubazione (Tabella 6). Tuttavia, i pazienti con tosse debole e secrezioni da moderate ad abbondanti avevano un'alta probabilità (82%) di andare incontro ad un fallimento dell'estubazione nonostante avessero completato con successo il TRS (Tabella 5). Quelli con secrezioni moderate o abbondanti e tosse valida sembrano rappresentare un gruppo a rischio intermedio (19% fallivano l'estubazione), ed i clinici dovrebbero usare cautela nell'estubare questo tipo di pazienti. Coloro che presentavano secrezioni scarse (o che richiedevano aspirazioni endotracheali con frequenza inferiore alle due ore) e tosse valida hanno molte poche probabilità di andare incontro ad un fallimento dell'estubazione e possono essere estubati con relativa tranquillità dopo aver superato il TRS.

In conclusione, questo studio suggerisce che nei pazienti che abbiano superato un TRS, l'efficacia della tosse a comando e la quantità di secrezioni endotracheali sono fattori significativamente predittivi dell'esito dell'estubazione. La possibilità di falli-

mento dell'estubazione è aumentata in maniera sinergica dalla presenza di secrezioni endotracheali abbondanti e di tosse assente o debole. Questi fattori di capacità funzionale delle vie aeree, o "parametri di estubazione", possono avere più importanza dei classici "parametri di svezzamento", inclusi l'IRRS ed il rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, nel predire l'esito dell'estubazione in pazienti che abbiano superato un TRS. Sono necessari ulteriori studi che utilizzino un maggior numero di osservatori e/o misure più oggettive per la tosse e le secrezioni. Infine, nel gruppo studiato, molti pazienti con rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ (fra 120 e 200) o livelli di emoglobina ≤ 10 g/dL, valori tradizionalmente utilizzati per escludere lo svezzamento, hanno potuto essere estubati con successo.

RINGRAZIAMENTI: Gli autori sono grati alla *Fondazione Famiglia Daniell*, il cui contributo al nostro programma di ricerca in terapia intensiva ha finanziato in parte questo studio. Inoltre ringraziamo il personale infermieristico ed i terapisti della respirazione dell'Unità di Terapia Intensiva del Bridgeport Hospital per la loro continua dedizione ed il supporto ai nostri impegni di ricerca.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Yang KL, Tobin MJ. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1991; 324:1445-1450
- 2 Chatila W, Jacob B, Guaglione D, et al. The unassisted respiratory rate:tidal volume ratio accurately predicts weaning outcome. *Am J Med* 1996; 101:61-67
- 3 Jacob B, Chatila W, Manthous CA. The unassisted respiratory rate:tidal volume ratio accurately predicts weaning outcome in post-operative patients. *Crit Care Med* 1996; 25:253-257
- 4 Coplin WM, Pierson DJ, Cooley KD, et al. Implications of extubation delay in brain-injured patients meeting standard weaning criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1530-1536
- 5 Hogan MD, Kupper LL, Most BM, et al. Alternatives to Rothman's approach for assessing synergism (or antagonism) in cohort studies. *Am J Epidemiol* 1978; 108:60-67
- 6 Rothman KJ. The estimation of synergy or antagonism. *Am J Epidemiol* 1976; 103:506-511
- 7 Epstein SK, Ciubotaru RL. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:489-493
- 8 Jubran A, Mathru M, Dries D, et al. Continuous recordings of mixed venous oxygen saturation during weaning from mechanical ventilation and the ramifications thereof. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1763-1769
- 9 Srivastava S, Adjepong Y, Chatila W, et al. Myocardial ischemia during weaning in patients with coronary artery disease: an update. *Crit Care Med* 1999; 27:2109-2112
- 10 Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1995; 332:345-350
- 11 Esteban A, Alia I, Gordo F, et al. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation: the Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(2 pt 1):459-465
- 12 Esteban A, Alia I, Tobin MJ, et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:512-518
- 13 Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care: Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340:409-417
- 14 Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al. Effect of the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1996; 335:1864-1869
- 15 Kollef MH, Shapiro SD, Silver P, et al. A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1997; 25:567-574
- 16 DeKlerk NH, English DR, Armstrong BK. A review of the effects of random measurement error on relative risk estimates in epidemiologic studies. *Int J Epidemiol* 1989; 18:705-712
- 17 Copeland KT, Checkoway H, McMichael AJ, et al. Bias due to misclassification in the estimation of relative risk. *Am J Epidemiol* 1977; 105:488-495
- 18 Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest* 1997; 112:186-192