

Ventilazione non invasiva vs ventilazione meccanica convenzionale nel trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta*

Studio multicentrico controllato randomizzato

Teresa Honrubia, MD; Fernando J. García López, MD, MHS;
Nieves Franco, MD; Margarita Mas, MD; Marcela Guevara, MD;
Martín Daguerre, MD; Inmaculada Alía, MD; Alejandro Algora, MD;
Pedro Galdos, MD*; per conto degli sperimentatori EMVIRA†

Obiettivo dello studio: La ventilazione meccanica non invasiva (NIMV) risulta vantaggiosa nel trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta (ARF), associata alla terapia medica standard. Tuttavia rimane controverso il suo impiego in alternativa alla ventilazione meccanica tradizionale (CMV). Contributo del nostro lavoro è confrontare l'efficacia e il dispendio di risorse nell'utilizzo della NIMV e della CMV nel trattamento di pazienti con ARF.

Disegno: Studio multicentrico controllato randomizzato.

Setting: Sette terapie intensive miste (UTI).

Pazienti: Sessantaquattro pazienti con ARF da varie cause che soddisfacevano i criteri per la ventilazione meccanica.

Intervento: Il gruppo trattato con la ventilazione non invasiva è stato ventilato mediante una maschera facciale in modalità pressure-support più l'applicazione di una pressione di fine espirazione; il gruppo trattato convenzionalmente è stato ventilato mediante tubo endotracheale.

Misure e risultati: Le variabili per definire l'outcome sono state: necessità di intubazione, mortalità e dispendio di risorse per il trattamento. Trentun pazienti sono stati trattati con NIMV e trentatre sono stati trattati con CMV. Nel primo gruppo, il 58% dei pazienti sono stati intubati, vs il 100% del gruppo convenzionale (riduzione del rischio relativo, 43%; $p < 0,001$). La stratificazione delle diverse tipologie di ARF ha dato risultati simili. In terapia intensiva, la morte è avvenuta nel 23% e nel 39% dei casi rispettivamente ($p = 0,09$) e le complicanze rispettivamente nel 52% e nel 70% ($p = 0,07$). Non si sono riscontrate differenze nella durata della degenza. Il Therapeutic Intervention Score System-28, ma non la quantità di tempo realmente spesa dall'assistenza infermieristica, è risultato più basso nel gruppo NIMV durante i primi tre giorni.

Conclusioni: La NIMV riduce la necessità di intubazione e l'intervento terapeutico nei pazienti con ARF di differente eziologia. Non si è apprezzato un trend di riduzione significativa della mortalità in terapia intensiva e in ospedale, associata ad un più ridotto numero di complicanze durante la degenza in terapia intensiva.

(*CHEST Edizione Italiana 2006; 1:34-42*)

Parole chiave: intubazione tracheale; maschera ventilatoria; studio controllato randomizzato; respirazione artificiale; insufficienza respiratoria

Abbreviazioni: APACHE = acute physiology and chronic health evaluation; ARF = insufficienza respiratoria acuta; IC = intervallo di confidenza; CMV = ventilazione meccanica convenzionale; EMVIRA = studio sulle modalità ventilatorie nell'insufficienza respiratoria acuta; FIO₂ = frazione di ossigeno; NIMV = ventilazione meccanica non invasiva; PEEP = pressione positiva di fine espirazione; PS = pressure support; TISS-28 = Simplified Therapeutic Intervention Scoring System-28

Circa il 30% dei pazienti che vengono ricoverati in terapia intensiva sono affetti da insufficienza respiratoria acuta (ARF) e vengono sottoposti a ven-

tilazione meccanica, e > 90% viene ventilato mediante tubo endotracheale.¹ Tuttavia, l'adozione di una via aerea artificiale per garantire la ventilazione

ha in sé numerosi potenziali effetti collaterali come la necessità di sedazione, l'insulto meccanico delle vie aeree e le infezioni respiratorie.²⁻⁴

Numerosi studi randomizzati e review⁵⁻¹⁸ hanno rilevato i benefici ottenuti adottando una ventilazione non invasiva rispetto al trattamento medico standard dei pazienti con ARF. I vantaggi della NIMV come alternativa al trattamento con CMV in pazienti con ARF ipossiemicici o ipercapnici, con criteri compatibili per l'intubazione endotracheale, sono stati valutati ampiamente in studi non randomizzati.¹⁹⁻²² Solo due studi randomizzati^{23,24} hanno valutato la NIMV come alternativa al trattamento in CMV in pazienti con ARF e criteri compatibili all'intubazione. Questi studi hanno mostrato l'efficacia della NIMV nel migliorare lo scambio gassoso, ridurre le complicanze²³ ed evitare l'intubazione senza cambiare la mortalità.²⁴

Il trattamento con NIMV mediante maschera facciale o maschera nasale può evitare la necessità di intubazione ed, inoltre, somma in sé i vantaggi di una minore sedazione, una riduzione dei rischi di danno delle vie aeree o di infezioni polmonari.²⁵ Di conseguenza, se si assume al ridursi delle complicanze si riducono anche la morbilità e la mortalità, la NIMV potrebbe migliorare l'outcome di pazienti con ARF che hanno necessità di ventilazione meccanica.

Ci siamo concentrati sul confronto fra l'efficacia della NIMV e quella della CMV in pazienti con ARF da diversa eziologia che soddisfacevano i criteri per utilizzare la ventilazione meccanica. L'efficacia del trattamento è stata misurata sull'evitare l'intubazione, sulle complicanze mediche e sul dispendio di risorse per il trattamento.

*Da Intensive Care (Dott. Honrubia, Franco, Mas e Galdos), Hospital de Móstoles, Móstoles; Clinical Epidemiology (Dott. García López e Guevara), Hospital Puerta de Hierro, Madrid; Intensive Care (Dott. Daguerra), Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares; Intensive Care (Dott. Alia), Hospital de Getafe, Getafe; e Intensive Care (Dott. Algora), Fundación Hospital de Alcorcón, Alcorcón, Spain.

†In Appendice viene fornita una lista degli sperimentatori EMVIRA.

Questo lavoro è stato condotto presso le seguenti istituzioni: Hospital de Móstoles, Móstoles; Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares; Hospital Universitario de Getafe, Getafe; Fundación Hospital de Alcorcón, Alcorcón; Hospital Morales Meseguer, Murcia; Hospital General Yagüe, Burgos; e Hospital Severo Ochoa, Leganés.

Finanziato dal Fondo de Investigación Sanitaria del Ministerio della Salute spagnolo (FIS 99/0043).

Manoscritto ricevuto il 19 febbraio 2005; revisione accettata l'11 luglio 2005.

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

Corrispondenza: Fernando J. García Lóez, MD, MHS, Unidad de Epidemiología Clínica, Hospital Universitario Puerta de Hierro, San Martín de Porres, 4, 28035 Madrid, Spain; e-mail: fgarcia@medlynnet.com

(CHEST 2005; 128:3916-3924)

Disegno sperimentale, setting, soggetti

Uno studio multicentrico randomizzato è stato condotto in sette unità di terapia intensiva. Queste unità presentavano un sufficiente grado di esperienza nella gestione della NIMV in ordine al numero di anni e al numero di pazienti sottoposti a questo tipo di ventilazione. I pazienti con ARF sono stati randomizzati alla modalità NIMV o all'intubazione orotracheale e conseguente ventilazione meccanica. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico di tutti i centri coinvolti. A tutti i pazienti arruolati o ai parenti prossimi è stato consegnato un consenso informato in forma scritta.

I criteri di arruolamento erano i seguenti: casi di ARF, di natura ipossica e/o ipercapnica, per cause precedentemente definite,²⁶⁻²⁸ con evoluzione negativa nonostante terapia medica standard, e almeno tre dei seguenti criteri: rapporto $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ (frazione d'ossigeno inspirato) ≤ 170 ; frequenza respiratoria ≥ 35 respiri/min; pH ematico $< 7,30$; un punteggio fra 3 e 5 secondo la scala di Kelly della disfunzione neurologica,²⁹ ed un punteggio di tre o più punti su una scala di valutazione modificata sull'attività dei muscoli respiratori accessori²²: 1 = nessuna attività respiratoria visibile ai muscoli del collo; 2 = attività respiratoria dei muscoli del collo senza contrazione attiva dei muscoli sovraclavicolarici o intercostali; 3 = vigorosa attività contrattile dei muscoli accessori; e 4 = vigorosa attività contrattile dei muscoli accessori e "respiro addominale" paradossale. Una volta soddisfatti i criteri di inclusione, la successiva scelta di includere il paziente nello studio è stata demandata alla responsabilità del clinico. A questo proposito, buona parte dell'analisi si è concentrata sui criteri sovraesposti e sulla decisione clinica di intubare. In presenza di una disfunzione neurologica secondo la scala di Kelly, o l'uso dei muscoli respiratori accessori, l'indice κ è stato di 0,76. Sono state considerate condizioni di esclusione dal protocollo: condizioni di emergenza in cui il paziente versava in pericolo di vita (arresto respiratorio imminente, coma profondo [punteggio Kelly di 6], shock), condizioni controindicate alla NIMV (coma di origine diversa dall'ipercapnia, paziente chirurgico maxillo-facciale o del tratto digestivo), all'ammissione del paziente sottoposto ad altra modalità ventilatoria e la decisione di non applicare la ventilazione meccanica per altre ragioni.

Intervento

Lo schema di randomizzazione è stato stratificato per ogni centro ed è stato generato dal computer. L'attribuzione al gruppo era contenuta in busta chiusa, sigillata e numerata.

NIMV

La NIMV è stata applicata con maschera facciale (ResMed Ltd/North Ryde, New South Wales, Australia; e Respironics; Murrysville, PA). In terapia intensiva sono stati utilizzati ventilatori standard (Draeger Evita; Draeger Medical; Lubeck, Germania; e Siemens; Siemens AG; Monaco, Germania). È stata scelta come modalità ventilatoria il Pressure Support (PS) con pressione di fine espirazione (PEEP), correggendo i valori di PS in modo da raggiungere un tidal volume minimo di 5 fino a 7 mL/Kg. La PEEP è stata scelta tra 5 e 10 cm H₂O al fine di raggiungere una saturazione $> 90\%$ con una $\text{FIO}_2 < 0,6$, nel sottogruppo dei pazienti ipossiemicici. Nei pazienti ipercapnici, la PEEP è stata applicata a 5-7 cm H₂O per compensare l'auto-PEEP.³⁰ La modalità ventilatoria è stata applicata in continuo per le prime 6 ore^{6,7} ed è andata avanti fintanto che non si sono evidenziate condizioni compatibili con i criteri di esclusione. Per la fase di svezamento ad un primo tentativo in respirazione

spontanea con ossigeno per 30-60 minuti è seguita, in caso di successo, una disconnessione intermittente.

Il mantenimento di un respiro spontaneo per almeno 48 ore dopo la sospensione della NIMV, ha definito il successo del trattamento. I criteri di fallimento della NIMV sono stati i seguenti: (1) arresto cardio-respiratorio o imminente pericolo di vita; (2) instabilità emodinamica che richiedeva l'uso di farmaci vasoattivi; (3) grave lesione al setto nasale; (4) alterazione di uno dei valori fisiologici all'emogasanalisi come una riduzione del $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$, aumento della $\text{PaCO}_2 > 5$ mm Hg, un decremento del pH di almeno 0,05, o un aumento nella scala del deficit neurologico di Kelly o nella scala sull'uso dei muscoli respiratori accessori.

CMV

La CMV è stata applicata secondo le abitudini dei singoli centri. L'assistenza ventilatoria controllata è stata adottata per 28 pazienti su 33. La sedazione è stata utilizzata su 32 dei 33 pazienti. Per tutti i pazienti l'intubazione è stata eseguita per via orale. Altri interventi terapeutici sono stati decisi a discrezione del clinico. L'utilizzo di protocolli per svezzare il paziente è stato introdotto in un secondo tempo. Il tubo a T e il PS sono stati usati in modo uguale.

Variabili di outcome

La variabile primaria di outcome è stato l'evitare l'intubazione nei pazienti in NIMV rispetto al gruppo di pazienti in CMV. Altre variabili sono state la mortalità in UTI e alla dimissione dall'ospedale, complicanze cliniche definite precedentemente e il tempo totale in cui il paziente è stato sottoposto a ventilazione. Inoltre, è stata misurata la degenza in terapia intensiva e in ospedale e per 7 giorni è stato compilato il Simplified Therapeutic Intervention Scoring System-28 (TISS-28)³³ scale. Durante l'attività infermieristica sono state raccolte 7 misurazioni, la prima

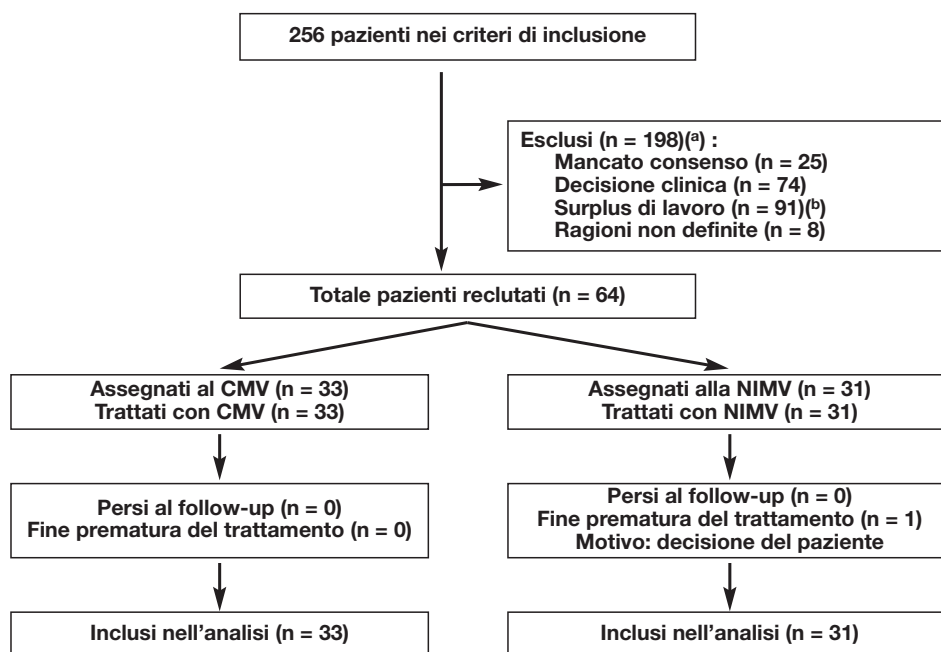
per 8 ore subito dopo la randomizzazione e le altre 6 misurazioni per 4 ore iniziando in coincidenza con il cambio di turno.

Inoltre, abbiamo valutato i fattori predittivi in merito al fallimento della NIMV. Potenziali variabili predittive sono state la causa principale di ARF, il punteggio APACHE II (acute physiology and chronic health evaluation), l'emogasanalisi di base, in particolare la PaCO_2 , le variazioni nella frequenza respiratoria, il punteggio Kelly, la scala dell'uso dei muscoli respiratori accessori, il rapporto $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$, la PaCO_2 e il pH nella prima ora.

Analisi statistica

Un campione di 60 pazienti per gruppo, per un valore α di 0,05 ed una potenza di 0,90, dovrebbe essere sufficiente per riconoscere una riduzione dell'intubazione fino al 18% nel gruppo trattato con NIMV rispetto al gruppo in CMV, ed una riduzione del tempo di degenza del 47%. Comunque dopo l'arruolamento di 64 pazienti, lo Steering Committee ha deciso di interrompere lo studio per una diminuzione nella frequenza di arruolamento, reputata, secondo il Comitato, ascrivibile al prevalere della scelta da parte dei clinici di trattare direttamente con NIMV.

Tutte le analisi sono state eseguite in base al trattamento fissato. Le proporzioni sono state confrontate usando il test di Mantel-Haenszel, stratificato per centro. La mortalità è stata analizzata utilizzando le curve di Kaplan-Meier ed il test dei ranghi logaritmici. La media è stata confrontata utilizzando l'analisi della varianza o il test U di Mann-Whitney. Le variabili sul periodo di degenza sono state trasformate secondo il logaritmo corrispondente. La probabilità di intubazione nei pazienti del gruppo NIMV è stata analizzata con regressione logistica multipla. Nell'analisi dell'evitare l'intubazione, è stato impostato un test d'ipotesi ad una coda ed un valore di significatività pari a $p < 0,025$. Nelle altre analisi è stato scelto un test d'ipotesi a due code ed un livello di significatività pari a $p < 0,05$. L'intervallo di confidenza è stato scelto pari al 95% per tutte le analisi.



(a) dati ottenuti solo da 5 centri su sette di terapia intensiva

(b) perdita di tempo o impossibilità a sopperire all'aumento di lavoro che lo studio richiedeva

FIGURA 1. Numero di pazienti che hanno partecipato allo studio per ogni step.

Tabella 1—Caratteristiche basali dei pazienti alla randomizzazione*

Caratteristiche	NIMV (n = 31)	CMV (n = 33)
Sesso	22 (71)	23 (70)
Età, anni	70 ± 11	65 ± 16
Tempo di degenza in UTI prima della randomizzazione, ore	0,7 (0,1–2,7)	0,5 (0,2–6,0)
Degenza in ospedale prima della randomizzazione, giorni	1 (0–2)	1 (0–3)
PaO ₂ /FiO ₂	119 ± 66	120 ± 59
PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 170	27 (84)	26 (82)
Frequenza respiratoria, respiri/min	37 ± 8	34 ± 11
Frequenza respiratoria ≥ 35 respiri/min	24 (77)	19 (58)
PaCO ₂ , mm Hg	72 ± 28	70 ± 30
PaCO ₂ > 45 mm Hg	25 (81)	23 (70)
pH	7,27 ± 0,09	7,27 ± 0,13
pH < 7,30	20 (65)	21 (64)
Tre dei cinque punti sulla scala Kelly sulla disfunzione neurologica	18 (58)	17 (51)
Scala sull'uso dei muscoli respiratori accessori ≥ 3 punti	25 (81)	26 (79)
APACHE II†	25 ± 7	24 ± 10
Frequenza cardiaca, battiti/min	110 ± 21	113 ± 27
Frequenza cardiaca ≥ 140 battiti/min	11 (35)	10 (30)
Pressione sistolica, mm Hg	145 ± 30	145 ± 33
Pressione diastolica, mm Hg	79 ± 18	73 ± 17
Cause di insufficienza respiratoria acuta		
Riacutizzazione di BPCO	11 (35)	7 (21)
Polmonite	8 (26)	10 (30)
Edema polmonare cardiogenico	9 (29)	7 (21)
Broncospasmo	1 (3)	3 (9)
Altro‡	2 (7)	6 (18)
Diagnosi precoce di BPCO	20 (65)	18 (55)

*I dati sono presentati come N. (%), media ± DS o mediana (da 25° al 75° percentile).

†Prime 24 ore dopo l'ammissione alla terapia intensiva.

‡Nel gruppo NIMV, tetraparesi associata a rabdomiolisi e ad una diffusa emorragia alveolare; nel gruppo CMV, embolia polmonare, embolia grassosa, ARDS secondaria a pancreatite acuta, sepsi in BPCO, sindrome ostruttiva con apnea notturna e trauma toracico.

RISULTATI

Sono stati reclutati 64 pazienti fra il novembre del 1999 ed il settembre del 2001; 31 trattati con NIMV e 33 trattati con CMV. Tutti i pazienti randomizzati sono stati inclusi nell'analisi statistica; per tutti i pazienti è stato possibile effettuare il follow-up. È stato possibile ottenere informazioni sul numero di pazienti potenzialmente arruolabili, ammessi nello

studio, solo in 5 dei 7 Centri durante il periodo dello studio (Figura 1). Le caratteristiche dei pazienti arruolati sono riportate nella Tabella 1. In merito ai criteri di inclusione, tutti i pazienti eccetto uno hanno soddisfatto almeno una delle scale (da 3 fino a 5 punti nella scala Kelly, e almeno 3 sulla scala di valutazione dell'uso dei muscoli respiratori accessori). Nessun paziente normocapnico ha ottenuto un pun-

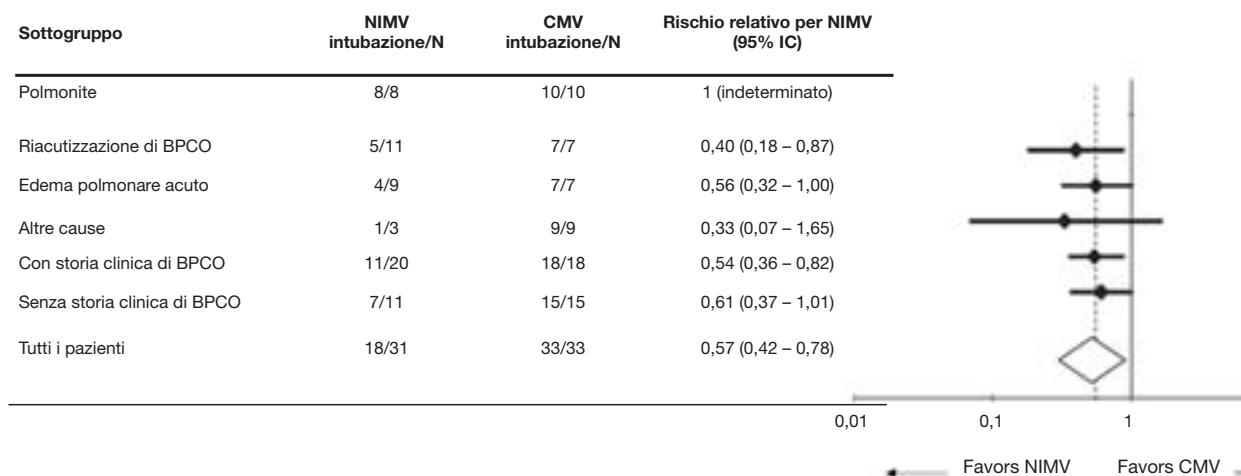


FIGURA 2. Confronto degli effetti della NIMV e della CMV sull'intubazione endotracheale.

teggio Kelly > 3, e tre pazienti hanno presentato all'emogasanalisi valori di pH fra 7,24 e 7,30. Sebbene il numero di pazienti con precedente diagnosi di BPCO sia del tutto sovrapponibile nei due gruppi, sono stati più numerosi nel gruppo NIMV i pazienti con riacutizzazione di BPCO ed edema polmonare acuto come causa di ARF.

Intubazione endotracheale

Nel gruppo NIMV sono stati intubati 18 pazienti (58%), contro i 33 pazienti (100%) del gruppo CMV (riduzione relativa del rischio, 43% [IC del 95%, 22-58%; $p = 0,00003$]; numero necessario da trattare, 2,4 [IC del 95%, 1,7-4,1]; Figura 2). L'analisi ulteriormente stratificata, in base alla presenza o meno di BPCO riacutizzata o edema polmonare acuto cardiogenico, ha dato risultati simili (rischio relativo di riduzione, 42%; IC del 95%, 17-52%), come la stratificazione di ARF senza pregressa BPCO, ARF con pregressa BPCO ma di altra eziologia (riduzione del rischio relativo, 42%; IC del 95%, 19-55%), e la stratificazione secondo l'ipercapnia (riduzione del rischio relativo, 38%; IC del 95%, 15-54%). Nell'analisi del sottogruppo di pazienti con o senza storia clinica di BPCO non si sono apprezzate differenze nella riduzione del rischio relativo. Di otto pazienti con polmonite (quattro con e quattro senza una storia di BPCO), la NIMV è fallita in tutti i pazienti (Figura 2). Le ragioni per l'intubazione nei pazienti NIMV sono mostrate in Tabella 2.

Mortalità

Nel gruppo NIMV, 7 pazienti sono morti (23%) in terapia intensiva vs 13 pazienti (39%) in quello CMV (riduzione del rischio relativo, 47%; IC del 95%, -12-75%; $p = 0,09$). Questa tendenza alla riduzione della mortalità è risultata omogenea per tutti i sottogruppi analizzati (Figura 3). Non ci sono state differenze statisticamente significative nel tempo di sopravvivenza fra i due gruppi ($p = 0,60$) [Figura 4]. Dei 18 pazienti assegnati alla NIMV che

hanno richiesto l'intubazione endotracheale, 7 sono deceduti (39%). Tutti i pazienti del gruppo NIMV deceduti in terapia intensiva erano stati intubati.

Nel gruppo NIMV, 10 pazienti (32%) sono deceduti in ospedale vs 14 pazienti (42%) nel gruppo CMV (riduzione del rischio relativo, 24%; IC del 95%, -34-61%, $p = 0,30$). Non si sono apprezzate differenze statisticamente significative nei tempi di sopravvivenza ospedaliera fra i due gruppi ($p = 0,43$). Un solo paziente è morto per riacutizzazione di un'insufficienza renale cronica 21 giorni dopo la dimissione dalla terapia intensiva e senza essere stato sottoposto ad intubazione. Dei 18 pazienti con diagnosi di base di polmonite, 12 pazienti sono morti in terapia intensiva, 9 per shock settico con insufficienza renale acuta e 3 da ARF refrattaria. Le cause di morte sono elencate nella Tabella 3.

Complicanze

Dall'inizio della terapia ventilatoria almeno una complicanza o comorbilità si è manifestata in 16 pazienti (52%) trattati con NIMV vs 23 pazienti (70%) nel gruppo CMV (riduzione del rischio relativo, 26%; IC del 95%, -3-47%; $p = 0,07$). Sono state più frequenti le complicanze nel gruppo CMV, ma non sono risultate significative eccetto l'incapacità di alimentarsi per via enterale (Tabella 4).

Tempi di ventilazione

La media geometrica dei tempi totali di ventilazione, sommata ai tempi di CMV e NIMV, è stata di 85,9 ore per la NIMV e di 143,7 ore per la CMV. Il rapporto fra il tempo di ventilazione nel gruppo NIMV e quello nel gruppo CMV è stato di 0,59 (IC del 95%, 0,28-1,25; $p = 0,17$). Nei pazienti in NIMV a cui è fallito il trattamento, il tempo medio di trattamento precedente all'intubazione endotracheale è stata di 6,1 ore (intervallo, 10 minuti-79 ore; intervallo dell'interquartile, 2,5-24,5).

Durata della degenza

La media geometrica della degenza in terapia intensiva è stata di 8,9 giorni (ES 2,6) nel gruppo NIMV e di 9,7 giorni (ES 3,0) nel gruppo CMV. Il rapporto fra la durata della degenza del gruppo trattato con NIMV rispetto a quello trattato con CMV è stato di 0,90 (IC del 95%, 0,54-1,50; $p = 0,69$). Non si sono trovate differenze statisticamente significative fra il periodo di degenza in terapia intensiva o in ospedale limitandosi ad analizzare soltanto i pazienti sopravvissuti (i dati non sono stati riportati).

Lavoro infermieristico

Nel primo giorno di ventilazione, il punteggio TISS-28 è risultato più basso nel gruppo NIMV

Tabella 2—Indicazioni all'intubazione in pazienti del gruppo NIMV

Indicazioni	N. (%)
Aumento del punteggio Kelly	4 (22)
Alterazione ventilatoria*	4 (22)
Arresto cardiorespiratorio o imminente pericolo di vita	4 (22)
Alterazione dell'ossigenazione†	2 (11)
Agitazione	2 (11)
Intolleranza alla maschera facciale	1 (6)
Trasferimento ad altro ospedale‡	1 (6)
Totale	18 (100)

*Aumento $\text{PaCO}_2 > 5$ mm Hg o decremento nel $\text{pH} \geq 0,05$.

†Qualsiasi decremento nel rapporto $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$.

‡Per cateterizzazione cardiaca e chirurgia cardiaca.

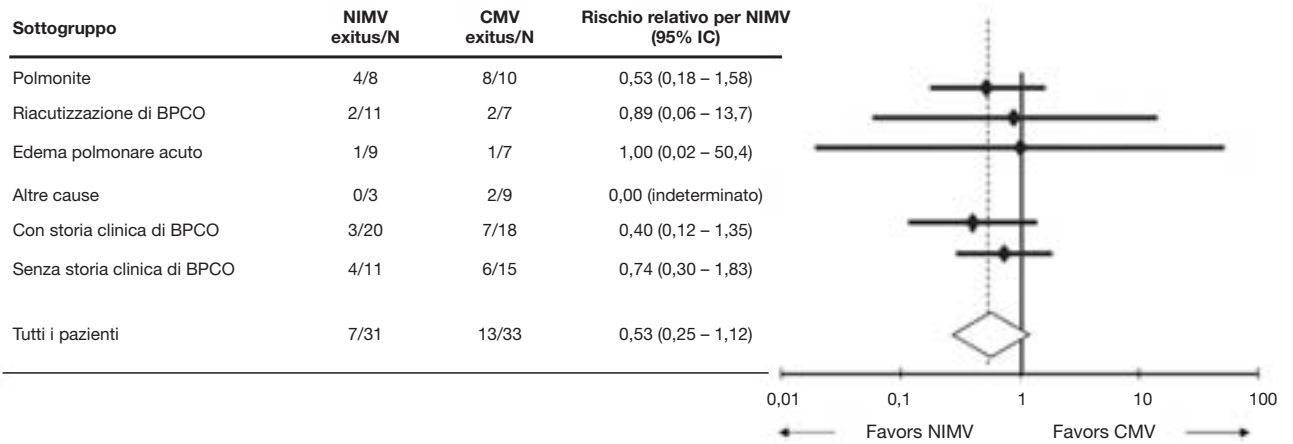


FIGURA 3. Confronto degli effetti della NIMV e della CMV sulla mortalità.

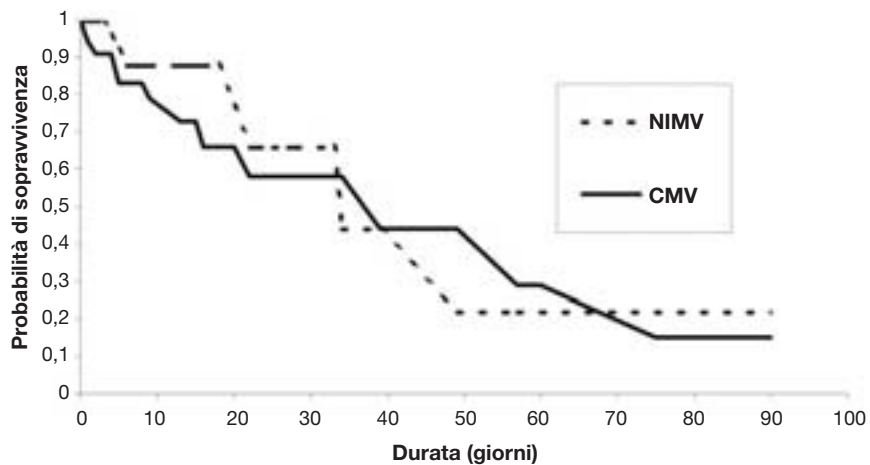
(mediana 27; intervallo, 22-60) che in quello CMV (mediana, 32; intervallo, 28-46) [p = 0,007]. Anche la media dei primi tre giorni è risultata più bassa nel gruppo NIMV (mediana, 27,7; intervallo 15,3-56,3) rispetto al gruppo CMV (mediana, 31,0; intervallo, 23,3-46,7) [p = 0,03]. La media dell'attività infermieristica misurata durante le prime 8 ore è stata di 191 minuti (DS 66) nel gruppo NIMV e di 205 min (DS 63) nel gruppo CMV (p = 0,48). Nessuna differenza è stata riscontrata nelle successive misurazioni.

Fattori predittivi per il fallimento della NIMV

Nel gruppo trattato con NIMV i seguenti parametri hanno subito un considerevole miglioramento 60 minuti dopo l'inizio della ventilazione: PaO₂/FIO₂ (aumento medio di 32,3, p = 0,001), frequenza respiratoria (diminuzione media di 10,6 respiri al minuto, p = 0,001) e scala dell'attività muscolare respiratoria accessoria (riduzione media, 0,9 punti, p =

0,001). Ci sono stati decrementi veramente minimi nella PaCO₂ (2,74 mm Hg, p = 0,24). Quando queste variazioni nel sottogruppo che ha fallito il trattamento sono state confrontate con il gruppo di pazienti ai quali è stato possibile evitare l'intubazione non si sono riscontrate differenze significative.

Le seguenti variabili sono state associate con una più alta frequenza di intubazione endotracheale nelle analisi non corretta: polmonite come prima diagnosi (rapporto di rischio indeterminato, p = 0,001), punteggio APACHE II (rapporto di rischio per ogni punto di aumento, 1,20; IC del 95%, 1,01-1,43; p = 0,0009) e frequenza respiratoria < 35 respiri/minuto (rapporto di rischio, 7,6; IC del 95%, 0,84-69,6; p = 0,038). Nell'analisi corretta, la polmonite come diagnosi primaria (rapporto di rischio indefinito, p = 0,005) e punteggio APACHE II (rapporto di rischio, 1,20; IC del 95%, 0,98-1,45; p = 0,046) presi insieme sono predittivi della necessità di intubazione.



Number at risk	NIMV	31	11	8	4	2	2	1	0	0	0
	CMV	33	14	8	5	4	3	2	2	2	1

FIGURA 4. Pazienti sopravvissuti in terapia intensiva in base alla modalità ventilatoria.

Tabella 3—Cause di decesso

Cause	NIM	CMV	Valore di p
	N. (%)	N. (%)	
Shock settico	3 (30)	7 (50)	0,15
Insufficienza respiratoria refrattaria	5 (50)	6 (43)	0,62
ARF	1 (10)	0 (0)	0,34
Aritmia	1 (10)	1 (7)	0,97
Totale	10 (100)	14 (100)	0,30

DISCUSSIONE

Abbiamo rilevato che la NIMV evita l'intubazione in quasi il 50% dei pazienti in ARF che necessitavano di un supporto ventilatorio meccanico secondo i nostri criteri prestabiliti. Questa opzione alternativa all'intubazione può non applicarsi alla polmonite, dove la NIMV ha fallito, dato che in questo caso tutti i pazienti sono stati alla fine intubati. Inoltre, i nostri risultati ci suggeriscono che la NIMV potrebbe associarsi ad una più bassa mortalità; tuttavia, questo dato potrebbe non confermarsi. Il grado di intervento terapeutico risulta più basso nei primissimi giorni, ma il carico di lavoro è identico in entrambe le modalità ventilatorie.

La NIMV ha dimostrato, nei nostri pazienti, di essere in grado di migliorare l'ossigenazione e ridurre il lavoro respiratorio in base alla scala sull'uso dei muscoli respiratori accessori e sulla frequenza respiratoria. Comunque, la PaCO₂ ha avuto una riduzione importante, dato questo riscontrato anche da altri.⁶ Questa riduzione del carico di lavoro respiratorio potrebbe essere la causa del miglioramento,^{30,35,36} ma non può considerarsi di per sé un fattore predittivo sull'alternativa terapeutica all'intubazione, dato che risultati simili si sono ottenuti sia nel gruppo di pazienti sottoposti a NIMV con successo, sia in quelli in cui la NIMV è andata fallendo.

Diversi studi controllati e randomizzati hanno dimostrato che i pazienti affetti da esacerbazione di BPCO,^{5,6} edema polmonare acuto,¹³ ARF ipossiemica^{8,10,11,16,37} e ARF di altra origine^{7,12} beneficiano dell'implementazione terapeutica della NIMV al trattamento terapeutico di base. A questo proposito, tre metanalisi che hanno confrontato la NIMV con l'usuale trattamento medico nei pazienti in ARF^{9,15} ed esacerbazione di BPCO^{9,15,17} hanno mostrato i benefici della NIMV sulla riduzione dell'intubazione tracheale e la mortalità; al contrario, nessun vantaggio si è evidenziato su pazienti in cui la causa di ARF risultava essere altra dall'esacerbazione della BPCO. Il disegno del nostro studio differisce dagli altri studi sullo stesso argomento per due aspetti. I pazienti inclusi nel nostro studio erano più gravi, come si è potuto vedere dai dati clinici di base, dai dati dell'emogasanalisi e dal punteggio APACHE II; inoltre, l'intento del nostro studio è stato quello di valutare se la NIMV potesse essere un'opzione terapeutica alternativa alla CMV nel trattamento dei pazienti con ARF e bisognosi di assistenza ventilatoria. Di conseguenza, i nostri pazienti presentavano un quadro clinico sufficientemente grave da richiedere il trattamento con ventilazione meccanica e tale da aderire ai rigorosi criteri di arruolamento, garanzia questa che non siano state eseguite intubazioni senza giustificazione clinica. I criteri clinici che abbiamo scelto trovano la loro validità nella coerenza con le decisioni cliniche formulate da esperti. Ci sono solo due precedenti lavori che hanno confrontato la NIMV con la CMV e l'intubazione, nell'insufficienza respiratoria acuta. Il primo studio²³ escludeva i pazienti con criteri di BPCO, il secondo²⁴ includeva solo pazienti con esacerbazione acuta di BPCO per i quali il trattamento standard era fallito. In entrambi gli studi si è dimostrato il miglioramento degli scambi gassosi con NIMV. Il

Tabella 4—Complicanze

Complicanze	NIMV (n = 31), N. (%)	CMV (n = 33), N. (%)	Valore di p
Shock	9 (29)	12 (36)	0,42
Sepsi	8 (26)	10 (30)	0,56
ARF	6 (19)	11 (33)	0,08
Malattie mentali	5 (16)	7 (21)	0,72
Polmonite	3 (10)	7 (21)	0,12
Impossibilità ad alimentarsi per via enterale	2 (7)	7 (21)	0,05
Lesioni cutanee facciali	4 (13)	1 (3)	0,15
Malattie neuromuscolari	2 (7)	3 (9)	0,63
Arresto cardiaco	2 (7)	3 (9)	0,62
Pneumotorace, pneumomediastino, enfisema sottocutaneo	2 (7)	2 (6)	0,90
Ripresa della ventilazione (48 ore dopo)	1 (3)	2 (6)	0,51
Infarto miocardico acuto /angina	1 (3)	2 (6)	0,59
Lesioni tracheali o laringee	1 (3)	1 (3)	0,97
Altre complicanze*	1 (3)	6 (21)	0,15

*Nel gruppo trattato con NIMV, infezione polmonare; nel gruppo CMV, sinusite, aritmia, emorragia digestiva superiore, auto-estubazione, reintubazione, ventilazione ripetuta per SIRS (systemic inflammatory response syndrome) e colecistite acuta (sette complicanze in sei pazienti).

primo studio²³ ha presentato minori complicanze e un più breve periodo di degenza in UTI da parte dei pazienti trattati con NIMV; al contrario, il secondo studio²⁴ non ha presentato differenze nei risultati a breve termine. Nel nostro studio abbiamo incluso sia pazienti in ARF con anamnesi negativa per BPCO sia pazienti con BPCO le cui cause di ARF erano l'esacerbazione e altra eziologia. Nell'analisi stratificata che abbiamo condotto, la NIMV ha ridotto l'intubazione endotracheale indipendentemente dal tipo di ARF. La mortalità nei pazienti sottoposti a NIMV, rispetto a quelli con CMV dall'inizio, è risultata uguale: questo perché non appena il trattamento con NIMV si dimostrava fallimentare, l'intubazione è stata eseguita rapidamente. Riguardo al carico di lavoro infermieristico, abbiamo constatato un più basso impegno terapeutico e un identico carico infermieristico nei pazienti trattati con NIMV rispetto ai pazienti supportati con CMV, risultato che collima con i risultati di altri studi condotti in terapia intensiva.³⁸⁻⁴⁰ L'insufficiente corrispondenza fra il punteggio TISS-28 e il carico di lavoro infermieristico è più evidente a bassi punteggi di TISS-28, che, nonostante misuri bene la gravità e la complessità del trattamento, spiega solo il 43% del tempo reale dell'attività infermieristica.³⁹

La principale limitazione al nostro lavoro è stata l'insufficienza numerica del campione, che ha indebolito la validità dei risultati riguardo alla mortalità e alle complicanze. Lo studio è stato interrotto prima che si raggiungesse il campione predefinito a causa di una costante riduzione del numero di arruolamenti. Sebbene la prematura interruzione di uno studio sia comunemente giustificata per ragioni etiche,⁴¹ o per un alto numero di effetti collaterali legati alla sperimentazione, o per accentuati effetti su un braccio dello studio, ci sono studi^{42,43} di terapia intensiva che sono stati conclusi in anticipo per una riduzione della frequenza degli arruolamenti. In merito al nostro studio, il riconosciuto beneficio che la NIMV apporta nel trattamento dei pazienti con riacutizzazione di BPCO rispetto al trattamento medico standard può aver indotto numerosi medici ad astenersi dal reclutare i pazienti, aspettandosi migliori risultati dalla NIMV che dalla CMV. Apparentemente, il nostro lavoro potrebbe essere inficiato, poiché si sarebbe dovuto reclutare un numero di pazienti meno gravi pari a quello di quelli più gravi. Tuttavia, avendo distribuito i due gruppi casualmente, la validità intrinseca dello studio non è stata toccata.

Nonostante il nostro studio fosse controllato randomizzato, e quindi i due gruppi in studio avrebbero dovuto essere omogenei, in realtà non sono completamente identici. Comunque, le differenze di base fra i due gruppi non hanno condizionato il risultato principale, come si può evincere dall'analisi stratificata. Ma non possiamo nemmeno escludere che ci possa

essere un fattore confondente non riconosciuto.

Dato che il nostro studio non è stato condotto in cieco, è possibile che la decisione di intubare nel gruppo di pazienti trattati con NIMV sia già stata presa a priori o al contrario sia stata ritardata nonostante la definizione di rigorosi criteri di fallimento della NIMV. Tuttavia, lo riteniamo improbabile dato che nel gruppo di pazienti trattato con NIMV e che sono stati intubati, non solo il lasso di tempo in cui sono stati trattati prima dell'intubazione è stato breve, ma anche la loro mortalità è risultata uguale a quella dei pazienti ventilati in CMV (39%). Un'altra conseguenza al fatto che lo studio non sia stato condotto in cieco è che si sia potuta verificare una interferenza, ma anche in questo caso riteniamo improbabile che una qualsiasi interferenza abbia influenzato l'iter decisionale sull'intubazione. Le possibili conclusioni sull'effetto relativo della NIMV sulla mortalità, sulle complicazioni cliniche e sul dispendio di risorse rispetto alla CMV devono essere confermate con ulteriori studi.

I nostri risultati potrebbero essere applicati ai pazienti con ARF di diversa origine, ma la loro applicazione ai diversi quadri clinici inclusi nel nostro studio, come l'ARDS, resta da considerare. Il risultato che la NIMV in pazienti con polmonite, con o senza BPCO, fallisce come alternativa alla ventilazione meccanica va considerato con prudenza dato che l'analisi del sottogruppo in questione non era stata considerata e che il risultato è stato del tutto inaspettato. La validità di questo dato dovrà essere confermata in ulteriori studi.

In conclusione, noi riteniamo che la NIMV sia in grado di ridurre la necessità di intubazione nei pazienti con ARF gravi, con la possibile eccezione della polmonite. Noi abbiamo considerato non significativo il trend sulla riduzione, in terapia intensiva e in ospedale, della mortalità associata a minori complicanze durante la degenza in terapia intensiva. L'entità del trattamento terapeutico è risultata meno frequente durante i primissimi giorni e senza un più prolungato impegno dell'assistenza infermieristica.

APPENDIX

EMVIRA (Ensayo de Modalidades de Ventilación en Insuficiencia Respiratoria Aguda) Investigators

Hospital de Móstoles: T. Honrubia (principal investigator), N. Franco, M. Mas, P. Galdos, S. Búa, J.I. Aria; Hospital Príncipe de Asturias: M. Daguerre, M.A. Muñoz, C. Galindo; Fundación Hospital de Alcorcón: A. Algora, E. Calvo, F. Gordo; Hospital General Yagüe: M.J. López-Pueyo, L. Cerezo; Hospital Universitario de Getafe: I. Alía; Hospital Severo Ochoa: J. Suárez J. I. de Miguel, R. Díaz; Hospital Morales Messeguer: M.D. Rodríguez, G. Gonzía López, M. Guevara; Data Safety and Monitoring Committee: I. Millán, J.J. Rubio, A. Gómez de la Cámara.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; 287:345–355
- 2 Stauffer JI, Olson DE, Petty TL. Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheotomy: a prospective study of 150 critically ill adult patients. *Am J Med* 1980; 70:65–76
- 3 Pingleton S. Complications of acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1988; 137:1463–1493
- 4 Fagon J, Chastre J, Hance A. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94:281–288
- 5 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; 341:1555–1557
- 6 Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333:817–822
- 7 Kramer N, Meyer T, Merhag J, et al. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1799–1806
- 8 Wysocki M, Tric L, Wolff MA, et al. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure: a randomized comparison with conventional therapy. *Chest* 1995; 107:761–768
- 9 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; 25:1685–1692
- 10 Confalonieri M, Potena A, Carbone G, et al. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia: a prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1585–1591
- 11 Antonelli M, Conti G, Bui M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA* 2000; 283:235–241
- 12 Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP, et al. A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:807–813
- 13 Masip J, Bethesé AJ, Páez J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356:2126–2132
- 14 Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 344:481–487
- 15 Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, et al. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure: a meta-analysis update. *Crit Care Med* 2002; 30:555–562
- 16 Ferrer M, Esquinas A, León M, et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1438–1444
- 17 Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, et al. 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; 326:185–187
- 18 Ram FS, Lightowler JV, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD004104
- 19 Wysocki M, Tric L, Wolff MA, et al. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest* 1993; 103:907–913
- 20 Antonelli M, Conti G, Riccioni L, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation via face mask during bronchoscopy with BAL in high-risk hypoxemic patients. *Chest* 1996; 110:724–728
- 21 Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, et al. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask: first-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1996; 109:179–193
- 22 Patrick W, Webster K, Ludwig L, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory distress without prior chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1005–1011
- 23 Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; 339:429–435
- 24 Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002; 28:1701–1707
- 25 Girou E, Schortgen F, Delclaux C, et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA* 2000; 284:2361–2367
- 26 Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. Report of the American-European Consensus conference on acute respiratory distress syndrome: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Consensus Committee. *J Crit Care* 1994; 9:72–81
- 27 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; 25:620–628
- 28 Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, et al. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. The Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1998; 26:811–838
- 29 Kelly BJ, Matthay MA. Prevalence and severity of neurologic dysfunction in critically ill patients: influence on need for continued mechanical ventilation. *Chest* 1993; 104:1818–1824
- 30 Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, et al. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1069–1076
- 31 Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest* 1992; 101:1481–1483
- 32 Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22:707–710
- 33 Miranda DR, de Rijk A, Schaufeli W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items—results from a multicenter study. *Crit Care Med* 1996; 24:64–73
- 34 Francis B, Green M, Payne C. The GLIM System, release 4 manual. Oxford, UK: Clarendon Press, 1984; 531–572
- 35 Brochard L. Noninvasive pressure support ventilation: physiological and clinical results in patients with COPD and acute respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52:64–67
- 36 Girault C, Richard JC, Chevron V, et al. Comparative physiologic effects of noninvasive assist-control and pressure support ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1997; 111:1639–1648
- 37 Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive continuous positive airway pressure in neutropenic patients with acute respiratory failure requiring intensive care unit admission. *Crit Care Med* 2000; 28:3185–3190
- 38 Vitacca M, Cline E, Porta R, et al. Preliminary results on nursing workload in a dedicated weaning center. *Intensive Care Med* 2000; 26:796–799
- 39 Miranda DR, Nap R, de Rijk A, et al. Nursing activities score. *Crit Care Med* 2003; 31:374–382
- 40 Guccione A, Morena A, Pezzi A, et al. I carichi di lavoro infermieristico. *Minerva Anestesiol* 2004; 70:411–416
- 41 World Medical Association. World Medical Association declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. Available at: www.wma.net/e/policy/b3.htm World Medical Association Declaration of Helsinki. Accessed November 20, 2005
- 42 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
- 43 Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345:568–573