



studi clinici in critical care

La ventilazione non invasiva a pressione positiva nel trattamento del coma ipercapnico secondario ad insufficienza respiratoria*

Gumersindo González Díaz, MD; Andres Carrillo Alcaraz, MD;
Juan Carlos Pardo Talavera, MD; Pedro Jara Pérez, MD;
Antonio Esquinas Rodriguez, MD; Francisco García Cordoba, MD;
Nicholas S. Hill, MD, FCCP

Introduzione: Il coma ipercapnico secondario ad insufficienza respiratoria acuta (ARF) è considerato una controindicazione al trattamento con la ventilazione non invasiva a pressione positiva (NPPV). Tuttavia, l'intubazione espone questi pazienti al rischio di complicanze quali le polmoniti nosocomiali, la sepsi ed anche la morte.

Pazienti e metodi: Abbiamo condotto uno studio prospettico, in aperto, non controllato per determinare i risultati della terapia con NPPV in pazienti con un punteggio nella scala del coma di Glasgow (GCS) ≤ 8 per ARF. L'obiettivo primario dello studio era di determinare l'efficacia della terapia con NPPV (definita come una risposta al trattamento che permetta al paziente di evitare l'intubazione orotracheale, di sopravvivere per la durata della degenza in terapia intensiva e per almeno le 24 ore successive in un reparto medico) in pazienti con coma ipercapnico, comparandoli con quelli che iniziano il trattamento con NPPV con stato di coscienza conservato. L'obiettivo secondario dello studio era di identificare le variabili in grado di predire il fallimento della terapia con NPPV in questi pazienti.

Risultati: Un totale di 78 pazienti in stato di coma (80%) e 605 pazienti con GCS > 8 (70%; $p = 0,04$) rispondevano alla terapia con NPPV. Un totale di 25 pazienti comatosi (26,3%) e 287 pazienti non in coma (33,2%; $p = 0,17$) sono deceduti durante la degenza in ospedale. Le variabili correlate al successo del trattamento con NPPV erano il punteggio GCS un'ora dopo l'inizio della terapia (odds ratio [OR], 2,32; intervallo di confidenza al 95% [IC], da 1,53 a 3,53) ed il grado di compromissione multiorgano, misurato dal punteggio massimo sequenziale di insufficienza d'organo raggiunto durante la terapia con NPPV (OR, 0,72; IC al 95%, da 0,55 a 0,92).

Conclusioni: Abbiamo concluso che pazienti selezionati con coma ipercapnico secondario a ARF possono essere trattati con successo con la NPPV allo stesso modo dei pazienti non in coma con ARF.

(CHEST Edizione Italiana 2005; 2:49-57)

Parole chiave: insufficienza respiratoria acuta; pressione positiva a doppio livello delle vie aeree; BPCO; coma ipercapnico; ventilazione non invasiva

Abbreviazioni: APACHE = acute physiologic and chronic health evaluation; ARF = insufficienza respiratoria acuta; DNI = ordine di non intubazione; EPAP = pressione positiva espiratoria; FIO_2 = frazione di ossigeno inspirato; GCS = Glasgow coma scale; IPAP = pressione positiva inspiratoria; NPPV = ventilazione non invasiva a pressione positiva; FR = frequenza respiratoria; SAPS = simplified acute physiology score; SOFA = valutazione sequenziale del danno d'organo.

*Dall'Intensive Care Unit (Dott. González Díaz, Carrillo Alcaraz, Pardo Talavera, Jara Pérez, Esquinas Rodriguez e García Cordoba), Hospital JM Morales Meseguer, Murcia, Spain; and Pulmonary, Critical Care, and Sleep Division (Dott. Hill), Tufts-New England Medical Center, Boston, MA.

I Dott. González Díaz e Carrillo Alcaraz sono membri della Spanish Investigation Net in Acute Respiratory Failure (RED GIRA rete di ricerca spagnola sull'insufficienza respiratoria acuta).

Manoscritto ricevuto il 6 maggio 2004; revisione accettata il 31 agosto 2004.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Gumersindo González Díaz, MD, Intensive Care Unit, Hospital Morales Meseguer, C/Marqués de los Velez s/n, 30008 Murcia, Spain; e-mail: gumersindo.gonzalez@carm.es (CHEST 2005; 127:952-960)

Negli ultimi anni l'uso della ventilazione non invasiva a pressione positiva (NPPV) per il trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta (ARF) si è largamente diffuso nelle terapie intensive.¹⁻² In pazienti con BPCO riacutizzata, il trattamento con NPPV non solo migliora gli aspetti fisiologici dell'insufficienza respiratoria, ma riduce anche il ricorso all'intubazione endotracheale, le complicanze legate alla ventilazione meccanica, la durata del ricovero ospedaliero e la mortalità intraospedaliera.³⁻¹⁰ Inoltre il trattamento con NPPV di questi pazienti può avere un miglior rapporto costo-beneficio rispetto alle terapie tradizionali, inclusa la ventilazione meccanica invasiva.¹¹ Esistono minori evidenze sul trattamento con NPPV dell'insufficienza respiratoria ipossiémica. I sei studi randomizzati¹²⁻¹⁷ pubblicati fino ad oggi su questo tipo di utilizzazione non hanno fornito risultati definitivi, principalmente a causa del fatto che hanno riguardato pochi pazienti con ARF di origine diversa.¹⁸⁻¹⁹

Naturalmente, sia l'ipoventilazione acuta che l'insufficienza respiratoria ipossiémica possono portare al coma, che è generalmente correlato ad un aumento della PaCO₂ e ad altre alterazioni di tipo metabolico. Gli studi randomizzati³⁻¹⁹ che hanno valutato l'uso della NPPV nel trattamento dell'ARF hanno, senza eccezione alcuna, utilizzato la compromissione dello stato neurologico come criterio di esclusione, a causa del fatto che un sensorio depresso può esporre il paziente al rischio di aspirazione. In due articoli di revisione dei dati presenti in letteratura, il deterioramento dello stato di coscienza era considerato una controindicazione al trattamento con NPPV²⁰ ed un criterio per la sua esclusione.²¹ Una consensus conference internazionale²² ha considerato la presenza di encefalopatia di grado severo con un punteggio nella scala del coma di Glasgow (GCS) < 10 come controindicazione al trattamento con NPPV. Di norma, questi pazienti vengono intubati per proteggere le vie aeree. Tuttavia, la necessità di escludere pazienti in stato di coma dal trattamento con NPPV non è mai stata valutata prospetticamente. Inoltre, abbiamo osservato che alcuni pazienti che hanno rifiutato l'intubazione hanno avuto un buon risultato prognostico dopo terapia con NPPV nonostante si fossero inizialmente presentati in stato di coma. Questa esperienza ci ha portato a riesaminare il nostro comportamento con questo tipo di pazienti. L'obiettivo del presente studio era di valutare prospetticamente l'efficacia e la sicurezza della NPPV applicata utilizzando una modalità a doppio livello di pressione in pazienti con ARF e grave deterioramento dello stato di coscienza (punteggio GCS ≤ 8) rispetto a pazienti con punteggio GCS > 8. Un secondo obiettivo era di determinare le variabili in grado di predire la mancata risposta alla terapia con NPPV nei pazienti comatosi.

MATERIALI E METODI

Questo studio prospettico osservazionale è stato condotto fra il 1° gennaio 1997 ed il 31 maggio 2002 in pazienti ricoverati in

UTI (Unità di Terapia Intensiva) per ARF e grave deterioramento dello stato di coscienza (punteggio GCS ≤ 8). Lo studio è stato approvato dal comitato etico della nostra istituzione ed è stato ottenuto un consenso informato scritto dai pazienti o dai loro familiari.

Pazienti inclusi

Sono stati trattati con NPPV pazienti consecutivi ricoverati per ARF che presentavano le seguenti indicazioni standard: stress respiratorio moderato-severo accompagnato da tachipnea (per ARF da ipoventilazione, > 24 atti/min; per ARF ipossiémica, > 29 atti/min) e ritenzione di CO₂ acuta o acuta su cronica (PaCO₂ > 45 mm Hg; pH < 7,35); o coma secondario a grave ipossiémia (rapporto PaO₂/frazione inspirata di O₂ < 200). I pazienti ipercapnici in stato di coma (GCS ≤ 8) formavano un gruppo e quelli con stato di coscienza conservato costituivano il gruppo di controllo.

Pazienti esclusi

Le controindicazioni all'uso della terapia con NPPV erano il respiro di tipo agonico e l'apnea, recenti interventi chirurgici facciali, dell'esofago o delle vie aeree superiori, secrezioni eccessive delle vie aeree o deformità facciali che impedissero l'applicazione della maschera. L'instabilità emodinamica che rispondeva al trattamento con fluidi e farmaci vasoattivi non era considerata una controindicazione al trattamento con NPPV. Venivano esclusi quei pazienti nei quali veniva identificata, tramite la storia clinica e gli esami di laboratorio, una diversa eziologia del coma, ad esempio ipoglicemica, neurologica o farmacologica. Veniva effettuata una TC cranica in quei pazienti che rimanevano comatosi nonostante la normalizzazione del pH e della PaCO₂.

Ventilatore, modalità ventilatoria ed interfaccia

La terapia con NPPV era realizzata sotto forma di ventilazione a pressione positiva a due livelli (BiPAP ST-D o VISION Ventilator Support System; Respironics, Inc; Murrysville, PA) utilizzando una maschera facciale di misura appropriata (Respironics). La testa del paziente era sollevata di 45° per minimizzare il rischio di aspirazione. La maschera facciale era mantenuta in sede a livello della testa con strisce di tessuto e velcro che venivano strette in modo da minimizzare le perdite d'aria, facendo comunque attenzione ad evitare una pressione eccessiva sulla cute. Nella maggior parte dei pazienti si applicava sul naso una pellicola tipo pelle artificiale. Qualche perdita si verificava attorno ai sondini nasogasatrici, ma questo inconveniente veniva affrontato posizionando il sondino nel punto che si rivelava più idoneo per ridurre al minimo le perdite d'aria e utilizzando, quando necessario, cerotto o garze di contenimento. Monitoravamo la pressione inspiratoria e ci accertavamo che le perdite non fossero di entità tale da ridurre la pressione somministrata.

Protocollo per la ventilazione non invasiva

All'ammissione in UTI veniva posizionato in tutti i pazienti un sondino nasogastrico per ridurre al minimo il rischio di distensione gastrica e vomito. Il ventilatore era regolato in modalità spontanea/temporizzata, con una frequenza respiratoria (FR) minima di 20-25 atti/min. La pressione inspiratoria iniziale (IPAP) era regolata a 12 cm H₂O. Il livello di IPAP veniva aumentato di 2-3 cm H₂O ogni 4 ore in base alla tolleranza del paziente, per mantenere il pH ad un valore > 7,30, ma non superava i 30 cm H₂O.

Il valore iniziale della pressione positiva espiratoria (EPAP) era pari a 5 cm H₂O, sebbene potesse anche essere aumentato se necessario per controbilanciare la pressione positiva intrinseca

di fine espirazione o per correggere l'ipossiemia, o potesse essere ridotto per migliorare il comfort del paziente. La FI_{O_2} veniva aggiustata in modo da mantenere una saturazione arteriosa > 92% con una FI_{O_2} < 60%, se possibile. A ciascun paziente venivano prelevati campioni di sangue arterioso prima della connessione al ventilatore e 1 ora dopo l'inizio della terapia. Successivamente i prelievi venivano realizzati ogni 12 ore o secondo le necessità cliniche.

Tutti i pazienti proseguivano la ventilazione meccanica fino ad un valore di GCS pari a 15. Quando i pazienti risultavano adeguatamente ossigenati (saturazione di O_2 > 95%; FI_{O_2} < 40% o equivalente) e la FR era \leq 24 atti/min, diminuivamo il livello di IPAP ed EPAP di 3 e 2 cm H_2O rispettivamente ogni ora, fino a raggiungere valori di pressione di 12 e 5 cm H_2O rispettivamente. Se l'ossigenazione e la FR si mantenevano stabili, interrompevamo la NPPV ed osservavamo il paziente. Se la FR superava i 30 atti/min, la saturazione di O_2 scendeva al di sotto dell'88%, o il paziente diventava sudato o manifestava segni di eccessivo impegno respiratorio, riprendevamo la terapia con NPPV interrompendola ad intervalli, in base alla tolleranza del paziente, fino a che quest'ultimo non era in grado di respirare in modo autonomo.

Criteri per l'intubazione

I pazienti che non avevano rifiutato tale procedura venivano intubati per via orotracheale se si verificava una qualsiasi delle seguenti condizioni: peggioramento dello stress respiratorio nonostante la terapia con NPPV; arresto respiratorio; secrezioni respiratorie difficilmente gestibili; aritmie ventricolari incontrollate; instabilità emodinamica che non rispondeva alla terapia con fluidi e/o farmaci vasoattivi (con una dose massima di epinefrina di 0,3 μ g/kg/min); una FR persistentemente > 40 atti/min nonostante l'ottimizzazione dell'interfaccia e della modalità di ventilazione; assenza di miglioramento degli scambi gassosi entro le prime 2 o 3 ore di trattamento con NPPV; o mancanza di un miglioramento dello stato di coscienza (aumento di almeno 2 punti rispetto al valore di GCS all'inizio della NPPV). I pazienti che avevano rifiutato l'intubazione continuavano il trattamento con NPPV fino a quando miglioravano, rifiutavano di proseguire la NPPV o morivano.

Efficacia della tecnica

La terapia con NPPV era considerata efficace quando il paziente evitava l'intubazione endotracheale, presentava un completo recupero dello stato di coscienza, veniva dimesso dall'UTI ed era ancora vivo dopo 24 ore di degenza in reparto medico senza necessità di ripristinare la terapia con NPPV. I pazienti erano considerati intolleranti alla terapia se erano incapaci di cooperare alla trattamento, si toglievano la maschera e rifiutavano di proseguire la ventilazione. La mancata risposta alla terapia con NPPV si verificava quando il paziente andava incontro ad un peggioramento degli scambi gassosi o a stress respiratorio nonostante l'ottimizzazione della tecnica, con conseguente ricorso all'intubazione o decesso del paziente. I pazienti sopravvissuti erano quelli che venivano dimessi vivi dall'ospedale.

Misure

All'inizio della terapia con NPPV venivano anche registrati: l'età, il sesso, gli indicatori di severità con i punteggi APACHE (acute physiologic and chronic health evaluation) II e SAPS (simplified acute physiologic score) II, il reparto di provenienza (dipartimento di emergenza o reparto medico), la malattia di base e le condizioni respiratorie antecedenti l'evento acuto. Ogni ora venivano misurati FR, frequenza respiratoria, pressione arte-

riosa, saturazione di O_2 del sangue arterioso, punteggio GCS, temperatura e diuresi. Venivano anche registrati il tempo totale di utilizzazione della NPPV in giorni ed ore, così come la IPAP, la EPAP e la FI_{O_2} impostate sul ventilatore e le perdite d'aria.

Oltre ai prelievi per i gas ematici venivano effettuati giornalieri prelievi ematici per la determinazione dei livelli di glucosio, urea, creatinina ed enzimi epatici, globuli bianchi, piastrine e concentrazione di emoglobina. I pazienti in terapia intensiva erano sottoposti quotidianamente ad esame radiografico del torace. Durante la degenza venivano anche registrate queste ulteriori variabili. La comparsa di una sindrome da insufficienza multiorgano era valutata attraverso l'indice di compromissione sequenziale d'organo (SOFA), 23 con la registrazione quotidiana del punteggio di insufficienza di ogni organo, insieme alla comparsa di complicazioni correlate alla ventilazione meccanica (lesioni cutanee, secchezza delle mucose, vomito, inalazione e mancanza di comfort). Inoltre, venivano registrate la durata della degenza in UTI e in ospedale, la sopravvivenza e mortalità intraospedaliera e la mortalità attesa secondo il punteggio SAPS II.

Analisi statistica

Le variabili continue erano espresse come media \pm DS e le variabili categoriche venivano registrate come percentuali. Le correlazioni tra due variabili qualitative erano analizzate con il test del χ^2 o il test esatto di Fisher. Per identificare le variabili con distribuzione normale veniva utilizzato il test di Kolmogorov-Smirnov. In questi casi, comparavamo i valori medi con il test t di Student per dati indipendenti, mentre usavamo il test t per dati appaiati per comparare i dati di ogni paziente prima e dopo il trattamento. La variabili senza varianza omogenea e distribuzione normale venivano comparate con un test non parametrico (Mann-Whitney). La correlazione tra due variabili qualitative veniva valutata calcolando i coefficienti di correlazione di Pearson. Tutte le analisi erano a due code ed erano considerate significative con un valore di $p \leq 0,05$. Infine, è stata realizzata un'analisi multivariata con regressione logistica. Nell'analisi multivariata sono state prese in considerazione solo le variabili che nell'analisi univariata avevano un $p \leq 0,10$. L'analisi statistica è stata realizzata con un programma computerizzato di statistica (SPSS, versione 10.0; SPSS; Chicago, IL).

RISULTATI

Nel periodo dello studio sono stati ammessi in UTI 2865 pazienti con ARF, 958 dei quali (33,4%) sono stati trattati con NPPV. Di questi pazienti, 95 (10,1%) avevano un punteggio GCS all'ammissione in UTI \leq 8 e 863 avevano un punteggio GCS > 8. La percentuale globale di successo del trattamento con NPPV è stata leggermente più alta nei pazienti in coma che nei pazienti con punteggio GCS > 8 (80,0% e 70,1%, rispettivamente; $p = 0,0434$). Nonostante ciò, la mortalità ospedaliera non è risultata significativamente diversa nei due gruppi. La mortalità dei pazienti in coma ipercapnico è stata del 26,3%, rispetto al 33,2% per i pazienti non in stato di coma ($p = 0,1706$) [Tabella 1]. Nel sottogruppo più numeroso, i pazienti con BPCO, la percentuale di successo in quelli con encefalopatia severa è stata dell'86%, rispetto all'89% registrato negli altri pazienti ($p = 0,5430$). Nello stesso modo, non è risultata significativamente diversa la mortalità intraospedaliera tra i due gruppi (27% e 20%, rispettivamente; $p = 0,2411$). D'altro canto, i pazienti comatosi

con ARF ipossiémica causata da polmonite o ARDS hanno mostrato una percentuale di successo della NPPV piú bassa che quelli con miglior livello di coscienza (25% vs 45%, rispettivamente; $p = 0,299$), sebbene la mortalità intraospedaliera sia risultata simile (50% e 47%, rispettivamente; $p = 1,000$).

Caratteristiche dei pazienti comatosi

Il gruppo dei pazienti in stato di coma era costituito da 46 uomini e 49 donne. L'età media era di 73 ± 9 anni (uomini, 70 ± 12 anni; donne 74 ± 12 anni; range di età, da 42 a 88 anni), il punteggio medio APACHE II era di 29 ± 7 ed il punteggio medio SAPS II era di 53 ± 13 . Il punteggio medio GCS di questi 95 pazienti al momento dell'ammissione in UTI era di $6,5 \pm 1,7$. Nell'11,6% dei casi il punteggio GCS era di 3, nel 40,1% dei casi il punteggio era compreso tra 4 e 7 e nel 45,3% dei casi il punteggio era pari a 8. La causa dell'ARF era la BPCO in 66 pazienti, una polmonite in 4 pazienti, un'ARDS (da sepsi in 3 pazienti; da pancreatite acuta in 1 paziente) in 4 pazienti, un edema acuto cardiogeno in 10 pazienti, una sindrome obesità-ipoventilazione in 5 pazienti, l'asma in 2 pazienti e la cifoscoliosi in 2 pazienti. C'erano anche due pazienti postoperatori (un paziente sottoposto a tiroidectomia con paralisi delle corde vocali; un paziente sottoposto ad intervento per ulcera gastrica). In 25 pazienti (26,3%), c'erano precise direttive di non intubazione (DNI). In 57 pazienti (60%) è stato utilizzato lo stesso tipo di ventilatore (VISION; Respironics) e in 38 pazienti (40%) è stato usato un altro ventilatore (BiPAP ST-D; Respironics). Dopo la prima ora il valore medio di IPAP era di 17 ± 2 cm H₂O e la EPAP media era di 7 ± 1 cm H₂O.

Tabella 1—Successo della terapia e mortalità intraospedaliera nei pazienti comatosi e non comatosi all'inizio del trattamento con NPPV*

Variabile	Non in coma	In coma	Valore di p
Totale	863 (100)	95 (100)	
Successo	605 (70,1)	76 (80,0)	0,0434
Mortalità intraospedaliera	287 (33,2)	25 (26,3)	0,1706
BPCO	220 (25,5)	66 (69,5)	
Successo	196 (89,0)	57 (86,3)	0,5430
Mortalità intraospedaliera	45 (20,4)	18 (27,2)	0,2411
EPAC	189 (21,9)	10 (10,5)	
Successo	140 (74,1)	8 (80,0)	1,000
Mortalità intraospedaliera	63 (33,3)	2 (20,0)	0,503
Polmonite-ARDS	194 (22,5)	8 (8,4)	
Successo	89 (45,9)	2 (25,0)	0,299
Mortalità intraospedaliera	91 (46,9)	4 (50,0)	1,000
Altri	260 (30,1)	11 (11,6)	
Successo	180 (69,2)	9 (81,8)	0,513
Mortalità intraospedaliera	88 (33,8)	1 (9,1)	0,108

*Valori espressi come N. (%), se non altrimenti indicato. EPAC = edema polmonare acuto cardiogeno.

Variabili fisiologiche

Al momento dell'arruolamento nello studio, tutti i pazienti in stato di coma presentavano un'insufficienza respiratoria di grado severo. La maggior parte erano ipercapnici, ma alcuni erano inizialmente ipossici ed erano diventati ipercapnici dopo aver sviluppato fatica dei muscoli respiratori. All'ammissione in UTI il rapporto PaO₂/FIO₂ aveva un valore medio di 139 ± 43 , la PaCO₂ media era di 99 ± 19 mm Hg (range, da 60 a 166 mm Hg) ed il pH medio era di $7,13 \pm 0,06$ (range, da 6,93 a 7,23). I parametri fisiologici, con l'esclusione della FR e della PA sistolica, miglioravano significativamente dopo 1 ora di trattamento con NPPV (Tabella 2).

Prognosi dei pazienti

La durata media del trattamento con NPPV per i pazienti in coma è stata di $2,0 \pm 1,3$ giorni, per un totale di 27 ± 19 ore di NPPV. Un completo recupero dello stato di coscienza (punteggio GCS = 15) è stato raggiunto in 81 pazienti (85,3%), entro un periodo medio di tempo di $4,1 \pm 2,4$ ore dall'inizio della NPPV. Inoltre, c'era una correlazione debole, ma statisticamente significativa ($r = 0,22$; $p = 0,048$) tra il livello di PaCO₂ all'ammissione in UTI ed il tempo necessario per il recupero dello stato di coscienza (punteggio GCS = 15).

Una risposta positiva alla terapia (successo) è stata ottenuta in 76 dei pazienti in stato di coma (80,0%). Tredici pazienti (13,7%) sono stati intubati, 10 per uno stato di shock che non rispondeva alla terapia con fluidi o farmaci vasoattivi e 3 per l'aggravarsi dell'insufficienza respiratoria. Sei pazienti (6,3%), tutti con un ordine DNI, sono deceduti durante il trattamento con NPPV. La durata media della degenza in UTI ed in ospedale è stata di $6,7 \pm 16,8$ giorni e $18,9 \pm 9,9$ giorni, rispettivamente (Tabella 3). Nessun paziente è stato riammesso in UTI dopo la dimissione in reparto medico. Dieci pazienti (10,5%) sono deceduti in UTI (inclusi i 6 deceduti durante il trattamento con NPPV) e 15 pazienti

Tabella 2—Evoluzione delle variabili fisiologiche nei pazienti in coma*

Variabile	Terapia con NPPV		Valore di p
	All'inizio	Dopo 1 ora	
Rapporto PaO ₂ /FIO ₂	139 ± 43	189 ± 42	< 0,001
pH arterioso	$7,13 \pm 0,06$	$7,22 \pm 0,05$	< 0,001
PaCO ₂ , mm Hg	99 ± 18	81 ± 19	< 0,001
GCS	$6,5 \pm 1,7$	$10,5 \pm 2,4$	< 0,001
FR, atti/min	27 ± 10	28 ± 6	0,652
FC, battiti/min	109 ± 15	107 ± 14	0,036
PA, mm Hg			
Sistolica	150 ± 24	153 ± 20	0,262
Diastolica	72 ± 14	69 ± 12	< 0,001

*Valori espressi come media \pm DS, se non altrimenti specificato. FC = frequenza cardiaca.

(15,8%) sono deceduti in reparto medico nelle prime 24 ore dopo il trasferimento dall'UTI, per un totale di 25 decessi (Tabella 3). Dei 10 decessi avvenuti in UTI, 5 sono stati causati da ARF e gli altri da insufficienza multiorgano. Dei 15 pazienti deceduti in reparto medico, tutti affetti da BPCO, 11 sono morti per ARF, 3 per un'infezione nosocomiale e 12 avevano un ordine DNI.

Il tempo trascorso in terapia intensiva è stato significativamente maggiore per i pazienti che non hanno risposto al trattamento con NPPV rispetto a quelli che ne hanno tratto beneficio, ma la durata della degenza ospedaliera non ha mostrato differenze significative (Tabella 3). Ancora, come atteso, la mortalità intraospedaliera è stata significativamente più alta nei pazienti che non hanno risposto alla terapia con NPPV rispetto al gruppo con risposta positiva al trattamento (57,8% vs 18,4%, rispettivamente; $p < 0,001$).

Complicanze

In 29 pazienti (30,5%) sono state osservate complicanze attribuibili alla NPPV che non hanno però determinato una mancata risposta al trattamento (Tabella 3). La complicanza più frequente (evidenziata in 23 pazienti [24,2%]) è stata l'ulcerazione della cute a livello del naso o della fronte. Nonostante la presenza di un sondino nasogastrico in tutti i soggetti trattati, in cinque pazienti è stata osservata una distensione gastrica. In tre di questi pazienti si è verificato vomito e un paziente è andato incontro ad aspirazione con successiva necessità di intubazione orotracheale.

Fattori predittivi del successo della NPPV

Un'analisi multivariata condotta al fine di identificare i fattori correlati alla risposta positiva o negativa al trattamento con NPPV ha dimostrato che né il sesso, né l'età erano correlati alla risposta alla NPPV (Tabella 4). Non è stato sorprendente notare che la mancanza di risposta era più probabile nei pazienti con più alti punteggi relativi alla gravità della malattia ed alla compromissione dei vari organi. Punteggio GCS, FR, pH, PaCO₂ e rapporto PaO₂/FIO₂ all'ammissione in UTI non erano correlati alla risposta al trattamento, ma, con l'eccezione della FR, il loro miglioramento dopo la prima ora di terapia con NPPV si correlava ad una risposta positiva al trattamento (Tabella 4). La risposta alla NPPV era anche significativamente correlata con l'eziologia dell'ARF ($p = 0,013$), rappresentando i pazienti con BPCO ed i due affetti da asma severa la grande maggioranza dei pazienti che rispondevano al trattamento. I due pazienti asmatici erano di sesso maschile, di 55 e 60 anni di età, presentavano rispettivamente valori di pH di 7,05 e 6,96, valori di PaCO₂ di 98 e 110 mm Hg, punteggio GCS di 8 e 6, e necessitavano di una durata della terapia con NPPV di 8 e 6 ore.

Alte percentuali di risposta alla terapia con NPPV sono state ottenute anche nei pazienti con edema

polmonare acuto cardiogeno e sindrome da obesità-ipoventilazione, mentre quelli con polmonite/ARDS avevano una maggiore percentuale di mancata risposta al trattamento. Le direttive DNI non hanno influenzato in maniera significativa la percentuale di risposta alla NPPV, che era del 74% nei pazienti interessati da tali direttive e dell'86% negli altri pazienti ($p = 0,560$). Allo stesso modo, il tipo di ventilatore utilizzato (BiPAP ST-D vs VISION) e l'anno del trattamento non erano associati a differenza nella prognosi (Tabella 4).

L'analisi multivariata (Tabella 5) effettuata a partire dai dati dell'analisi univariata ha identificato come fattori significativamente associati alla risposta alla terapia un maggiore punteggio GCS 1 ora dopo l'inizio della NPPV ed un minor grado di insufficienza multiorgano, evidenziato dalla correlazione negativa esistente con il massimo punteggio SOFA raggiunto durante trattamento con NPPV.

Fattori predittivi della mortalità intraospedaliera nei pazienti comatosi trattati con NPPV

Un'analisi univariata separata (Tabella 6) ha mostrato che la sopravvivenza in ospedale era significativamente associata con più bassi punteggi APACHE II; SAPS II e SOFA all'ammissione in UTI, con minore tachipnea all'inizio della NPPV, con l'inizio della terapia all'interno del dipartimento di emergenza piuttosto che in un reparto medico (84% vs 59%, rispettivamente; $p = 0,007$) e con l'assenza di direttive DNI. I pazienti con direttive DNI mostravano una mortalità intraospedaliera del 52%, rispetto al 24% di quelli non interessati da tali direttive ($p = 0,001$). Inoltre, i pazienti trattati durante

Tabella 3—Prognosi dei pazienti nei pazienti che rispondevano alla terapia con NPPV rispetto a quelli che non rispondevano al trattamento*

Variabile	Successo (n = 76)	Fallimento (n = 19)	Valore di p
Insufficienza multiorgano			0,002
Organi coinvolti			
2	40 (52,6)	4 (21,1)	
3	19 (25,0)	5 (26,3)	
4	14 (18,4)	5 (26,3)	
5	1 (1,3)	4 (21,1)	
6	2 (2,6)	1 (5,3)	
Complicanze della NPPV	21 (27,6)	8 (42,1)	0,200
Ulcerazione nasale	20 (26,3)	3 (15,8)	0,220
Irritazione oculare/ sechezza delle mucose	12 (15,8)	3 (15,8)	1,000
Distensione addominale	2 (2,6)	3 (15,8)	0,053
Vomito	0	3 (15,7)	0,007
Aspirazione	0	1 (5,2)	0,200
Durata del ricovero in UTI, g	3,7 ± 3,1	14,5 ± 36,6	0,034
Durata del ricovero in ospedale, g	16,6 ± 12,6	29,0 ± 44,8	0,734
Mortalità in UTI	0 (0)	10 (52,6)	< 0,0001
Mortalità intraospedaliera	14 (18,4)	11 (57,9)	< 0,0001

*Valori espressi come N. (%) o media ± DS, se non altrimenti specificato.

Tabella 4—Analisi univariata dei fattori associati al successo o al fallimento del trattamento con NPPV in pazienti in coma*

Variabile	Successo (n = 76)	Fallimento (n = 19)	Valore di p
Età, anni	73 ± 9	72 ± 11	0,465
Punteggio APACHE II	28 ± 6	32 ± 7	0,025
SAPS II	51 ± 11	63 ± 17	< 0,0001
Massimo punteggio SOFA	7,9 ± 2,7	9,6 ± 3,1	0,019
GCS			
Ammissione	6,5 ± 1,8	6,1 ± 1,5	0,341
Prima ora	11,2 ± 2,0	7,9 ± 2,2	< 0,0001
FR			
Ammissione	27 ± 11	28 ± 9	0,686
Prima ora	27 ± 7	30 ± 5	0,144
pH			
Ammissione	7,13 ± 0,06	7,11 ± 0,08	0,631
Prima ora	7,23 ± 0,05	7,17 ± 0,05	< 0,0001
PaCO ₂ , mm Hg			
Ammissione	98 ± 18	102 ± 25	0,513
Prima ora	78 ± 16	95 ± 25	< 0,0001
Rapporto PaO ₂ /FIO ₂			
Ammissione	138 ± 40	140 ± 50	0,907
Prima ora	195 ± 40	166 ± 42	0,008
Recupero dello stato di coscienza (GCS=15)	4,0 ± 2,4	5,6 ± 2,7	0,166
NPPV			
giorni	2,2 ± 1,4	1,4 ± 0,9	0,017
ore	23 ± 17	20 ± 26	0,062
n. di sedute	2,8 ± 2,2	1,4 ± 0,7	< 0,0001
IPAP, cm H ₂ O all'ammissione	17 ± 2	17 ± 3	0,131
EPAP, cm H ₂ O all'ammissione	7 ± 1	8 ± 1	0,116
Sesso			0,151
Maschi	34	12	
Femmine	42	7	
Shock all'ammissione	2 (2,6)	5 (26,3)	0,003
Tipo di ventilatore			0,753
VISION	45 (78,9)	12 (21,1)	
BiPAP ST-D	31 (81,6)	7 (18,4)	
DNI, %	19 (25,0)	6 (31,6)	0,560

*Valori espressi come media ± DS o N. (%), se non altrimenti specificato.

Tabella 5—Variabili associate con il fallimento della NPPV e la mortalità intraospedaliera rilevate mediante analisi multivariata*

Variabile	β	OR	IC al 95%	Valore di p
Successo della NPPV				
GCS alla prima ora	-0,8451	2,32	1,53-3,53	0,0001
Massimo punteggio SOFA	0,3277	0,72	0,55-0,92	0,0111
Mortalità intraospedaliera				
Massimo punteggio SOFA	0,4242	0,65	0,51-0,83	0,0006
FR all'ammissione	0,0962	0,90	0,84-0,97	0,0115
Successo della NPPV	-1,8830	6,67	1,56-27,62	0,0101
DNI	1,5812	0,20	0,05-0,78	0,0210

*OR = odds ratio; IC = intervallo di confidenza.

gli ultimi anni dello studio, avevano migliori tassi di sopravvivenza (Tabella 6). Secondo un'analisi multivariata dei fattori che all'analisi univariata risultavano significativamente associati alla sopravvivenza, punteggi più alti dell'indice di insufficienza multiorgano SOFA, una FR più elevata all'ammissione in UTI e la presenza di direttive DNI erano associati ad una significativa riduzione delle possibilità di sopravvivenza (tutti gli odds ratio < 1), mentre una risposta al trattamento con NPPV era associata ad una maggiore possibilità di sopravvivenza (come atteso).

DISCUSSIONE

Questo studio mostra che l'uso della NPPV in pazienti con grave insufficienza respiratoria acuta ed encefalopatia severa, o coma, si associa ad una buona risposta e ad alte percentuali di sopravvivenza intraospedaliera, migliorando gli scambi gassosi ed il livello di coscienza con pochi effetti collaterali importanti. Questi risultati contrastano con quanto convenzionalmente si crede, tenendo conto che la maggior parte dei trial sulla NPPV, inclusi molti studi randomizzati e controllati,³⁻¹⁷ hanno considerato il coma una controindicazione al trattamento con NPPV. Inoltre, una consensus conference internazionale sulla terapia intensiva²² ha proposto che l'encefalopatia di grado severo (punteggio GCS < 10) fosse considerata una controindicazione alla terapia con NPPV. Sebbene non esistano basi scientifiche per tale raccomandazione, il razionale è che i pazienti in coma siano più a rischio di aspirazione a causa della depressione del sensorio e del ridotto riflesso della tosse.

Alcuni studi precedenti hanno trovato che migliori condizioni dello stato di coscienza all'inizio e dopo la prima ora di terapia si correlano con una risposta positiva al trattamento con NPPV.²⁴ Antòn e coll.²⁵ hanno valutato 44 episodi di riacutizzazione di BPCO in 37 pazienti ed hanno trovato che un miglior stato di coscienza all'inizio del trattamento ed un più evidente miglioramento dopo la prima ora di terapia predicevano una risposta positiva alla NPPV. Brochard e coll.⁴ hanno compiuto osservazioni simili, riportando che un miglioramento dell'encefalopatia durante le prime 12 ore di NPPV è associato ad una risposta positiva al trattamento. Tuttavia, solo pochi studi hanno descritto l'utilizzo della NPPV nel coma ipercapnico. In uno studio,²⁶ 3 pazienti su 30 con ARF erano in coma con un punteggio GCS di 3, 2 pazienti venivano trattati con successo con NPPV e l'altro paziente non rispondeva alla terapia. Un secondo studio²⁷ ha descritto il pieno recupero dello stato di coscienza in un paziente anziano con coma ipercapnico dopo 61 ore di trattamento con NPPV. Più recentemente, una donna di 92 anni con BPCO in coma ipercapnico (pH 7,06; PaCO₂ 185 mm Hg; punteggio GCS 3) è stata trattata con NPPV e maschera facciale utilizzando una ventilazione a doppio livello di pressione (pressione inspiratoria 30

cm H₂O; pressione espiratoria 5 cm H₂O). Il suo punteggio GCS era salito a 15 dopo 10 ore di ventilazione e la paziente è stata dimessa a domicilio dall'ospedale dopo 15 giorni.²⁸ In un'analisi retrospettiva²⁹ sull'uso del polmone d'acciaio nel trattamento di 150 pazienti con coma secondario ad insufficienza respiratoria ipercapnica, il punteggio APACHE II medio all'ammissione era di 31, la PaCO₂ era di 112 mm Hg ed il pH arterioso era di 7,13. Nonostante la severità iniziale della malattia, il 70% dei pazienti evitava l'intubazione e sopravviveva all'ospedalizzazione.

Alla luce di queste precedenti esperienze favorevoli sull'uso della NPPV in pazienti con ridotti livelli di coscienza, abbiamo creato il presente protocollo di NPPV per il trattamento ed il follow-up dei pazienti con ARF ed encefalopatia severa o coma. Usando questo protocollo, abbiamo osservato un piccolo numero di complicanze, per lo più rappresen-

tate da effetti collaterali legati alle maschere (ulcerazioni della cute del naso) o da distensione gastrica (Tabella 3). Le complicanze più importanti erano il vomito in tre pazienti, uno dei quali ha presentato, nonostante la presenza di un sondino nasogastrico, una sindrome da aspirazione per la quale è stato necessario procedere all'intubazione. Questa esperienza ha fatto emergere alcuni dubbi relativi all'efficacia dell'inserzione di routine del sondino nasogastrico, e, come conseguenza, non abbiamo più adottato tale procedura di routine in questi pazienti.

In questa popolazione di pazienti con malattia severa, la nostra percentuale globale di riuscita della terapia con NPPV, misurata dalla sua capacità di evitare l'intubazione endotracheale e dal numero di pazienti dimessi vivi dall'UTI, è stata pari all'80%. La percentuale era più elevata nei pazienti con patologia ostruttiva delle vie aeree e più bassa in quelli con polmonite o ARDS. Nel nostro studio la percentuale di risposta per i pazienti con BPCO (86,4%) si confronta favorevolmente con quelle riportate in precedenti studi controllati (dal 75 al 100%).^{4,6-9} Nei pazienti con polmonite e/o ARDS sono state riportate percentuali di risposta al trattamento con NPPV variabili, ma generalmente inferiori a quelle dei pazienti con BPCO.³⁰

Sorprendentemente, nel nostro studio la percentuale globale di successo della terapia con NPPV era più alta nei pazienti in coma che in quelli con stato di coscienza conservato (80,0% vs 70,1%, rispettivamente; $p = 0,043$). Tuttavia, questo fatto era legato alla percentuale proporzionalmente più alta di pazienti con BPCO (69,5% vs 25,5%, rispettivamente) ed alla minore percentuale di pazienti con polmonite e ARDS (8,4% vs 22,5%, rispettivamente) nei due gruppi di pazienti comatosi e con stato di coscienza conservato. A causa della percentuale di successo relativamente alta (ma comparabile con i dati in letteratura) nel sottogruppo di pazienti con BPCO (più dell'80%) e della minore percentuale di successo nel sottogruppo con polmonite/ARDS, la distribuzione disuguale dei sottogruppi favoriva una più alta percentuale globale di riuscita del trattamento nel gruppo di pazienti in coma. Così, è più corretto concludere che le percentuali di successo erano paragonabili nei due gruppi di pazienti in coma e con stato di coscienza conservato. L'importante implicazione che deriva dal nostro studio è che la terapia con NPPV può essere applicata a pazienti con encefalopatia severa ed ai pazienti in coma (punteggio GCS ≤ 8) senza aumento delle percentuali di fallimento o di mortalità rispetto ai pazienti non comatosi con simile diagnosi.

Nei nostri pazienti i punteggi medi APACHE II e SAPS II erano molto alti, più alti che nella maggior parte dei precedenti studi controllati.^{4,6-9} Solo lo studio retrospettivo sui pazienti in coma trattati con polmone d'acciaio²⁹ includeva punteggi APACHE II leggermente più elevati. Nel nostro studio punteggi molto elevati relativi al grado di severità della malattia si spiegano con l'età avanzata dei pazienti e con

Tabella 6—Variabili associate alla mortalità intraospedaliera*

Variabile	Vivi (n = 70)	Morti (n = 25)	Valore di p
Età, anni	73 ± 9	73 ± 11	0,805
Punteggio APACHE II	28 ± 5	33 ± 9	0,015
SAPS II	50 ± 10	61 ± 18	0,013
Massimo punteggio SOFA	7,5 ± 1,9	11,9 ± 4,8	< 0,0001
ECC			
Ammissione	6,5 ± 1,8	6,4 ± 1,6	0,934
Prima ora	10,6 ± 2,3	10,2 ± 2,8	0,451
Recupero dello stato di coscienza (GCS=15)	4,1 ± 2,2	3,8 ± 3,2	0,592
pH			
Ammissione	7,13 ± 0,07	7,14 ± 0,06	0,603
Prima ora	7,22 ± 0,05	7,22 ± 0,05	0,822
PaCO ₂ , mm Hg			
Ammissione	99 ± 18	100 ± 24	0,842
Prima ora	80 ± 18	84 ± 21	0,413
FR			
Ammissione	26 ± 11	32 ± 7	0,004
Prima ora	27 ± 7	30 ± 5	0,108
Rapporto PaO ₂ /FiO ₂			
Ammissione	139 ± 43	137 ± 44	0,816
Prima ora	193 ± 42	179 ± 41	0,153
IPAP, cm H ₂ O all'ammissione	18 ± 2	17 ± 2	0,653
EPAP, cm H ₂ O all'ammissione	7 ± 1	8 ± 1	0,071
NPPV			
giorni	2,1 ± 1,4	2,0 ± 1,1	0,692
ore	27,5 ± 18,0	28,9 ± 22,4	0,774
Sesso			0,377
Maschi	32	14	
Femmine	38	11	
Shock all'ammissione	3 (4,3)	4 (16,0)	0,075
Tipo di ventilatore	43/27	14/11	0,634
VISION	43 (75,4)	14 (24,6)	
BiPAP ST-D	27 (71,1)	11 (28,9)	
DNI	12 (17,1)	13 (52,0)	0,001
Complicanze	22 (31,4)	7 (28,0)	0,749

*Valori espressi come media ± DS o N. (%), se non altrimenti specificato.

la gravità della compromissione neurologica e dell'alterazione degli scambi gassosi. In particolare, ha contribuito ad allevare il valore dei punteggi di severità un basso valore medio di pH (7,13), e valori così bassi di pH sono stati associati in studi precedenti a basse percentuali di successo.^{10,24} Nonostante ciò, la nostra percentuale di successo è simile ed in alcuni casi anche superiore a quella di studi precedenti, nonostante la presenza di un valore medio di pH più basso.²⁴ La somiglianza tra i nostri risultati e quelli dello studio sui pazienti BPCO in coma²⁹ trattati con polmone d'acciaio è notevole (percentuale di successo, 80% vs 70%, rispettivamente). I due studi hanno ottenuto risultati simili anche per quanto riguarda il numero di ore di ventilazione necessaria per il recupero dello stato di coscienza, il numero di ore totali di ventilazione e, soprattutto, la mortalità ospedaliera (26% vs 24%, rispettivamente). Uno studio caso-controllo³¹ su pazienti BPCO trattati con ventilazione non invasiva ha ottenuto simili risultati utilizzando polmone d'acciaio e NPPV.

Nel presente studio sono stati utilizzati due tipi di ventilatore, BiPAP ST-D e VISION (Respironics). Sebbene il ventilatore VISION abbia un miscelatore per l'ossigeno, un display grafico e la possibilità di impostare un tempo inspiratorio massimo e una rampa di salita della pressione, che non sono presenti nella BiPAP ST-D, la percentuale di successo con i due diversi ventilatori era simile. Questo può essere dovuto allo stato neurologico dei pazienti, che permetteva un eccellente adattamento senza bisogno di sedazione e rendeva non necessarie le funzioni presenti nel ventilatore VISION per migliorare l'adattamento del paziente alla ventilazione. Inoltre, la maggior parte dei nostri pazienti non avevano una severa insufficienza respiratoria ipossiémica, e i pochi che presentavano tale patologia sono stati trattati con il VISION. Degli 8 pazienti con polmonite, sette sono stati trattati con il VISION, inclusi i cinque pazienti che non hanno risposto alla terapia, mentre soltanto uno è stato trattato con la BiPAP ST-D.

Dato che la selezione dei pazienti ed i punteggi di severità non hanno subito variazioni nel tempo, pensiamo che il miglioramento negli ultimi anni del tasso di sopravvivenza sia dovuto alla maggiore esperienza ed alle capacità acquisite da parte dei medici e degli infermieri, così come a miglioramenti tecnologici relativi a maschere e ventilatori. Il modello multivariato ha identificato due fattori che erano significativamente correlati con la riuscita del trattamento con NPPV: un aumento del punteggio GCS dopo 1 ora dall'inizio della terapia ed un minore punteggio relativo alla compromissione multiorgano, misurata con il massimo punteggio raggiunto con l'indice SOFA. Alcuni studi precedenti³²⁻³⁴ hanno identificato l'età e l'indice APACHE II come fattori predittivi del successo o del fallimento della terapia con NPPV. Tuttavia, altri studi^{24,25,35,36} non sono riusciti a trovare una correlazione significativa tra la percentuale di successo ed il punteggio APACHE II. In alcuni studi,^{4,24} ma non in tutti,³² la mancata

risposta alla terapia con NPPV è stata anche associata ad un basso valore iniziale di pH. Nel nostro studio il valore iniziale di pH, FR, PaCO₂ e PaO₂/FIO₂ non erano correlati al successo della terapia. Quando tuttavia queste variabili venivano misurate 1 ora dopo l'inizio del trattamento con NPPV, in accordo con i risultati dei precedenti studi,^{3,4,34,35} la PaCO₂, il pH e il rapporto PaO₂/FIO₂ erano più alti nei casi in cui la terapia aveva successo, mentre la FR era più bassa.

Considerato che il decesso in UTI o entro le prime 24 ore dal trasferimento in reparto medico rappresentava un fallimento della NPPV, non è sorprendente che nel nostro studio i fattori predittivi della mortalità si sovrappongano a quelli che predicono il fallimento della NPPV. Per esempio, un alto indice SOFA di disfunzione multiorgano era un importante fattore predittivo sia della mortalità che del fallimento della NPPV, in accordo con i risultati di studi precedenti.³⁷⁻³⁹ All'inizio del trattamento, anche la FR e la presenza di un ordine DNI erano predittivi di un'elevata mortalità. Non sorprende il fatto che anche il fallimento della NPPV sia associato ad un alto rischio di morte. I tassi di mortalità in UTI ed intraospedalieri nei pazienti con ARF in coma trattati con NPPV erano del 10% e 26%, rispettivamente, e del 4,5% e 27,3%, rispettivamente, nei pazienti BPCO. Il tasso standardizzato di mortalità intraospedaliera (il rapporto fra il tasso di mortalità nella nostra popolazione e quello predetto in base al SAPS II) era molto basso (0,49). Pur riconoscendo che la natura non controllata del nostro studio non consente di trarre conclusioni definitive circa gli effetti della NPPV sulla sopravvivenza, crediamo che il basso tasso standardizzato di mortalità sia altamente suggestivo di un effetto positivo in termini di sopravvivenza attribuibile alla NPPV, dovuto molto probabilmente all'evitamento delle complicanze legate all'intubazione.

I limiti del nostro studio includono il suo disegno di tipo osservazionale e la mancanza di soggetti di controllo, che rendono più deboli le conclusioni che possiamo trarre. Ancora, molti dei nostri pazienti erano molto gravi e potrebbero essere deceduti indipendentemente dall'uso della NPPV. Quindi, il considerare il tasso di mortalità di per sé come un modo per determinare l'efficacia della tecnica può essere fuorviante. Inoltre, è importante sottolineare che questi risultati sono stati ottenuti in un centro con molta esperienza nel trattamento con NPPV. I risultati possono non essere altrettanto favorevoli in centri con minore esperienza.

Concludiamo che i pazienti con coma ipercapnico che sono per le altre loro caratteristiche buoni candidati alla terapia con NPPV hanno risultati dopo trattamento con NPPV altrettanto buoni dei pazienti con caratteristiche simili e stato di coscienza conservato. I pazienti con fattori reversibili alla base dell'ARF, come BPCO, asma o edema polmonare cardiogeno, hanno i risultati migliori, mentre i pazienti con ARDS o polmonite hanno meno possibilità di

rispondere alla terapia. Sulla base dei nostri dati, pensiamo che lo stato di coma non dovrebbe più essere considerato una controindicazione alla terapia con NPPV. Piuttosto, i pazienti con indicazione alla NPPV che si presentano in stato di coma dovrebbero essere trattati con NPPV con la consapevolezza che l'intubazione ed il decesso possono essere evitati nella maggioranza dei casi.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Confalonieri M, Gorini M, Ambrosino N, et al. Respiratory intensive care units in Italy: a national census and prospective cohort study. *Thorax* 2001; 56:373-378
- 2 Carlucci A, Richard JC, Wysocki M, et al. Noninvasive versus conventional mechanical ventilation: an epidemiological survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:874-880
- 3 Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomized controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; 341:1555-1557
- 4 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
- 5 Angus RM, Ahmed AA, Fenwick LJ, et al. Comparison of the acute effects on gas exchange of nasal ventilation and doxapram in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51:1048-1050
- 6 Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, et al. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1799-1806
- 7 Daskalopoulou E, Teara V, Fekete K, et al. Treatment of acute respiratory failure in COPD patients with positive airway pressure via nasal mask (NPPV) [abstract]. *Chest* 1993; 103:271S
- 8 Avdeev SN, Treťiakov AV, Grigor'iants RA, et al. Study of the use of noninvasive ventilation of the lungs in acute respiratory insufficiency due exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Anesteziol Reanimatol* 1998; 3:45-51
- 9 Celikel T, Sungur M, Ceyhan B, et al. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998; 114:1636-1642
- 10 Plant PK, Owen JL, Elliot MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355:1931-1935
- 11 Keenan SP, Gregor J, Sibbald WJ, et al. Noninvasive positive pressure ventilation in the setting of severe, acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: more effective and less expensive. *Crit Care Med* 2000; 28:2094-2102
- 12 Wysocki M, Tric L, Wolf MA, et al. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest* 1995; 107:761-768
- 13 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
- 14 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
- 15 Confalonieri M, Potena A, Carbone G, et al. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1585-1591
- 16 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
- 17 Auriant I, Jallot A, Hervé P, et al. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1231-1235
- 18 Pang D, Keenan SP, Cook DJ, et al. The effect of positive pressure airway support on mortality and the need for intubation in cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Chest* 1998; 114:1185-1192
- 19 Masip J, Betbesé AJ, Paez J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema. *Lancet* 2000; 356:2126-2136
- 20 Hilberg RE, Johnson D. Noninvasive ventilation. *N Engl J Med* 1997; 337:1746-1752
- 21 Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 540-577
- 22 Evans TW. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure; organised jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Societe de Reanimation de Langue Francaise, and approved by the ATS Board of Directors, December 2000. *Intensive Care Med* 2001; 27:166-178
- 23 Vincent JL, De Mendoca A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998; 26:1793-1800
- 24 Ambrosino N, Foglio K, Rubini F, et al. Non-invasive mechanical ventilation in acute respiratory disease due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success. *Thorax* 1995; 50:755-757
- 25 Antón A, Güell R, Gómez J, et al. Predicting the result of noninvasive ventilation in severe acute exacerbations of patients with chronic airflow limitation. *Chest* 2000; 117:828-833
- 26 Benhamou D, Girault C, Faure C, et al. Nasal mask ventilation in acute respiratory failure: experience in elderly patients. *Chest* 1992; 102:912-917
- 27 Scala R, Archinucci I, Naldi, et al. Noninvasive nasal ventilation in a case of hypercapnic coma. *Minerva Anestesiol* 1997; 63:245-248
- 28 Adnet F, Racine SX, Lapostolle F, et al. Full reversal of hypercapnic coma by noninvasive positive pressure ventilation. *Am J Emerg Med* 2001; 19:244-246
- 29 Corrado A, De Paola E, Gorini M, et al. Intermittent negative pressure ventilation in the treatment of hypoxic hypercapnic coma in chronic respiratory insufficiency. *Thorax* 1996; 51:1077-1082
- 30 Jolliet P, Abajo B, Pasquina P, et al. Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2001; 27:812-821
- 31 Corrado A, Confalonieri M, Marchese S, et al. Iron lung vs mask ventilation in the treatment of acute on chronic respiratory failure in COPD patients. *Chest* 2002; 121:189-195
- 32 Lightowler JVJ, Elliot MW. Predicting the outcome from NIV for acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2001; 55:815-816
- 33 Antonelli M, Conti G, Moro ML, et al. Predictors of failure of noninvasive positive ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med* 2001; 27:1718-1728
- 34 Soo Hoo GW, Santiago S, Williams J. Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: determinants of success and failure. *Crit Care Med* 1994; 27:417-434
- 35 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
- 36 Poponick JM, Renston JP, Bennett RP, et al. Use of a ventilatory support system (BiPAP) for acute respiratory failure in the emergency department. *Chest* 1999; 116:166-171
- 37 Moretti M, Cilione C, Tampieri A, et al. Incidence and causes of noninvasive ventilation failure after initial success. *Thorax* 2000; 55:819-825
- 38 Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270:2957-2963
- 39 Sage WM, Rosenthal MH, Silverman JF. Is intensive care worth it? An assessment of input and outcome for the critically ill. *Crit Care Med* 1986; 14:777-782