

Effetti della nutrizione enterale precoce sull'outcome dei pazienti critici sottoposti a ventilazione meccanica*

Vasken Artinian, MD, FCCP; Hicham Krayem, MD;
Bruno DiGiovine, MD, MPH, FCCP

Scopi dello studio: Determinare l'impatto della nutrizione enterale precoce sull'outcome dei pazienti critici internistici.

Disegno: Analisi retrospettiva di un ampio database multicentrico di UTI raccolto prospetticamente.

Pazienti: Un totale di 4.049 pazienti che hanno richiesto la ventilazione meccanica per > 2 giorni.

Misure e risultati: I pazienti sono stati classificati in base al fatto che abbiano, o meno, ricevuto nutrizione enterale entro 48 ore dall'inizio della ventilazione meccanica. I 2.537 pazienti (63%) che l'hanno ricevuta sono stati considerati come "gruppo con nutrizione precoce" e i rimanenti 1.512 pazienti (37%) sono stati considerati come "gruppo con nutrizione tardiva". La mortalità complessiva in UTI e intraospedaliera erano inferiori nel gruppo con nutrizione precoce (18,1% vs 21,4%, $p = 0,01$ e 28,7% vs 33,5%, $p = 0,001$, rispettivamente). La mortalità inferiore nel gruppo con nutrizione precoce era più evidente nel gruppo di pazienti più gravi, così definiti sulla base dei quartili dei punteggi della gravità di malattia. Questi modelli separati erano ottenuti utilizzando ciascuno dei differenti punteggi (acute physiology and chronic health evaluation II, simplified acute physiology score II e mortality prediction model at time 0). In tutti i modelli, la nutrizione enterale precoce era associata con una riduzione approssimativa del 20% della mortalità in UTI e una riduzione del 25% della mortalità intraospedaliera. Abbiamo anche analizzato i dati controllando i fattori di confondimento tramite un appaiamento per punteggio di propensione. In questa analisi la nutrizione precoce era, ancora una volta, associata con una diminuzione della mortalità in UTI e intraospedaliera. In tutte le analisi corrette, la nutrizione precoce è risultata essere associata in modo indipendente con un aumentato rischio di sviluppo di polmonite da ventilatore (VAP).

Conclusioni: La nutrizione precoce riduce in modo significativo la mortalità in UTI e intraospedaliera principalmente attraverso un miglioramento dei pazienti più gravi, nonostante sia associata ad un aumentato rischio di sviluppo di VAP. Si suggerisce la somministrazione routinaria di questa terapia nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica, soprattutto tra i pazienti ad elevato rischio di morte.

(*CHEST Edizione Italiana 2006; 2:56-63*)

Parole chiave: terapia intensiva; nutrizione; polmonite; ventilazione

Abbreviazioni: UTI = unità di terapia intensiva; APACHE = acute physiology and chronic health evaluation, Cox PH = rischio proporzionale di Cox; MPM-0 = mortality prediction model at time 0 (modello di predizione della mortalità al tempo 0); SAPS = simplified acute physiology score II; VAP = polmonite da ventilatore

Il supporto nutrizionale si è evoluto come un componente essenziale nella cura del paziente critico. La malnutrizione è stata associata all'outcome sfavorevole nei pazienti in UTI, evidenziato da una aumentata morbilità, mortalità e durata del ricovero.¹⁻¹⁰ Un crescente corpo di evidenze suggerisce che in presenza di un intestino funzionante, la nutrizione dovrebbe essere somministrata attraverso la via enterale soprattutto a causa della morbilità associata con

le altre modalità di nutrizione. Gli effetti favorevoli della nutrizione enterale includono un miglior utilizzo del substrato, la prevenzione dell'atrofia della mucosa, la conservazione della flora, dell'integrità e dell'immunocompetenza dell'intestino.¹¹⁻¹⁹ Di conseguenza, è aumentato l'interesse tra i medici nel nutrire i pazienti il prima possibile. Studi precedenti²⁰ incentrati su pazienti con chirurgia addominale, frattura di anca, ustioni e trauma hanno dimostrato

gli effetti positivi della nutrizione entrale precoce. Tuttavia, un report²¹ sui pazienti critici internistici ha suggerito che la nutrizione entrale precoce per soddisfare i bisogni nutrizionali del paziente dava luogo ad un danno maggiore ed era associata a maggiori complicanze infettive. Quindi il timing ottimale della nutrizione entrale nei pazienti critici internistici non è chiarito.

Abbiamo quindi deciso di indagare l'impatto della nutrizione entrale precoce sulla mortalità in UTI e intraospedaliera in un'ampia popolazione di pazienti critici internistici. La nostra ipotesi è che si sarebbe osservata una mortalità inferiore nei pazienti ricevuti una nutrizione enterale precoce.

MATERIALI E METODI

I dati sono stati ottenuti da un ampio set di dati di pazienti in terapia intensiva da diversi centri (Project Impact Critical Care Data System; Society of Critical Care Medicine; Des Plaines, IL; vedere www.cener.com/piccm/ per i dettagli del progetto). Coordinatori dedicati in ciascun centro hanno raccolto prospetticamente i dati dalle cartelle cliniche dei pazienti. Il database è stato raccolto nel gennaio 2003 in seguito all'approvazione del protocollo di studio da parte del Comitato dello Studio Project Impact. Il disegno della ricerca è stato approvato dall'Institutional Review Board dell'Henry Ford Health Sciences Center.

I dati sono stati richiesti per tutti i pazienti non chirurgici ricoverati in una UTI sottoposti a ventilazione meccanica durante il ricovero in UTI. Le variabili oggetto di studio comprendevano l'età, il sesso, la razza, la diagnosi di ammissione, i punteggi mortality prediction model at time 0 (MPM-0), simplified acute physiology score II (SAPSII), acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II). La polmonite associata a ventilatore (VAP) in questo database è stata definita come infiltrato nuovo o in aumento, consolidamento, cavitazione o versamento pleurico e almeno uno tra: (1) nuova insorgenza di espettorato purulento o cambiamento nelle caratteristiche dell'espettorato, (2) microrganismo isolato da emocolture, (3) isolamento di patogeno da un campione ottenuto da un aspirato tracheale, spazzolamento bronchiale o biopsia, (4) diagnosi istopatologica di polmonite. Le variabili di outcome primario erano la mortalità in UTI e intraospedaliera. Le variabili di outcome secondario comprendevano la VAP e la durata di degenza in UTI e i giorni liberi da ventilatore. I giorni liberi da respiratore erano definiti come il numero di giorni tra i primi 28 giorni dopo la prima intubazione in cui il paziente era in grado di respirare senza dipendere dal respiratore. Nessuna informazione che permettesse l'identificazione del singolo paziente, dell'ospedale o del medico è stata fornita ai ricercatori.

La coorte è stata divisa in due gruppi in base al momento di inizio della nutrizione enterale. Il gruppo con nutrizione precoce comprendeva i pazienti la cui nutrizione era stata iniziata entro 48 ore dall'inizio della ventilazione meccanica. I pazienti restanti costituivano il gruppo con nutrizione tardiva. Abbiamo escluso

tutti i pazienti che sono morti o sono stati estubati entro 2 giorni dall'inizio della ventilazione meccanica. Sono stati esclusi i pazienti che avessero una controindicazione alla nutrizione enterale al momento del ricovero. Quindi, sono stati esclusi i pazienti con occlusione o sanguinamento intestinale, ileo paralitico, pancreatite acuta, peritonite, colite ischemica e rottura esofagea. Abbiamo anche escluso tutti i pazienti che ricevevano nutrizione parenterale totale prima della ventilazione meccanica.

Statistica

L'analisi è stata condotta per confrontare i gruppi a nutrizione precoce e tardiva. Le caratteristiche basali sono state confrontate utilizzando il test *t* di Student per dati non appaiati nel caso di variabili continue e il test chi-quadrato nel caso di variabili dicotomiche. La mortalità di ciascun gruppo di nutrizione è stata calcolata in base ai quartili dei punteggi APACHE II, SAPS II e MPM-0 ed è stata confrontata con il test chi-quadrato. L'analisi di sopravvivenza è stata condotta seguendo il metodo di Kaplan-Meier per stabilire l'influenza della nutrizione precoce sulla mortalità. In questa analisi il tempo intercorso tra la ventilazione meccanica e la morte è stato confrontato nei due gruppi usando il test dei ranghi logaritmici.

È stata effettuata una regressione logistica per valutare l'effetto della nutrizione precoce sulla mortalità in UTI e intraospedaliera, dopo aver tenuto conto di importanti fattori di confondimento. Per tener conto della gravità della malattia abbiamo sviluppato tre modelli separati utilizzando separatamente ciascuno dei tre punteggi di mortalità (APACHE II, SAPS II e MPM-0). In ciascuno di questi tre modelli abbiamo anche tenuto conto di età, sesso, razza, provenienza al ricovero e diagnosi di ammissione, ritenendo che queste variabili fossero importanti fattori di confondimento. Quindi, sono state incluse in tutti i modelli senza tener conto del valore di *p* associato con la variabile. Gli odds ratio (rapporti di rischio) sono stati calcolati dai coefficienti del modello logistico e per ciascuna variabile sono stati calcolati gli intervalli di confidenza al 95%. Un livello di $\alpha < 0,05$ è stato considerato indicativo di significatività statistica. Per stabilire l'effetto della nutrizione sul rischio di morte, abbiamo eseguito una analisi del rischio proporzionale di Cox (Cox PH). Abbiamo nuovamente costruito tre modelli con ciascuno dei punteggi di gravità e tenuto conto di ciascuna delle variabili inserite nella regressione logistica.

Sono state effettuate anche regressioni logistiche per stabilire l'effetto della nutrizione precoce sulla VAP. In queste analisi i modelli includevano anche l'uso di farmaci che potessero aver confuso l'analisi. In particolare sono stati inclusi nel modello l'uso di antistaminici anti H-2, inibitori della pompa protonica, narcotici e curari.

Appaiamento in base al punteggio di propensione

Nel nostro studio, come in tutti gli studi non randomizzati, c'era la possibilità che ci fossero differenze intrinseche tra i due gruppi. Per tener conto di questo, abbiamo effettuato delle analisi specificamente per controllare le potenziali variabili confondenti (vedi sopra). Tuttavia, anche con questi metodi è possibile che vi sia un errore residuo. Per evitare questi errori sono stati proposti i propensity score (punteggi di propensione).²²⁻²⁴ Utilizzando i propensity score è possibile tener conto della probabilità di essere assegnato a un gruppo.

Nel nostro studio, abbiamo calcolato con un modello la probabilità di essere nutriti precocemente utilizzando la regressione logistica. Abbiamo inserito nella nostra regressione la gravità della malattia (punteggio SAPS II), l'età, il sesso, il luogo di provenienza e il gruppo di diagnosi di ammissione APACHE II. Quest'analisi ci ha permesso di calcolare la probabilità di essere nutriti per ciascun paziente. Abbiamo poi effettuato un appaiamento come da procedura descritta da Connors e coll.²⁵ utilizzando un macro del Statistical Analysis Software (SAS Institute, Cary, NC) descritta da Parsons.²⁶ Sinteticamente, veniva selezionato dalla popolazione un paziente selezionato a caso che veniva

*Dal Department of Internal Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Henry Ford Health System, Detroit, MI.

Manoscritto ricevuto l'8 giugno 2005; revisione accettata l'1 novembre 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: Bruno DiGiorgio, MD, MPH, FCCP, Henry Ford Hospital, Division of Pulmonary and Critical Care, 2799 W Grand Blvd, K-17, Detroit, MI 48202; e-mail: bdigiorgio1@hfhs.org (CHEST 2006; 129:960-967)

Tabella 1—Caratteristiche basali della popolazione in studio appaiata (n = 2.528)*

Caratteristiche	Gruppo con nutrizione precoce (n = 1.264)	Gruppo con nutrizione tardiva (n = 1.264)	Valore di p
Età media, anni	59,8 ± 17,5	59,6 ± 18,1	0,76
Sesso			
Maschio	693 (54,8)	676 (53,5)	0,49
Femmina	571 (45,2)	588 (46,5)	
Razza			
Bianca	975 (78,0)	943 (75,3)	0,30
Afroamericana	210 (16,8)	238 (19,0)	
Ispanica	41 (3,3)	50 (4,0)	
Altro	24 (1,9)	22 (1,8)	
Provenienza al ricovero			
Esterno	810 (64,3)	779 (62,2)	0,49
Reparto generale di degenza	359 (28,5)	379 (30,3)	
Altra UTI	68 (5,4)	76 (6,1)	
Lungodegenza	23 (1,8)	19 (1,5)	
Motivo per il ricovero in UTI			
Respiratorio	592 (46,8)	618 (48,9)	0,29
Sepsi	127 (10,1)	114 (9,0)	
Cardiaco	119 (9,4)	130 (10,3)	
Alterazione del SNC	232 (18,4)	223 (17,6)	
Altro	194 (15,4)	179 (14,2)	
Punteggi di gravità			
APACHE II	20,7 ± 7,1	20,9 ± 7,9	0,45
MPM-0	0,32 ± 0,23	0,33 ± 0,24	0,19
SAPS II	46,9 ± 15,4	46,8 ± 16,0	0,94

*I dati sono presentati come N. (%) o media ± DS.

nutrito. Quindi, tra tutti i pazienti che non venivano nutriti precocemente si cercava di trovare un appaiamento sul propensity score (entro 0,01 in una scala da 0 a 1). Questo è proseguito fino a quando tutte le possibili coppie non venivano identificate. Il successo dell'appaiamento veniva stabilito valutando le differenze nelle variabili demografiche individuali (Tabella 1).

Dopo che l'appaiamento è stato completato, il nuovo set di dati appaiato è stato valutato per stabilire l'effetto della nutrizione su: mortalità in UTI, mortalità intraospedaliera, durata della degenza in UTI, durata della ventilazione e VAP. Tutte queste analisi sono state effettuate utilizzando metodi che tenessero conto dell'appaiamento dei dati. Quindi, le variabili continue sono state confrontate utilizzando un *t* test per dati appaiati (Proc Mixed in SAS; SAS Institute) e gli outcome dicotomici sono stati confrontati utilizzando una regressione logistica condizionale (Proc Phreg in SAS; SAS Institute). Le analisi di sopravvivenza Kaplan-Meier sono state effettuate senza tener conto dell'appaiamento; comunque, la sopravvivenza è anche stata analizzata usando i metodi di rischio proporzionale di Cox tenendo conto dell'appaiamento. Tutta l'analisi statistica è stata effettuata usando un software statistico (versione SAS 9.1; SAS Institute)

RISULTATI

Pazienti

Al momento dell'indagine, 4.786 pazienti rispondevano ai nostri criteri di inclusione nel Database Project Impact. Di questi, 393 sono stati esclusi poiché sottoposti a ventilazione meccanica per < 2 giorni, 325 pazienti sono stati esclusi poiché non erano eleggibili a ricevere nutrizione enterale precoce a

causa di complicanze gastrointestinali e 19 pazienti sono stati esclusi poiché avevano ricevuto nutrizione enterale precoce prima dell'inizio della ventilazione meccanica. Quindi, sono stati inclusi nello studio un totale di 4.049 pazienti, di cui 2.537 pazienti (63%) hanno ricevuto nutrizione enterale precoce e 1.512 (37%) non l'hanno ricevuta. Almeno un punteggio di gravità era disponibile in ciascun paziente (APACHE II, 3.247 registrazioni [55,5%]; SAPS II 3.742 registrazioni [92,4%] e MPM-0, 3.645 registrazioni [90,0%]). I punteggi APACHE II, SAPS II e MPM-0 medi erano di 20,7 ± 7,4, 46,4 ± 15,4 e 0,32 ± 0,23, rispettivamente (± DS).

Al momento basale, sono state trovate differenze significative tra i due gruppi studiati (Tabella 2). I pazienti del gruppo con nutrizione enterale precoce erano più anziani d'età e comprendevano una popolazione più ampia di pazienti bianchi in confronto al gruppo con nutrizione tardiva. Inoltre, il gruppo con nutrizione enterale precoce aveva una minor gravità di malattia, come dimostrato dai punteggi MPM-0 e SAPS II, ma non dall'APACHE II.

Analisi della mortalità

I pazienti nel gruppo con nutrizione enterale precoce avevano una mortalità inferiore in UTI e intraospedaliera (18,1% vs 21,4%, *p* = 0,01; e 28,7% vs 33,5% *p* = 0,001, rispettivamente) [Tabella 3]. I dati

Tabella 2—Caratteristiche basali della popolazione in studio (n = 4.049)*

Caratteristiche	Gruppo con nutrizione precoce (n = 2.537)	Gruppo con nutrizione tardiva (n = 1.512)	Valore di p
Età media, anni	62,3 ± 16,7	60,1 ± 18,3	0,0001
Sesso			
Maschio	1.370 (54,0)	1.166 (46,0)	0,8
Femmina	820 (54,3)	691 (45,7)	
Razza			
Bianca	2.009 (80,0)	1.138 (76,1)	0,01
Afroamericana	380 (15,1)	276 (18,5)	
Ispanica	79 (3,2)	57 (3,8)	
Altro	43 (1,7)	24 (1,6)	
Provenienza al ricovero			
Esterno	1.404 (55,7)	937 (62,6)	0,001
Reparto generale di degenza	852 (33,8)	448 (29,9)	
Altra UTI	221 (8,8)	89 (6,0)	
Lungodegenza	45 (1,8)	23 (1,5)	
Motivo per il ricovero in UTI			
Respiratorio	1.486 (58,6)	653 (43,2)	0,0001
Sepsi	184 (7,3)	133 (8,8)	
Cardiaco	201 (7,9)	276 (18,3)	
Alterazione del SNC	404 (15,9)	235 (15,5)	
Altro	262 (10,3)	215 (14,2)	
Punteggi di gravità			
APACHE II	20,6 ± 7,0	21,0 ± 8,0	0,1
MPM-0	0,32 ± 0,22	0,34 ± 0,25	0,004
SAPS II	45,9 ± 14,9	47,3 ± 16,2	0,01

*I dati sono presentati come N. (%) o media ± DS.

Tabella 3—Confronto degli outcome clinici nei gruppi con nutrizione precoce e tardiva*

Caratteristiche	Gruppo con nutrizione precoce (n = 2.537)	Gruppo con nutrizione tardiva (n = 1.264)	Valore di p
Mortalità in UTI	458 (18,1)	323 (21,4)	0,01
Mortalità intraospedaliera	727 (28,7)	511 (33,9)	0,001
VAP	284 (11,2)	143 (9,5)	0,08
Durata della degenza in UTI, giorni	10,9 ± 8,1	10,2 ± 7,7	0,01
Giorni liberi da respiratore, N.†	17,0 ± 9,0	16,8 ± 9,9	0,54

*I dati sono presentati come N. (%) o media ± DS.

†I giorni liberi da respiratore sono il numero di giorni (tra i primi 28 giorni dopo l'intubazione) che il paziente trascorre respirando senza dipendere dal respiratore.

di mortalità analizzati per quartili di punteggi di gravità per ogni gruppo di nutrizione sono riassunti nelle Figure 1-3 2. Non sono state osservate differenze statisticamente significative nelle mortalità in UTI e intraospedaliera nei primi tre quartili dei punteggi APACHE II SAPS II e MPM-0 tra i due gruppi di nutrizione. Nel quarto quartile (cioè APACHE II \geq 25, SAPS II \geq 56 e probabilità di sopravvivenza MPM-0 $<$ 0,54), c'era una diminuzione significativa della mortalità in UTI e intraospedaliera nel gruppo con nutrizione enterale precoce (p $<$ 0,05). Per valu-

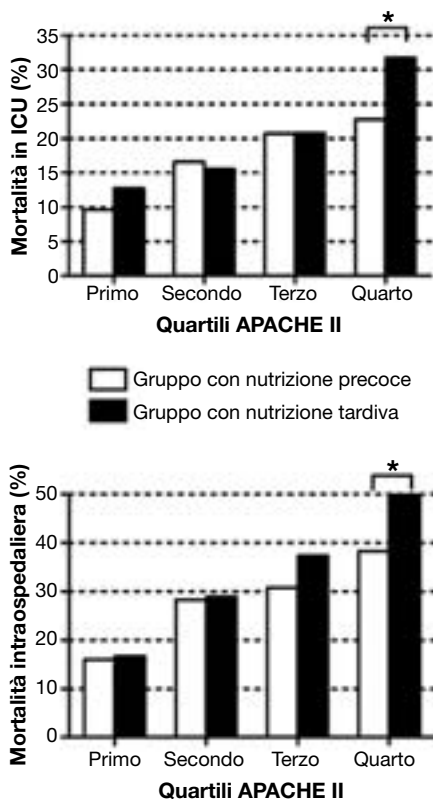


FIGURA 1. Mortalità in ICU e intraospedaliera in base ai quartili dell'APACHE II. Per i pazienti che hanno ricevuto nutrizione precoce c'è una riduzione significativa della mortalità in ICU e intraospedaliera, evidenziata nel quarto quartile APACHE II (*p $<$ 0,05).

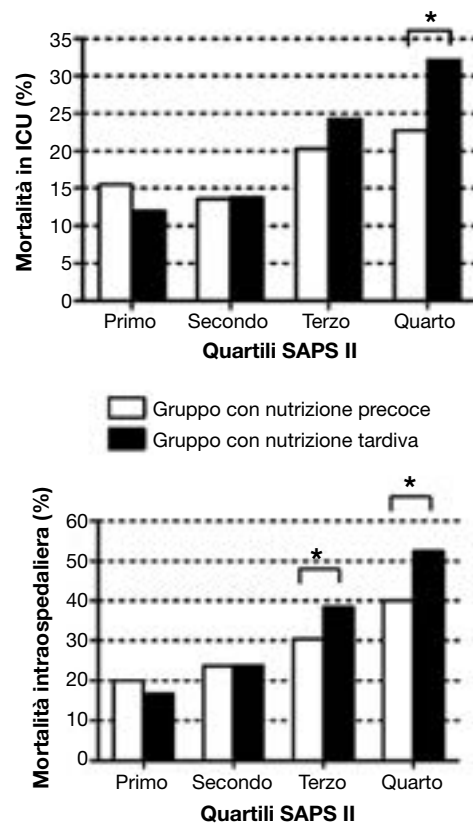


FIGURA 2. Mortalità in ICU e intraospedaliera in base ai quartili del SAPS II. Per i pazienti che hanno ricevuto nutrizione precoce c'è una riduzione significativa della mortalità in ICU e intraospedaliera, evidenziata nel quarto quartile SAPS II (*p $<$ 0,05). È presente anche una riduzione nella mortalità intraospedaliera per il terzo quartile di SAPS II.

tare l'effetto indipendente della nutrizione sulla mortalità in UTI e intraospedaliera, abbiamo costruito tre diversi modelli di regressione logistica multivariata per ciascuno dei punteggi di gravità. L'analisi ha dimostrato che, indipendentemente dal punteggio di gravità utilizzato, la nutrizione enterale precoce era associata in modo consistente con un rischio diminuito di mortalità in UTI e intraospedaliera (Tabella 4). L'età, la gravità della malattia e il ricovero da un reparto ospedaliero sono stati individuati come predittori significativi di mortalità in UTI e intraospedaliera in quest'analisi. Per stabilire l'effetto della nutrizione precoce sulla sopravvivenza e sul rischio di morte, abbiamo effettuato un'analisi di Kaplan-Meier e un'analisi di Cox PH. L'analisi di Kaplan-Meier della sopravvivenza ha mostrato che c'era un significativo miglioramento della sopravvivenza nei pazienti nutriti precocemente (p = 0,0005) [Figura 4]. La differenza assoluta nella sopravvivenza tra i due gruppi era evidente entro la prima settimana di ventilazione meccanica e rimaneva costante durante i primi 28 giorni di follow-up in UTI post-estubazione. Le analisi di Cox PH hanno mostrato che, correggendo per i fattori di confondimento, la nutrizione precoce era associata con un rischio di morte ridotto di circa il 20% (Tabella 4).

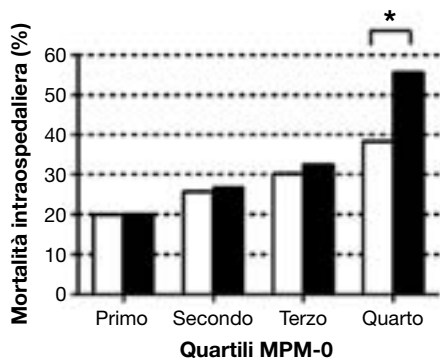
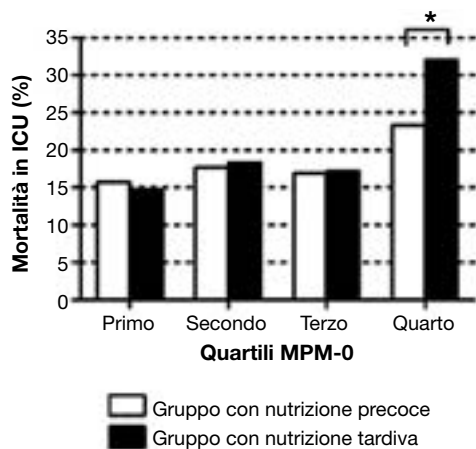


FIGURA 3. Mortalità in ICU e intraospedaliera in base ai quartili del MPM-0. Per i pazienti che hanno ricevuto nutrizione precoce c'è una riduzione significativa della mortalità in ICU e intraospedaliera, evidenziata nel quarto quartile MPM-0 (* $p < 0,05$).

VAP

In un'analisi non corretta, non c'erano differenze significative nello sviluppo di VAP tra i gruppi con nutrizione precoce e nutrizione tardiva (11,2% vs 9,5%, $p = 0,08$) [Tabella 3]. Tuttavia, la nutrizione precoce era associata con un aumentato rischio di VAP nelle analisi corrette per APACHE II, SAPS II e MPM-0 (Tabella 4). L'età, il sesso maschile e il ricovero da un'altra UTI sono stati riconosciuti come predittori indipendenti di VAP nei modelli (dati non mostrati). Questo aumento nella frequenza di VAP non ha determinato una riduzione globale dei giorni liberi da ventilatore.

Analisi appaiata

Come descritto nei metodi, abbiamo sviluppato

Tabella 4—Outcome in associazione con la nutrizione enterale precoce*

Punteggi di gravità	Mortalità in UTI	Mortalità intraospedaliera	VAP	Rischio di morte secondo il modello di Cox PH
APACHE II	0.80 (0.66–0.97)	0.73 (0.62–0.87)	1.34 (1.04–1.73)	0.79 (0.67–0.94)
SAPS II	0.80 (0.67–0.96)	0.73 (0.62–0.85)	1.41 (1.41–1.78)	0.80 (0.69–0.93)
MPM-0	0.82 (0.69–0.98)	0.73 (0.62–0.85)	1.41 (1.11–1.80)	0.82 (0.70–0.96)

*I dati sono presentati come odds ratio (intervallo di confidenza al 95%). Risultati dei diversi modelli multivariabili correggendo per ciascuno dei punteggi di gravità di malattia, così come per età, sesso, razza, provenienza al ricovero e diagnosi di ammissione.

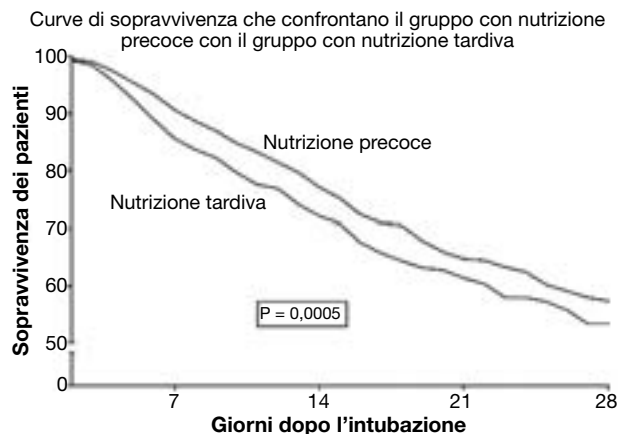


FIGURA 4. Stima della sopravvivenza di Kaplan-Meier tra 2.537 pazienti internistici critici nel gruppo con nutrizione precoce e 1.512 pazienti nel gruppo con nutrizione tardiva. La nutrizione precoce era associata con un tasso di sopravvivenza più elevato ($p = 0,0005$ con il test dei ranghi logaritmici).

un propensity score per la probabilità di essere nutriti utilizzando la regressione logistica. Abbiamo quindi effettuato un appaiamento per questo punteggio e abbiamo trovato 1.264 coppie di pazienti che erano entro 0,01 punti di questo punteggio. L'appaiamento su questo punteggio ci ha permesso di trovare due gruppi ben appaiati come mostrato in Tabella 1. Non c'erano differenze significative in nessuno dei valori testati al tempo basale. Utilizzando questi sottogruppi di pazienti ben appaiati, abbiamo trovato nuovamente differenze significative nell'outcome. I pazienti nel gruppo con nutrizione precoce avevano una mortalità in UTI e intraospedaliera inferiore (17,6% vs 21,3%, $p = 0,02$; e 27,8% vs 34,2%, $p = 0,0005$, rispettivamente) [Tabella 5]. Questo era vero nonostante il fatto che la nutrizione precoce fosse associata ad un rischio aumentato di VAP (Tabella 5). La differenza nella sopravvivenza può essere notata nella curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier (Figura 5). Dato che fausta analisi non ha potuto essere condotta tenendo conto dell'appaiamento stabilito, abbiamo eseguito un'analisi di Cox PH tenendo conto dell'appaiamento. Quest'analisi ha mostrato che essere nutriti precocemente era associato con un rischio di morte ridotto del 30% (odds ratio, 0,70; intervallo di confidenza al 95 %, da 0,55 a 0,90; $p = 0,005$).

Tabella 5—Confronto degli outcome clinici nei gruppi con nutrizione precoce e tardiva dopo appaiamento per propensity score*

Caratteristiche	Gruppo con nutrizione precoce (n = 1.264)	Gruppo con nutrizione tardiva (n = 1.264)	Valore di p
Mortalità in UTI	222 (17,6)	268 (21,3)	0,02
Mortalità intraospedaliera	349 (27,8)	431 (34,2)	0,0005
VAP	163 (12,9)	120 (9,5)	0,007
Durata della degenza in UTI, giorni	11,2 ± 8,2	10,4 ± 8,0	0,006
Giorni liberi da respiratore, N.†	16,8 ± 8,9	16,8 ± 9,9	0,84

*I dati sono presentati come N. (%) o media ± DS.

†I giorni liberi da respiratore sono il numero di giorni (tra i primi 28 giorni dopo l'intubazione) che il paziente trascorre respirando senza dipendere dal respiratore.

DISCUSSIONE

In questo studio la somministrazione di nutrizione enterale entro 48 ore di ventilazione meccanica riduceva la frequenza di morte in UTI e in ospedale in un ampio studio di coorte di pazienti critici sottoposti a ventilazione meccanica. Questo ampio campione, estratto da varie UTI nella nazione fornisce un'immagine della pratica clinica in merito alla nutrizione nei pazienti critici internistici. C'è una tendenza più elevata tra i medici a somministrare nutrizione precoce ai pazienti che sono più anziani, bianchi e con una minor gravità della malattia. In aggiunta, i pazienti ricoverati con diagnosi a carico del sistema respiratorio hanno più probabilità di ricevere nutrizione più precocemente dei pazienti ricoverati con una diagnosi cardiologia. Nonostante l'eterogeneità della popolazione, è stato osservato un effetto della nutrizione precoce dopo una correzione per vari fattori di confondimento, e questo vantaggio

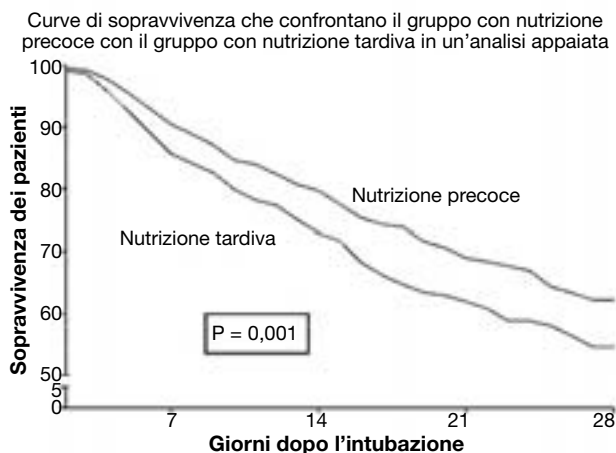


FIGURA 5. Stima della sopravvivenza di Kaplan-Meier tra 1.264 pazienti internistici critici nel gruppo con nutrizione precoce e 1.264 pazienti nel gruppo con nutrizione tardiva. I gruppi erano appaiati in base alla probabilità di essere nutriti usando un propensity score. La nutrizione precoce era associata con un tasso di sopravvivenza più elevato ($p = 0,001$ con il test dei ranghi logaritmici).

era più evidente in pazienti con una maggior gravità della malattia. L'effetto è stato osservato anche in un sottogruppo che era stato ben appaiato usando il metodo del propensity score.

Una ricerca precedente ha dimostrato i vantaggi della nutrizione enterale precoce.²⁰ Studi sperimentali^{13,27-30} su animali ustionati hanno dimostrato che la nutrizione enterale immediata era associata con una diminuzione dello stato ipermetabolico, soppressione degli ormoni catabolici e minor traslocazione batterica dal tratto intestinale. Studi condotti sugli uomini volti a indagare gli effetti della nutrizione precoce hanno arruolato un numero relativamente piccolo di pazienti, erano focalizzati principalmente su pazienti chirurgici o traumatizzati e hanno utilizzato diverse preparazioni incluse quelle con proprietà immuno-stimolanti. Una metanalisi²⁰ di questi studi ha mostrato che la nutrizione enterale precoce era associata con un'incidenza significativamente inferiore di infezioni e riduceva la durata della degenza in ospedale, ma non c'erano effetti dimostrabili sulla mortalità. Quindi, la ricerca nei pazienti chirurgici ha dimostrato diversi benefici della nutrizione precoce ma non ha potuto provare che questa pratica riduca la mortalità.

Gli studi nei pazienti internistici hanno contraddetto direttamente i benefici osservati nei pazienti chirurgici. Per ora, l'unico studio che ha confrontato la nutrizione enterale precoce e tardiva in pazienti internistici ricoverati in UTI sottoposti a ventilazione meccanica è stato condotto da Ibrahim e coll.²¹ Il protocollo di studio prevedeva che i pazienti riceversero o nutrizione enterale per soddisfare le loro necessità nutrizionali dal giorno 1 (gruppo con nutrizione precoce) o che ricevessero solo il 20% delle loro necessità per i primi 4 giorni di ricovero in UTI (gruppo con nutrizione tardiva). In quello studio, tuttavia, non c'era differenza nella mortalità tra i gruppi con nutrizione precoce e tardiva. Comunque, il gruppo di pazienti che erano nutriti più precocemente aveva una maggior incidenza di VAP e un ricovero più lungo in UTI. Questi risultati hanno messo in discussione il concetto che la nutrizione precoce fosse vantaggioso. Quindi, è stato stabilito che fosse necessaria della ulteriore ricerca per stabilire l'effetto della nutrizione precoce nei pazienti internistici.

Nel nostro studio, un'analisi corretta ha dimostrato un aumentato rischio di VAP associato con la nutrizione enterale precoce. Ciononostante, questo non si è tradotto in un aumentato rischio di morte. Gli effetti favorevoli della nutrizione enterale precoce in pazienti con inferiore gravità della patologia hanno annullato l'aumentato rischio di morte spesso associato alla VAP. Nei pazienti più gravi, i benefici della nutrizione enterale precoce hanno avuto maggior peso, offuscandoli, degli effetti nocivi dell'aumentata frequenza di VAP risultando in un vantaggio significativo sulla sopravvivenza. Nonostante l'aumentata frequenza di VAP, i nostri risultati supportano l'uso della nutrizione enterale precoce in pazienti interni-

stici in UTI, grazie al vantaggio sulla mortalità, visibile più chiaramente nei pazienti più compromessi.

I risultati di questo studio dovrebbero essere interpretati con cautela. I risultati del nostro studio erano basati su un'analisi intention-to-treat (cioè, se la nutrizione dei pazienti veniva iniziata o no entro le 48 ore di ventilazione meccanica). È noto ai più che i pazienti critici subiscono frequenti interruzioni della nutrizione enterale per varie ragioni e molti non raggiungono il loro obiettivo nutrizionali.³¹ Il nostro database non conteneva informazioni riguardo agli obiettivi nutrizionali, alla prosecuzione o alla sospensione della nutrizione enterale. L'influenza di questa limitazione sui nostri risultati è difficile da predire, e il rapporto tra il livello di assunzione calorica e l'outcome clinico dei pazienti critici rimane controverso.^{32,33} In ogni caso, i nostri dati sono in favore dell'intento di fornire una nutrizione enterale precoce.

La domanda "Quanto precoce è precoce?" è importante poiché la somministrazione di nutrizione enterale richiede tempo e dedizione. Nel nostro studio la nutrizione precoce era arbitrariamente definita come intento di nutrire entro 2 giorni di ventilazione meccanica. In un'analisi separata che ha utilizzato un limite di 24 ore per la nutrizione precoce i risultati dei nostri studi sono rimasti invariati (Tabella 6). Questo suggerisce che più precocemente è almeno della stessa efficacia. Altre domande come "quanto nutrire" e "quanto rapidamente aumentare" rimangono controverse e il presente studio non era disegnato per evidenziare questi fattori.

Il nostro studio presenta altri limiti. Primo, il database non include informazioni sulla via di nutrizione, specificatamente se fosse gastrica o post-pilorica. Studi^{34,35} che hanno confrontato le due vie di nutrizione enterale hanno avuto risultati contrastanti. Una metanalisi³⁶ non ha trovato alcun vantaggio clinico dalla nutrizione post-pilorica e ha dimostrato frequenze simili di polmonite, durata del ricovero in UTI e mortalità in entrambi i gruppi di nutrizione. Quindi, crediamo che l'effetto di questa limitazione sui risultati di questo studio sia minimo.

Tabella 6—Confronto degli outcome clinici nei gruppi con nutrizione precoce e tardiva definendo la nutrizione precoce se entro 24 ore*

Caratteristiche	Gruppo con nutrizione precoce (n = 1.865)	Gruppo con nutrizione tardiva (n = 2.184)	Valore di p
Mortalità in UTI	333 (17,9)	448 (20,5)	0,03
Mortalità intraospedaliera	517 (27,8)	721 (33,1)	0,0003
VAP	188 (10,1)	239 (10,9)	0,37
Durata della degenza in UTI, giorni	10,7 ± 8,3	10,6 ± 7,7	0,75
Giorni liberi da respiratore, N.†	17,2 ± 9,0	16,8 ± 9,6	0,17

*I dati sono presentati come N. (%) o media ± DS.

†I giorni liberi da respiratore sono il numero di giorni (tra i primi 28 giorni dopo l'intubazione) che il paziente trascorre respirando senza dipendere dal respiratore.

Secondo, non abbiamo informazioni circa le varie preparazioni enterali che i pazienti hanno ricevuto, principalmente se hanno ricevuto formule immunostimolanti oppure formule standard. Dubitiamo che questa informazione avrebbe influenzato i nostri risultati. Sono stati condotti numerosi studi per verificare i benefici delle formule immunostimolanti in svariati gruppi di pazienti. Una review sistematica (revisione sistematica) e un consensus statement (dichiarazione di consenso)³⁷ hanno concluso che le diete stimolanti il sistema immune possono offrire vantaggi nei pazienti critici; in particolare gli autori hanno concluso che l'immuno-nutrizione potesse essere offerta a specifici tipologie di pazienti con gli scopi di ridurre alcune infezioni e ridurre i giorni di ventilazione meccanica e la durata del ricovero in UTI. Comunque, non c'era evidenza di un vantaggio sulla mortalità in nessun gruppo di pazienti. Quindi, è improbabile che i nostri risultati siano stati direttamente influenzati da un differente uso di specifici tipi di nutrizione. Terzo, la VAP è spesso una diagnosi controversa e senza un metodo di conferma certa la sua incidenza varia considerevolmente, a seconda della definizione usata per la diagnosi.³⁸ Quindi, l'accuratezza dei dati riguardo alle VAP presenta dubbi significativi e non si può escludere che diagnosi errate abbiano avuto un ruolo nello stimare questo esito.

Un altro punto rilevante è la presenza di un confondimento dovuto alla prescrizione. È possibile che i medici curanti siano stati meno inclini a nutrire i pazienti più gravi; in altri termini la decisione di nutrire i pazienti non veniva effettuata in modo randomizzato. Quindi, la nutrizione potrebbe semplicemente essere l'indicatore di un paziente meno grave, piuttosto che un fattore indipendente in grado di influenzare l'esito. Abbiamo tentato di controllare questo utilizzando un'analisi multivariabile che includesse le misure di gravità della malattia. Abbiamo anche escluso i pazienti con una manifesta controindicazione a ricevere la nutrizione. Abbiamo inoltre utilizzato un appaiamento con propensity score come è stato fatto in altri studi.²⁵ Anche con questi metodi non possiamo tener conto di variabili che non sono state misurate. Queste variabili non misurate potrebbero aver creato un ulteriore fattore di confondimento. Crediamo che la differenza nella mortalità sia troppo ampia per essere spiegata solamente dall'indicazione come confondimento. Quindi, riteniamo che questo residuo effetto di confondimento, se presente, sia troppo piccolo per giustificare il beneficio nella mortalità della nutrizione precoce. Evitare questo fattore di confondimento richiederebbe uno studio prospettico con un ampio numero di pazienti. Riteniamo che, data l'ampia differenza nella mortalità osservata in questo studio, andrebbe preso in considerazione un trial randomizzato sulla nutrizione precoce in pazienti intubati. Possiamo usare la mortalità in UTI e intraospedaliera osservata nel nostro studio per calcolare la dimensione campionaria che il trial dovrebbe rag-

giungere per avere una potenza dell'80%. Se il trial usasse la mortalità in UTI come outcome, lo studio richiederebbe 4.688 soggetti. Se l'outcome fosse la mortalità intraospedaliera, lo studio richiederebbe 2.570 soggetti. Dato che questi numeri sono probabilmente irrealistici, si potrebbe invece proporre di studiare solo i pazienti più gravi identificati nello studio. A seconda del modello di predizione della mortalità utilizzato, questo studio richiederebbe tra i 744 e i 972 pazienti se l'end-point fosse la mortalità in UTI e tra 284 e 614 pazienti se l'outcome fosse la mortalità intraospedaliera. In assenza di questi dati, il nostro studio resta la miglior evidenza, ad oggi, che la nutrizione precoce riduce la mortalità nei pazienti intubati.

Questo studio di nutrizione precoce verso tardiva mostra che la nutrizione enterale precoce riduce la mortalità dei pazienti critici internistici sottoposti a ventilazione meccanica. In un'analisi dei sottogruppi, il beneficio sembra limitato ai pazienti più gravi. In assenza di evidenze che la nutrizione precoce sia dannosa in alcuno degli altri gruppi, siamo portati a ritenere che questa dovrebbe essere assicurata a ciascun paziente. Ciononostante, i nostri dati ci consentono solo di concludere che la somministrazione di nutrizione enterale precoce in pazienti ad alto rischio di morte sia probabilmente vantaggiosa.

BIBLIOGRAFIA

- Robinson G, Goldstein M, Levine GM. Impact of nutritional status on DRG length of stay. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11:49-51
- Shukla VK, Roy SK, Kumar J, et al. Correlation of immune and nutritional status with wound complications in patients undergoing abdominal surgery. *Am Surg* 1985; 51:442-445
- Bistrrian BR, Blackburn GL, Scrimshaw NS, et al. Cellular immunity in semistarved states in hospitalized adults. *Am J Clin Nutr* 1975; 28:1148-1155
- Chandra RK. Nutrition, immunity, and infection: present knowledge and future directions. *Lancet* 1983; 1:688-691
- Dempsey DT, Mullen JL, Buzby GP. The link between nutritional status and clinical outcome: can nutritional intervention modify it? *Am J Clin Nutr* 1988; 47:352-356
- Bassili HR, Deitel M. Effect of nutritional support on weaning patients off mechanical ventilators. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1981; 5:161-163
- Larca L, Greenbaum DM. Effectiveness of intensive nutritional regimes in patients who fail to wean from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1982; 10:297-300
- Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:5-8
- Haydock DA, Hill GL. Improved wound healing response in surgical patients receiving intravenous nutrition. *Br J Surg* 1987; 74:320-323
- Sullivan DH, Sun S, Walls RC. Protein-energy undernutrition among elderly hospitalized patients: a prospective study. *JAMA* 1999; 281:2013-2019
- Hadfield RJ, Sinclair DG, Houldsworth PE, et al. Effects of enteral and parenteral nutrition on gut mucosal permeability in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1545-1548
- Minard G, Kudsk KA. Is early feeding beneficial? How early is early? *New Horiz* 1994; 2:156-163
- Gianotti L, Alexander JW, Nelson JL, et al. Role of early enteral feeding and acute starvation on postburn bacterial translocation and host defense: prospective, randomized trials. *Crit Care Med* 1994; 22:265-272
- Chuntrasakul C, Siltharm S, Chinswangwatanakul V, et al. Early nutritional support in severe traumatic patients. *J Med Assoc Thai* 1996; 79:21-26
- Tanigawa K, Kim YM, Lancaster JR Jr, et al. Fasting augments lipid peroxidation during reperfusion after ischemia in the perfused rat liver. *Crit Care Med* 1999; 27:401-406
- Bortenschlager L, Roberts PR, Black KW, et al. Enteral feeding minimizes liver injury during hemorrhagic shock. *Shock* 1994; 2:351-354
- Beier-Holgersen R, Brandstrup B. Influence of early postoperative enteral nutrition versus placebo on cell-mediated immunity, as measured with the Multitest CMI. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:98-102
- Shou J, Lappin J, Minnard EA, et al. Total parenteral nutrition, bacterial translocation, and host immune function. *Am J Surg* 1994; 167:145-150
- Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL, et al. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1993; 104:286-301
- Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 2001; 29:2264-2270
- Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D, et al. Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26:174-181
- Joffe MM, Rosenbaum PR. Invited commentary: propensity scores. *Am J Epidemiol* 1999; 150:327-333
- D'Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998; 17:2265-2281
- Drake C, Fisher L. Prognostic models and the propensity score. *Int J Epidemiol* 1995; 24:183-187
- Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients: SUPPORT Investigators. *JAMA* 1996; 276:889-897
- Parsons L. Reducing bias in a propensity score matched-pair sample using greedy matching techniques. 26th Annual SAS Users Group International Conference. Long Beach, CA: SAS Institute Inc, 2001: 214-226
- Gianotti L, Nelson JL, Alexander JW, et al. Post injury hypermetabolic response and magnitude of translocation: prevention by early enteral nutrition. *Nutrition* 1994; 10:225-231
- Mochizuki H, Trocki O, Dominioni L, et al. Reduction of postburn hypermetabolism by early enteral feeding. *Curr Surg* 1985; 42:121-125
- Mochizuki H, Trocki O, Dominioni L, et al. Mechanism of prevention of postburn hypermetabolism and catabolism by early enteral feeding. *Ann Surg* 1984; 200:297-310
- Inoue S, Lukes S, Alexander JW, et al. Increased gut blood flow with early enteral feeding in burned guinea pigs. *J Burn Care Rehabil* 1989; 10:300-308
- Elpern EH, Stutz L, Peterson S, et al. Outcomes associated with enteral tube feedings in a medical intensive care unit. *Am J Crit Care* 2004; 13:221-227
- Krishnan JA, Parce PB, Martinez A, et al. Caloric intake in medical ICU patients: consistency of care with guidelines and relationship to clinical outcomes. *Chest* 2003; 124:297-305
- Cerra FB, Benitez MR, Blackburn GL, et al. Applied nutrition in ICU patients: a consensus statement of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1997; 111:769-778
- Heyland DK, Drover JW, MacDonald S, et al. Effect of postpyloric feeding on gastroesophageal regurgitation and pulmonary microaspiration: results of a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2001; 29:1495-1501
- Esparza J, Boivin MA, Hartshorne MF, et al. Equal aspiration rates in gastrically and transpylorically fed critically ill patients. *Intensive Care Med* 2001; 27:660-664
- Marik PE, Zaloga GP. Gastric versus post-pyloric feeding: a systematic review. *Crit Care* 2003; 7:R46-R51
- Montejo J, Zarazaga A, Lopez-Martinez J, et al. Immunonutrition in the intensive care unit: a systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003; 22:221-233
- Minei JP, Hawkins K, Moody B, et al. Alternative case definitions of ventilator-associated pneumonia identify different patients in a surgical intensive care unit. *Shock* 2000; 14:331-336