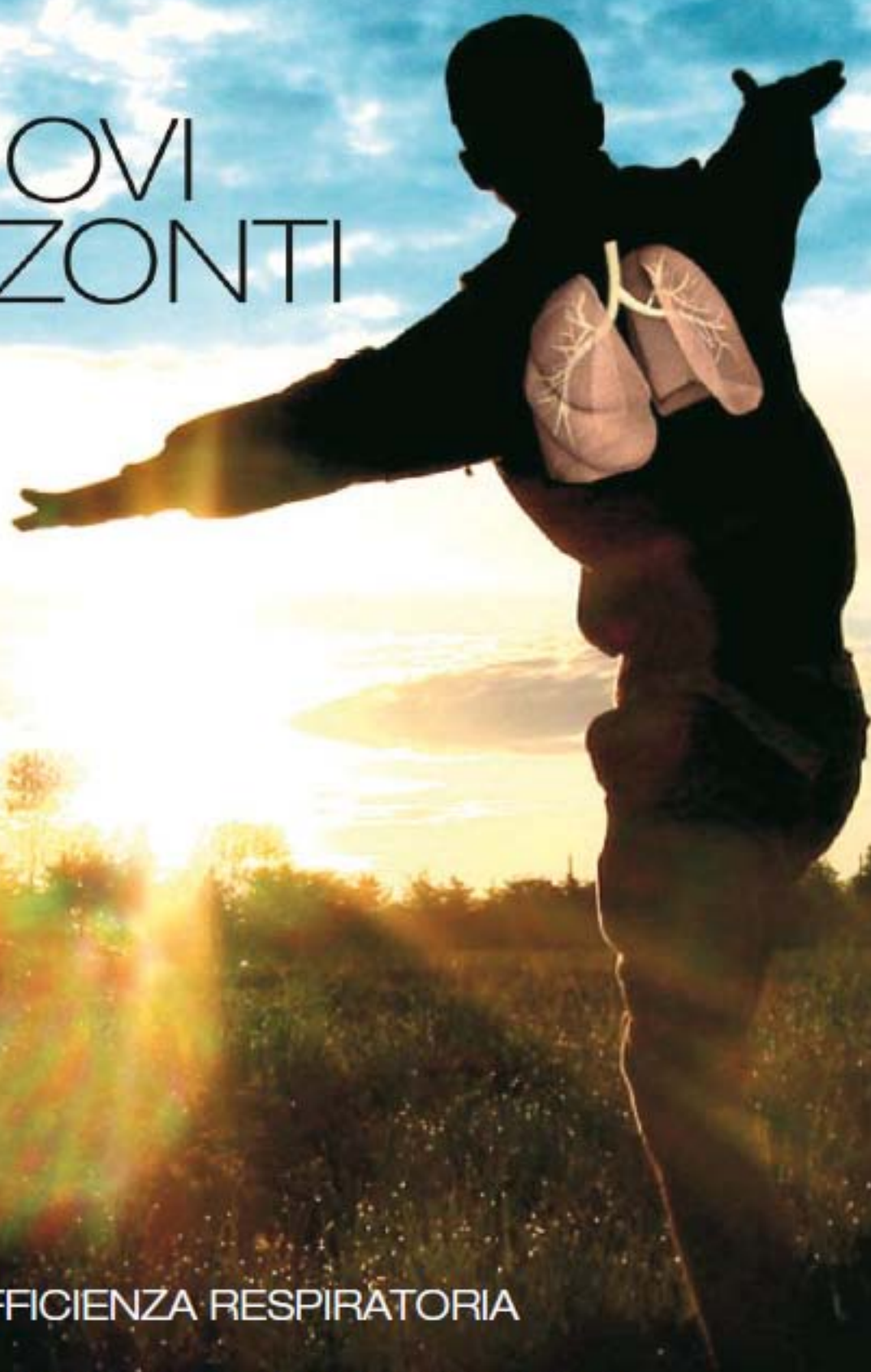


NUOVI ORIZZONTI



13

L'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA

a cura di Antonio Corrado, Marco Confalonieri



AIPD
ASSOCIAZIONE
ITALIANA
PNEUMOLOGICI
OSPEDALIERI

L'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA

a cura di Antonio Corrado (Firenze), Marco Confalonieri (Trieste)

con la collaborazione di Giovanna Arcaro (Padova), Claudio De Michelis (Imperia), Luciano Gandola (Crema), Massimo Gorini (Firenze), Gianpaolo Malomo (Carolei, CS), Santino Marchese (Palermo), Alfredo Potena (Ferrara), Raffaele Scala (Arezzo), Sergio Scoditti (Lecce), Andrea Vianello (Padova), Michele Vitacca (Lumezzane, BS)

1. L'epidemiologia e l'impatto economico dell'insufficienza respiratoria cronica
Alfredo Potena, Antonio Corrado..... pag. 5
 2. L'insufficienza respiratoria come patologia di una funzione vitale: conseguenze in acuto e in cronico
Marco Confalonieri, Luciano Gandola, Raffaele Scala..... » 11
 3. Percorso assistenziale del paziente con insufficienza respiratoria nell'ospedale per acuti
Massimo Gorini, Raffaele Scala, Claudio De Michelis, Alfredo Potena, Antonio Corrado..... » 21
 4. Il monitoraggio dell'insufficienza respiratoria cronica
Michele Vitacca » 33
 5. Terapia dell'insufficienza respiratoria acuta
Santino Marchese, Andrea Vianello, Gianpaolo Malomo, Michele Vitacca » 45
 6. Insufficienza respiratoria e circolo polmonare
Sergio Scoditti, Claudio De Michelis » 57
 7. Il monitoraggio dell'insufficienza respiratoria acuta
Andrea Vianello, Giovanna Arcaro..... » 73
-

L'EPIDEMIOLOGIA E L'IMPATTO ECONOMICO DELL'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA CRONICA

Alfredo Potena, Antonio Corrado*

U.O. di Fisiopatologia Respiratoria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Arcispedale "S. Anna", Ferrara;

*UTIP e Fisiopatologia Toracica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

L'insufficienza respiratoria cronica (IRC) è l'incapacità permanente del sistema respiratorio a garantire uno scambio gassoso normale e una ossigenazione soddisfacente dei tessuti e delle cellule dell'organismo¹.

Nella realtà clinica le principali malattie che con maggiore frequenza esitano in IRC sono la Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), le Fibrosi Interstiziali Polmonari, le malattie Neuro-Muscolari e le Sindrome delle Apnee Notturme durante il Sonno. Nonostante le BPCO siano la quarta causa di morte negli Stati Uniti ed in proiezione è previsto che possano raggiungere il terzo posto nel 2020 è molto difficile rilevare dati relativi agli indici di mortalità per insufficienza respiratoria. È dunque lecito prevedere che in un prossimo futuro vi possa essere un aumento dei pazienti affetti da IRC strettamente correlato all'aumento di prevalenza della BPCO. In una *survey* condotta su un campione rappresentativo della popolazione degli Stati Uniti d'America, riferita a pazienti ospedalizzati, la citazione della BPCO nella Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO) era associata ad un maggior tasso di mortalità e di ospedalizzazione, rispetto alle altre comorbilità opportunamente selezionate (insufficienza respiratoria, polmonite, scompenso cardiaco, ipertensione polmonare, neoplasie toraciche, o diabete) nelle quali la

BPCO non veniva citata. La mortalità per insufficienza respiratoria, ad esempio, era stimata dopo una correzione effettuata per l'età con una prevalenza del 37% se associata a BPCO come prima o seconda diagnosi, del 22% nel caso non fosse citata la BPCO². Questi aspetti testimoniano la sottostima della reale prevalenza di insufficienza respiratoria associata a BPCO ed anche una inappropriata codifica delle malattie nei ricoveri ospedalieri.

Il decorso della BPCO è caratterizzato da un declino funzionale irreversibile, dall'aumento progressivo della sintomatologia dispnoica, e dal deterioramento dello stato di salute. Dopo 10 anni, la sopravvivenza si riduce al 50% circa dei pazienti³.

Una insufficienza respiratoria progressiva è causa di quasi un terzo della mortalità causata dalle BPCO per la quale altri fattori, diversi dalla capacità della malattia di progredire costantemente, possono avere una responsabilità nel determinarla⁴. Negli Stati Uniti d'America, ogni anno, vengono ricoverati in ospedale 500.000 pazienti con BPCO grave; di questi 100.000 muoiono (20%). La prevalenza di *cor pulmonale* (indice di scompenso cardiaco congestizio, come proxy di IRC), dunque, può essere stimata intorno al 2-6 per mille che rappresenta un numero notevolmente superiore rispetto all'incidenza dell'ipertensione polmonare idiopatica⁵.

Il 5-10% circa dei pazienti affetti da BPCO grave o molto grave (Stadio III-IV GOLD) può avere ipertensione arteriosa polmonare, causata da ipertrofia permanente della tonaca media indotta dalla vasocostrizione polmonare ipossica, e manifestare un decorso clinico rapidamente ingravescente a causa dello scompenso cardiaco congestizio che si associa alla condizione di handicap ventilatorio. La prevalenza di queste forme nella BPCO, in generale, è dell'1-2%. In alcuni casi, refrattari al trattamento con ossigenoterapia, è ipotizzabile una specie di rimodellamento di tutti gli strati della parete arteriosa polmonare. Questi aspetti, tra gli altri, rendono difficili sia le stime epidemiologiche che la diagnosi e la suddivisione in classi omogenee dei pazienti affetti da IRC⁶. Del tutto recentemente si è potuta dimostrare una forte correlazione tra BPCO e morbilità/mortalità cardiovascolari. Se si confrontano il più basso ed il più alto quintile di FEV₁, come espressione della funzione polmonare, si osserva che il rischio di mortalità cardiovascolare aumenta del 75% sia negli uomini che nelle donne, e la sola presenza di sintomi di bronchite cronica determina un aumento del 50% del rischio di morte per malattia coronarica. In generale, si è potuto stimare che ad ogni riduzione del 10% del FEV₁ corrisponde un aumento del 14% della mortalità per qualsiasi causa, del 28% della mortalità cardiovascolare e del 20% di eventi coronarici non-fatali⁷. Ci sono pazienti, tuttavia, che non entrano nelle valutazioni perché non sono in grado di essere sottoposti ad esame spirometrico a causa della scarsa capacità polmonare; ciò è causa di un bias di selezione negli studi che cercano di valutare il rischio di mortalità includendo i valori spirometrici. Un tale manifesto paradosso è stato più volte segnalato in studi di questo tipo condotti sia sul registro svedese per l'insufficienza respiratoria⁸ che su casistiche francesi raccolte dall'ANTADIR, un'associazione no profit attiva sin dal 1981 nella raccolta dei dati che dispone di

una banca dati che raggruppa quasi 70000 pazienti affetti da IRC, dei quali il 50% circa è rappresentata da BPCO⁹.

In una coorte di soggetti affetti da BPCO classificati in stadi tra 1 e 4 secondo i criteri GOLD, l'hazard ratio (HR) per la mortalità totale rispetto ad un gruppo di controllo, aumentava in modo esponenziale in funzione degli stadi di gravità della malattia. Nei soggetti che appartenevano agli stadi 3 e 4 GOLD il rischio cresceva di 5-10 volte e il valore di FEV₁ < 50% del predetto era considerato come una "soglia" di forte aumento del rischio di mortalità¹⁰.

In ogni caso, la prognosi ed il decorso delle BPCO restano ancora poco definiti e per certi versi ancora controversi: aspetti quali l'ipossiemia e l'ipercapnia, l'Indice di Massa Corporea (*Body Mass Index*, BMI) l'iperreattività bronchiale, le esposizioni ambientali, il deficit di α 1-antitripsina, un basso stato sociale e la presenza di comorbilità sono stati individuati come fattori correlati ad una bassa prognosi¹¹. Purtroppo il costante tentativo dei ricercatori di "raffinare" i dati raccolti, nella speranza che i meccanismi della statistica potessero fornire risposte certe, ha fatto sì che pazienti ipercapnici, o che assumevano OTLT o affetti da comorbilità venissero esclusi da numerosi studi e da casistiche importanti¹². Questi aspetti, probabilmente, avrebbero consentito di mettere a fuoco la malattia secondo un'ottica diversa, sistemica, come attualmente si sta cercando di fare nel tentativo di capire come si possa arrivare a contrastare la mortalità, l'*end point* clinicamente più significativo della malattia, su cui nessun intervento terapeutico, a parte la cessazione dal fumo di sigaretta o l'OTLT in un gruppo selezionato di pazienti, ha dato sino ad oggi risultati certi¹³⁻¹⁵. L'importanza di un approccio multidimensionale alla valutazione ed al trattamento di un paziente affetto da IRC sta anche nella possibilità di ottenere migliori risultati intervenendo sulle comorbilità e correggendo tutti i fattori

prognostici negativi¹⁶. La riacutizzazione che coinvolge pazienti BPCO incide sulla prognosi in funzione degli aspetti emogasanalitici legati alla ipercapnia. Nella BPCO riacutizzata i pazienti che nei cinque anni successivi presentano ipercapnia cronica hanno un indice di sopravvivenza inferiore a quelli nei quali l'ipercapnia non si manifesta oppure è reversibile¹⁷. L'abitudine al fumo di sigaretta, ed i livelli di ipossiemia, inoltre, correlano strettamente con la sopravvivenza di questi pazienti¹².

In Italia, i dati relativi alla prevalenza dell'IRC sono scarsi: si pensa che i pazienti con IRC trattati al domicilio con Ossigeno Terapia a Lungo Termine (OTLT) siano ben oltre i 50.000, ma mancano dati precisi, fatta eccezione per quelli relativi ad alcune regioni che hanno attivato una buona registrazione ed il controllo, anche domiciliare, di questi pazienti¹⁸.

La mortalità del paziente affetto da BPCO spesso interviene, come risultato di un'insufficienza respiratoria, per un *cor pulmonale* o un'infezione delle vie respiratorie ed il più delle volte a causa di una riacutizzazione della malattia^{3,4}.

I decessi causati da BPCO o ad essa associati hanno avuto, negli Stati Uniti d'America negli ultimi 20 anni, un aumento costante, ma solo nelle donne (dal 9,5 per 100.000 si è passati al 43,1 per 100.000) mentre negli uomini è stato raggiunto un plateau (53,1 per 100.000).

La reale definizione dei tassi di mortalità nelle BPCO incontra molte difficoltà, soprattutto a causa delle comorbidità, per cui è molto frequente, nei certificati di morte, che il decesso venga attribuito ad altre cause, come ad esempio l'infarto miocardico o il cancro del polmone.

Purtroppo a tutt'oggi, in Italia, mancano dati di prevalenza delle IRC secondarie ai Disturbi Respiratori Sonno Correlati che possono complicare le BPCO con una frequenza superiore al 10% dei casi e che possono asso-

ciarsi in misura anche maggiore alle malattie neuromuscolari¹⁹. È verosimile che, in considerazione dell'elevata prevalenza di BPCO e di altre malattie respiratorie croniche, la frequenza dei DRSC sia molto più alta di quanto si pensi e che vada a sommarsi con quella della IRC ipossimico-ipercapnica che si manifesta in soggetti affetti da obesità ed ipoventilazione alveolare. L'incidenza dei DRSC è stata stimata, recentemente, nel 12%²⁰. È stato ipotizzato anche che la BPCO ed i DRSC possano essere due malattie singole che si associano l'una all'altra.

L'associazione tra DRSC e BPCO è legata alla severità dell'ostruzione funzionale delle vie aeree. In un gruppo di BPCO con ostruzione di livello moderato-grave la qualità del sonno si è rivelata scadente ed associata a desaturazione ossiemoglobinica²¹.

Costi

La BPCO è una malattia che comporta alti costi (nel 1993 sono stati stimati negli US intorno ai 15 miliardi di dollari), soprattutto indiretti e legati alle fasi più avanzate della malattia: perdita di tempo lavorativo e di produttività e la possibile mortalità prematura rappresentano un aggravio aggiuntivo di costi che è stato valutato tra 9,2 e 23,9 miliardi di dollari. Queste cifre possono essere anche sottostimate a causa del fatto che, nei referti statistici, la BPCO spesso non viene codificata tra le concause di morte o di ospedalizzazione del paziente².

Un'altra manifestazione importante che aggrava i costi è la disabilità indotta. Per poterla valutare è stato creato come indicatore il DALYs (*Disability-Adjusted Life-Years*), un marker che indica gli anni di vita persi a causa della disabilità. I DALYs vengono calcolati come la somma degli anni di vita persi per decesso prematuro e gli anni di vita dovuti alla disabilità. Nel 1996 la BPCO era l'ottava causa di DALYs negli USA ma ci

si aspetta che nel 2020 raggiunga, nel mondo, il quinto posto assoluto. Il trattamento dell'IRC, oltre che basarsi sull'impiego di farmaci quali i broncodilatatori, i diuretici etc., si giova di due importanti presidi come l'Ossigenoterapia (fornita in contenitori di O₂ liquido, in bombole di O₂ gassoso o in concentratore) a breve e lungo termine e la Ventilazione Meccanica domiciliare assistita (in maschera nasale o attraverso la tracheostomia).

Per una corretta valutazione dei costi, in mancanza di studi specifici o di registri nazionali, si può considerare la durata di malattia, una volta attivata l'OTLT o la ventilazione meccanica domiciliare. Uno studio ANTADIR ha calcolato la durata di sopravvivenza dei pazienti affetti da IRC, una volta attivata la OTLT o i presidi di supporto ventilatorio, in funzione della malattia di base ed i parametri fisiologici. Per la BPCO la sopravvivenza media è stata di 3 anni, mentre era leggermente peggiore per coloro che avevano un quadro di enfisema rispetto alla bronchite cronica e migliore per asmatici cronici e bronchiectasici con IRC. Tra i pazienti con un quadro disventilatorio restrittivo, i cifoscoliotici avevano una sopravvivenza media di 8 anni ed i neuromuscolari di 6,5 anni. I pazienti con esiti di TB ed IRC avevano una sopravvivenza simile a quelli con BPCO (3 anni) mentre la prognosi peggiore si registrava nella fibrosi polmonare o nella pneumoconiosi nel corso delle quali i pazienti non superavano i 12 mesi dopo l'inizio del trattamento. È emerso anche che l'associazione di una sindrome ostruttiva peggiora la prognosi dei pazienti con cifoscoliosi o malattie neuromuscolari portando la sopravvivenza ai valori osservati per i BPCO¹¹.

L'efficacia dell'OTLT è stata dimostrata da due studi condotti su circa 300 pazienti affetti da BPCO che risalgono all'inizio degli anni '80 dello scorso secolo, quando le opzioni terapeutiche erano oltretutto limitate. La prescrizione del trattamento, inizialmen-

te prevista per valori di pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso (PaO₂) < 55 mmHg è stata estesa, in seguito, anche alla ipossiemia moderata o notturna (55 < PaO₂ < 65 mmHg), al di fuori delle indicazioni derivate da evidenze scientifiche²². È prassi clinica consolidata la prescrizione di OTLT nell'IRC secondaria a qualsiasi causa, il più delle volte senza l'indicazione dei flussi ai quali inalare l'O₂ e il numero delle ore quotidiane per le quali l'O₂ deve essere assunto, anche se l'efficacia del trattamento con OTLT è stata messa in discussione e non riconosciuta appropriata²³⁻²⁴.

Spesso l'ossigeno viene prescritto in bombole gassose, o di O₂ liquido, che prevedono costi elevati mentre basterebbe semplicemente cambiare il dispositivo di erogazione, per esempio sostituendo le bombole di O₂ gassoso o liquido con un concentratore, per ottenere un risparmio economico significativo²⁵⁻²⁷. La programmazione di trial pragmatici che abbiano l'obiettivo di capire attraverso quali motivazioni scegliere una sorgente di ossigenazione piuttosto che un'altra è stata più volte richiesta, anche per poter capire in base a quali fattori spesso i medici non si attengono ai suggerimenti previsti dalle linee guida²⁸.

In Italia, la spesa sanitaria per la sola fornitura domiciliare è stimata tra 4.500 e 6.500 € per paziente/anno, ed ammonta complessivamente per il SSN a circa € 250.000.000/anno. Non esistono studi che abbiano controllato in modo estensivo l'appropriatezza delle indicazioni cliniche per la prescrizione dell'OLT e, allo stato attuale, vi è motivo di ritenere che molte prescrizioni vengano fatte al di fuori delle ristrette indicazioni cliniche stabilite dai trial citati. È stato documentato, in una *survey* italiana, che in un gruppo di 1.389 pazienti il 3% assumeva O₂ al domicilio per il trattamento di una IRC per meno di 9 ore al giorno ed il 12% per un numero variabile da 9 a 14 ore. Sempre sulla stessa casistica, è stato sorprendente constatare che il 25% di coloro che avevano ricevuto una

prescrizione di OTLT presentava, alla visita di follow-up, valori di PaO₂ superiori a 60 mmHg¹⁸. A conferma della inappropriatezza di queste abitudini prescrittive dell'OTLT, un recente trial prospettico, randomizzato, ha dimostrato che quando i pazienti venivano rivalutati dopo alcuni mesi di stabilità clinica una significativa percentuale di essi non aveva più indicazioni cliniche per il trattamento con OTLT. Il ritiro conseguente dei presidi necessari alla somministrazione di OTLT è stato quindi giudicato come una fonte significativa di risparmio che non alterava né la qualità della vita, né gli indici di sopravvivenza²⁹. La carenza di dati relativi ai costi dell'assistenza a pazienti con IRC è anche dovuta alla variabilità con la quale vengono prescritti OTLT o la ventilazione meccanica domiciliare, e questo aspetto che incide in misura significativa sui costi ha stimolato una nuova programmazione di studi, che permettano di ridefinire i criteri di appropriatezza prescrittiva nei soggetti BPCO nei quali: a) si manifesti una desaturazione ossiemoglobinica alla deambulazione, ma non siano ipossiemicici a riposo; b) siano presenti un'ipossiemia di grado moderato ed una malattia di grado severo; c) si evidenzino episodi di ipossiemia notturna durante il sonno, non imputabile ad apnee ostruttive; d) siano sottoposti a flussi variabili di O₂ calcolati in base a test condotti a riposo, durante l'esercizio fisico o il sonno²³. Considerati gli aumenti di morbilità e mortalità associati ai DRSC, è verosimile che la mancata diagnosi di IRC ad essi secondaria possa rappresentare un sensibile peso economico per il Servizio Sanitario Nazionale. Nei portatori di Sindrome delle Apnee del Sonno è stato accertato un elevato costo sanitario nell'anno che precede la diagnosi³⁰, ma non si è potuto stabilire se gli alti costi fossero da imputare ai DRSC o alle numerose comorbilità presenti.

Bibliografia

- 1 Roussos C, Macklem PT. *The respiratory muscles*. N Engl J Med 1982;307:786-97.
- 2 Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. *Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001*. Chest 2005;128:2005-11.
- 3 Anto JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. *Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J 2001;17:982-94.
- 4 Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, et al. *Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure*. Monaldi Arch Chest Dis 1997;52:43-7.
- 5 Rubin L. *Primary pulmonary hypertension*. N Engl J Med 1977;336:111-7.
- 6 Naeije R. *Pulmonary hypertension and right heart failure in COPD*. Monaldi Arch Chest Dis 2003;59:250-3.
- 7 Sin DD, Man SF. *Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality*. Proc Am Thorac Soc 2005;2:8-11.
- 8 Strom K, Boe J, Boman G, Midgren B, Rosenhall L. *Long-term domiciliary oxygen therapy. Experiences acquired from the Swedish Oxygen Register*. Monaldi Arch Chest Dis 1993;48:473-8.
- 9 Chailleux E, Boffa C. *Chronic respiratory insufficiency in France*. Rev Prat 2001;51:1061-5.
- 10 Ekberg-Aronsson M, Pehrsson K, Nilsson JA, Nilsson PM, Lofdahl CG. *Mortality in GOLD stages of COPD and its dependence on symptoms of chronic bronchitis*. Respir Res 2005;6:98.
- 11 Chailleux E, Fauroux B, Binet F, Dautzenberg B, Polu JM. *Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. A 10-year analysis of ANTADIR Observatory*. Chest 1996;109:741-9.
- 12 Nizet TA, van den Elshout FJ, Heijdra YF, van de Ven MJ, Mulder PG, Folgering HT. *Survival of chronic hypercapnic COPD patients is predicted by smoking habits, comorbidity, and hypoxemia*. Chest 2005;127:1904-10.
- 13 Agusti A. *Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should)*. Proc Am Thorac Soc 2007;4:522-5.

- ¹⁴ Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. *Mortality in COPD: Role of comorbidities*. Eur Respir J 2006;28:1245-57.
- ¹⁵ Fabbri LM, Rabe KF. *From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome?* Lancet 2007;370:797-9.
- ¹⁶ Budweiser S, Jorres RA, Riedl T, et al. *Predictors of survival in COPD patients with chronic hypercapnic respiratory failure receiving noninvasive home ventilation*. Chest 2007;131:1650-8.
- ¹⁷ Costello R, Deegan P, Fitzpatrick M, McNicholas WT. *Reversible hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease: a distinct pattern of respiratory failure with a favorable prognosis*. Am J Med 1997;102:239-44.
- ¹⁸ Neri M, Melani AS, Miorelli AM, et al. *Long-term oxygen therapy in chronic respiratory failure: a Multicenter Italian Study on Oxygen Therapy Adherence (MISOTA)*. Respir Med 2006;100:795-806.
- ¹⁹ McNicholas WLP. *Sleep-related breathing disorders: definitions and measurements*. Eur Respir J 2000;15:988-9.
- ²⁰ Wallander MJ, Ruigomez S, Garcia Rodriguez A, Jones R. *Morbidity associated with sleep disorders in primary care: a longitudinal cohort study*. Primary Care Companion J Clin Psychiatry 2007;9:338-45.
- ²¹ Ancoli-Israel S. *The impact and prevalence of chronic insomnia and other sleep disturbances associated with chronic illness*. Am J Manag Care 2006;12:S221-9.
- ²² Veale D, Chailleux E, Taytard A, Cardinaud JP. *Characteristics and survival of patients prescribed long-term oxygen therapy outside prescription guidelines*. Eur Respir J 1998;12:780-4.
- ²³ Croxton TL, Bailey WC. *Long-term oxygen treatment in chronic obstructive pulmonary disease: recommendations for future research: an NHLBI workshop report*. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:373-8.
- ²⁴ Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. *Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia*. Thorax 1997;52:674-9.
- ²⁵ O'Neill B, Bradley JM, Heaney L, O'Neill C, MacMahon J. *Short burst oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a patient survey and cost analysis*. Int J Clin Pract 2005;59:751-3.
- ²⁶ Andersson A, Strom K, Brodin H, et al. *Domiciliary liquid oxygen vs. concentrator treatment in chronic hypoxaemia: a cost-utility analysis*. Eur Respir J 1998;12:1284-9.
- ²⁷ Reisfield GM, Wilson GR. *The cost of breathing: an economic analysis of the patient cost of home oxygen therapy*. Am J Hosp Palliat Care 2004;21:348-52.
- ²⁸ Pelletier-Fleury N, Lanoe JL, Fleury B, Fardeau M. *The cost of treating COPD patients with long-term oxygen therapy in a French population*. Chest 1996;110:411-6.
- ²⁹ Guyatt GH, Nonoyama M, Lacchetti C, et al. *A randomized trial of strategies for assessing eligibility for long-term domiciliary oxygen therapy*. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:573-80.
- ³⁰ Kryger MR, Delaive L, Walld K, Horrocks R. *Utilization of health care services in patients with severe obstructive sleep apnea*. Sleep 1996;19:S111-6.

L'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA COME PATOLOGIA DI UNA FUNZIONE VITALE: CONSEGUENZE IN ACUTO E IN CRONICO

Marco Confalonieri, Luciano Gandola*, Raffaele Scala**

S.C. di Pneumologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Trieste; * U.O.C. di Pneumologia, Azienda Ospedaliera, Crema; ** U.O. di Pneumologia, Ospedale di Arezzo

Funzione respiratoria: finalità e definizione di insufficienza

La respirazione è una funzione vitale complessa che coinvolge più organi e apparati, e praticamente interessa tutte le cellule dell'organismo umano¹. Ha lo scopo di scambiare gas, e cioè assumere l'ossigeno (O_2), che è indispensabile per lo svolgimento del metabolismo energetico aerobio, ed eliminare l'anidride carbonica (CO_2), che del metabolismo aerobio rappresenta il principale prodotto di scarto insieme all'acqua (H_2O). L' O_2 proviene dall'aria ambiente e giunge con la ventilazione fino agli alveoli polmonari e poi passa nel sangue arterioso fino ad arrivare alle singole cellule, dove diffonde facilmente la membrana citoplasmatica. La CO_2 viceversa diffonde dalle singole cellule nel sangue capillare e venoso, e a livello polmonare passa nell'aria alveolare e quindi viene eliminata nell'ambiente. La funzione respiratoria può essere suddivisa in diverse fasi che contemporaneamente avvengono nelle due direzioni di trasporto dei gas: ventilazione, diffusione alveolo-capillare, fase cardiocircolatoria (ed emoglobinica), fase cellulare (mitocondri) (Figg. 1-2). Pertanto è chiaro come la respirazione coinvolga non solo il polmone e le vie aeree, ma il sistema nervoso centrale e periferico, i muscoli, il cuore e il sistema circolatorio, i globuli rossi e l'emoglobina, ed infine

le singole cellule che hanno nei mitocondri i loro organuli respiratori. Qualsiasi patologia a livello delle varie fasi della respirazione può rendere insufficiente la funzione respiratoria. Ad esempio, sia pure con lo sviluppo di meccanismi compensatori differenti, la disfunzione mitocondriale impedendo l'utilizzo di O_2 può avere conseguenze simili sulla produzione di energia aerobica all'insufficienza ventricolare sinistra con una ridotta frazione di eiezione, all'anemizzazione grave

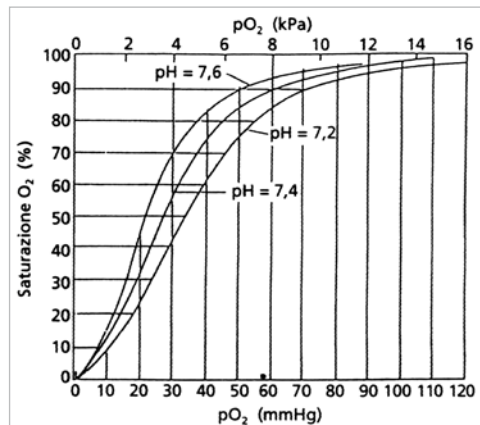


Figura 1. Curva di dissociazione dell'ossioglobina. Il valore di 60 mmHg della PaO_2 è stato scelto perché è il punto critico sotto il quale la curva diventa più ripida e piccoli cambiamenti di PaO_2 sono associati a grandi variazioni nella saturazione dell'Hb.

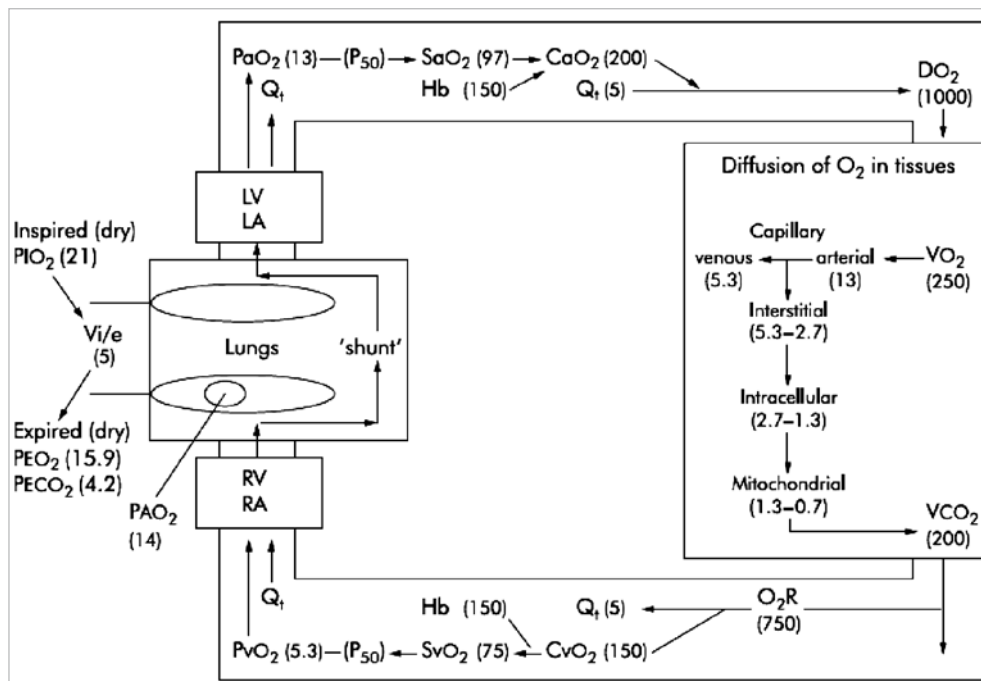


Figura 2. Trasporto di O₂ dall'aria atmosferica ai mitocondri (da Leach et al., 2002⁹, mod.).

I valori in parentesi sono quelli di un individuo normale di 75 kg che respira aria ambiente a livello del mare (FIO₂ 0.21). Le pressioni parziali di O₂ e CO₂ (PO₂, PCO₂) sono espresse in kPa; la saturazione in %; i contenuti (CaO₂, CvO₂) in ml/l; Hb in g/l; i flussi di sangue e gas (Q_t, Vi/e) in l/min.

P50: PO₂ che corrisponde sulla curva di dissociazione dell'ossiemoglobina al 50% dell'emoglobina saturata con O₂ (normalmente 3.5 kPa). DO₂: trasporto di ossigeno o oxygen delivery; VO₂: consumo di ossigeno, VCO₂: produzione di anidride carbonica; PIO₂, PEO₂: PO₂ inspirata o espirata mista; PECO₂: PCO₂ espirata mista; PAO₂: PO₂ alveolare

e alla compromissione degli scambi gassosi polmonari in corso di una pneumopatia interstiziale diffusa fibrosante. La sufficienza o meno della respirazione è un concetto che va posto in relazione alle esigenze metaboliche ed energetiche dell'organismo che possono mutare secondo vari elementi come l'età, lo stato generale, l'esercizio fisico. Un ruolo importante è giocato anche dalla velocità in cui si sviluppano in fase acuta le variazioni fisiopatologiche dovute alle diverse patologie respiratorie. Infatti, più rapidamente avviene la mancanza di O₂ a livello cellulare e peggiori possono esserne le conseguenze. Bisognerebbe poter misurare la respirazione/scambio dei gas a livello cellulare per poter meglio definire la sufficienza o l'insufficienza

za della funzione. Non avendo nella pratica clinica strumenti ordinari di determinazione dell'efficienza della respirazione a livello cellulare, l'adeguatezza della funzione respiratoria si esplora routinariamente con la determinazione delle pressioni parziali di O₂ e CO₂ nel sangue arterioso tramite cui si definisce per convenzione la sufficienza o la insufficienza della funzione respiratoria. In realtà, pur potendo misurare le varie componenti che contribuiscono alla respirazione (ventilazione, output dei centri del respiro, conduzione nervosa, etc.), si adotta il criterio emogasanalitico per definire la sufficienza o meno della respirazione in quanto la misura della pressione parziale dei gas respiratori e/o della saturazione ossiemoglobinica a li-

vello del sangue arterioso riproducono nel modo più completo possibile la funzione respiratoria per lo meno per quanto riguarda la fase polmonare (ventilazione e diffusione). Tuttavia, per una comprensione della situazione fisiopatologica, il clinico non dovrebbe mai trascurare l'esplorazione anche delle altre fasi del processo respiratorio, in particolare gli aspetti cardiovascolari ed ematologici. La scelta del valore di 90% di saturazione della emoglobina con l' O_2 (e della PaO_2 di 60 mmHg) è una convenzione dovuta alla conformazione propria della curva di dissociazione dell'ossiemoglobina (Fig. 3). Infatti la saturazione ossiemoglobinica del sangue arterioso è caratteristicamente stabile fino a valori attorno al 90%, che corrisponde a 60 mmHg di PaO_2 , poi decresce bruscamente al di sotto di tale valore in virtù della conformazione stechiometrica della molecola della emoglobina. Al di sotto del 90% di SaO_2 la curva di desaturazione della emoglobina con l' O_2 non ha più andamento lineare e prevedibile e quindi non è più garantita una sufficiente ossigenazione periferica. La PaO_2 nel soggetto normale diminuisce con l'età² e la curva di dissociazione dell'Hb O_2 si modifica in diverse condizioni, come l'ipertermia e l'acidosi. Dal punto di vista clinico vi è la necessità di stabilire valori di riferimento che non vanno presi però come valori soglia assoluti, ma vanno valutati criticamente nel singolo individuo. Pertanto si definisce la insufficienza respiratoria come una sindrome nella quale il valore di PaO_2 è inferiore a 60 mmHg durante respirazione di aria ambiente a livello del mare. Anche la CO_2 ha un valore arbitrario di riferimento per definire la condizione di insufficienza ed è quando la $PaCO_2$ è superiore a 45 mmHg. Tale valore è tratto dalla curva della ventilazione alveolare in rapporto alla $PaCO_2$ che cambia nettamente pendenza in corrispondenza di valori di $PaCO_2$ tra 45 e 50 mmHg. Per questo motivo quelle condizioni di insufficienza respiratoria caratterizzate da incremento della $PaCO_2$

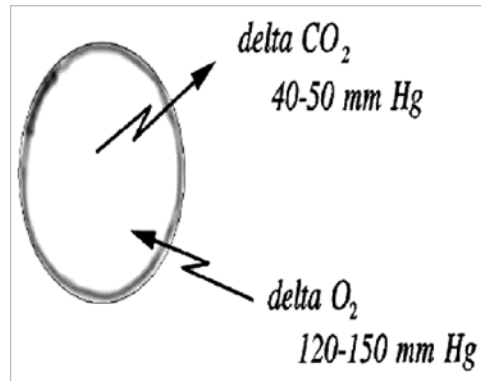


Figura 3. Gradienti di diffusione dei gas respiratori tra ambiente estero e mitocondri.

si possono definire anche insufficienza ventilatoria che sarà acuta o cronica in base al valore del pH arterioso (se acidosi saremo di fronte ad insufficienza ventilatoria acuta, se pH normale insufficienza ventilatoria cronica).

Classificazione della insufficienza respiratoria

L'insufficienza respiratoria può essere distinta dal punto di vista clinico in acuta o cronica, oltre che a latente o manifesta a seconda della modalità di comparsa e della sua evidenziazione in condizioni di riposo o sotto sforzo.

Mentre l'insufficienza respiratoria acuta è caratterizzata da una variazione rapida dei gas ematici e dell'equilibrio acido-base potenzialmente pericolosa per la vita del paziente, la insufficienza respiratoria cronica può avere un aspetto clinico meno drammatico e non sempre facilmente evidente nei segni e sintomi, anche per i meccanismi compensatori che si sono instaurati col tempo.

L'insufficienza respiratoria può essere classificata come ipossiémica (tipo 1) o ipercapnica (tipo 2). L'insufficienza respiratoria ipossiémica è caratterizzata da una PaO_2 inferiore a 60 mmHg con $PaCO_2$ normale o

diminuita. Questa è la forma più comune di insufficienza respiratoria e può essere associata con tutte le patologie acute polmonari che generalmente portano ad aumento del contenuto fluido o collasso negli spazi aerei e negli alveoli. Alcuni esempi di insufficienza respiratoria acuta di tipo 1 (detta anche insufficienza polmonare o dello scambio dei gas) sono l'edema polmonare cardiogeno, l'edema polmonare non cardiogeno (es. ARDS) e il danno polmonare acuto (ALI), le polmoniti infettive o non, l'emorragia polmonare (alveolare). L'insufficienza respiratoria ipercapnica (tipo 2) è caratterizzata da una PaCO_2 superiore a 45 mmHg (insufficienza ventilatoria o della pompa respiratoria). L'ipossiemia è comunemente associata all'ipercapnia nei pazienti con insufficienza respiratoria di tipo 2. Il pH arterioso dipende dal livello dei bicarbonati che a loro volta dipendono dalla velocità di incremento della PaCO_2 . Le cause più comuni di ipoventilazione alveolare e quindi di ipercapnia comprendono le patologie ostruttive delle vie aeree (es. BPCO e asma grave), malattie neuromuscolari, overdose di farmaci (es. sedativi), anomalie della gabbia toracica (es. cifoscoliosi).

Distinzione tra insufficienza respiratoria acuta e cronica

L'insufficienza respiratoria acuta ipercapnica, definita anche insufficienza ventilatoria acuta, si sviluppa nell'arco di minuti o ore e pertanto il pH arterioso diventa acidotico (inferiore a 7,35-7,32) per la latenza del compenso renale (risparmio di bicarbonati) rispetto alla velocità di incremento degli H^+ ioni (derivanti dalla CO_2). Pertanto l'emogasanalisi arteriosa può da sola bastare per distinguere l'acuzie o la cronicità dell'ipercapnia e inquadrare il paziente: in alcuni casi si tratta di insufficienza respiratoria acuta su cronica, in altri un'acidosi metabolica può sovrapporsi. L'insufficienza respiratoria cronica di

tipo 2 si sviluppa nell'arco di diversi giorni o mesi permettendo così al rene di compensare con aumento della concentrazione dei bicarbonato. In questi casi il pH è normale o solo minimamente ridotto³. La distinzione tra insufficienza respiratoria ipossiêmica acuta e cronica a volte non può invece essere facilmente fatta con la sola emogasanalisi arteriosa, ma possono essere ricercati i markers della ipossiemia cronica come la policitemia secondaria o il cuore polmonare.

Insufficienza respiratoria latente

Esistono condizioni cliniche in cui pur non essendo soddisfatti i criteri emogasanalitici di insufficienza respiratoria nello stato di veglia e di riposo, si registra una alterazione degli scambi gassosi durante il sonno e durante l'esercizio fisico. In tal caso si parla di insufficienza respiratoria latente che è dovuta rispettivamente ad alterazioni respiratorie sonno-correlate (apnee ostruttive o centrali o miste; ipoventilazione sonno REM-correlata) e a ridotta riserva delle funzione respiratoria con discrepanza sotto sforzo tra richiesta e rifornimento di O_2 .

Basi fisiopatologiche dell'insufficienza respiratoria

L'insufficienza della funzione respiratoria in quanto funzione vitale può avere pericolose ripercussioni per la vita sia in fase acuta che in fase cronica (riduzione della speranza di vita). Le alterazioni dei gas ematici, in particolare l'ipossiemia, determinano effetti negativi (sofferenze – danni o insufficienze) a livello di tutti gli organi. I meccanismi fisiopatologici responsabili dell'ipossiemia normocapnica (insufficienza respiratoria tipo I) sono principalmente legati al mismatch ventilazione perfusione (V/Q) e allo shunt. L'ipossiemia da mismatch V/Q si ha per la prevalenza di aree a bassa ventilazione in

rapporto alla perfusione (unità a basso V/Q). Lo shunt può essere intracardiaco o intrapolmonare e causa un by-pass tra il sangue venoso misto (de-ossigenato) e gli alveoli ventilati con conseguente mescolanza venosa (*venous admixture*) (Fig. 4). Questi due meccanismi (mismatch V/Q e shunt) portano ad un aumento della differenza alveolo-arteriosa di O_2 ($A-a O_2$) che normalmente è inferiore a 15 mmHg. La differenza tra mismatch ventilato-perfusorio e shunt può essere fatta valutando la risposta all'inalazione di O_2 ad elevato flusso (FiO_2 100% o 50%). Nella maggioranza dei pazienti con insufficienza respiratoria di tipo 1 coesistono entrambi i meccanismi⁴. Componenti minori che contribuiscono al grado di ipossiemia sono: la ridotta pressione parziale di O_2 nel sangue venoso misto da aumentata estrazione periferica e l'alterata affinità dell'emoglobina per l' O_2 . Nella insufficienza respiratoria di tipo 2 o ipercapnica⁵ è fondamentale l'equazione della ventilazione che illustra matematicamente come ad una produzione metabolica costante di CO_2 , la $PaCO_2$ è determinata dal livello di ventilazione alveolare (VA)

e quindi dalla ventilazione di CO_2 (VCO_2) per una costante K (pari a 0,863): $VA = K \times (VCO_2)/PaCO_2$. Una riduzione della ventilazione alveolare può essere la conseguenza di una riduzione della ventilazione minuto (che corrisponde al prodotto tra volume corrente e frequenza respiratoria) ovvero ad un aumento della ventilazione inefficace o di spazio morto. Una riduzione della ventilazione minuto (VE) si osserva principalmente nelle malattie neuromuscolari e nella depressione dei centri del respiro a livello bulbare. Nella insufficienza respiratoria ipercapnica "pura" l'ipossiemia è facilmente corretta con minima supplementazione di O_2 (bassi flussi o bassa FiO_2 %).

Capacità ventilatoria e domanda ventilatoria

La capacità ventilatoria è la massima ventilazione spontanea che può essere mantenuta senza andare incontro a fatica muscolare ventilatoria. La domanda ventilatoria è la ventilazione minuto richiesta per mantenere

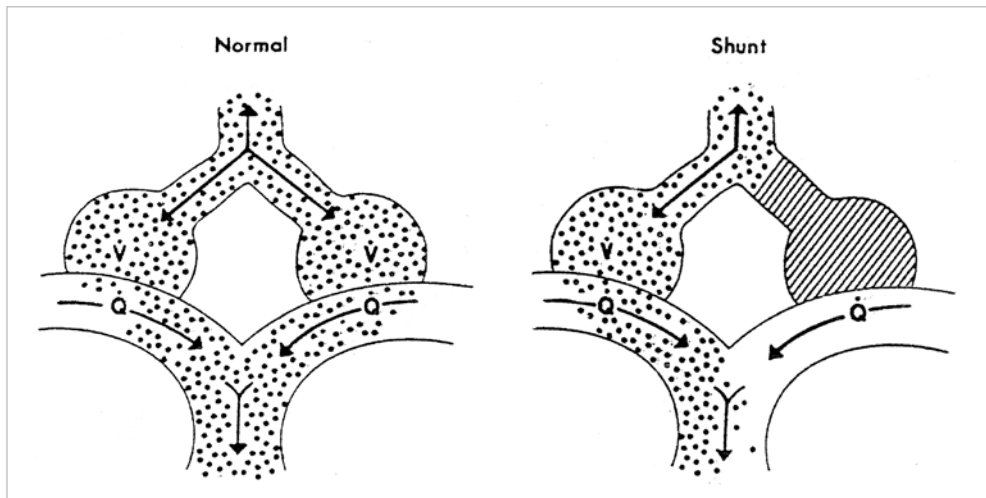


Figura 4. Effetto shunt: una certa quota di sangue raggiunge il circolo arterioso dopo aver attraversato regioni alveolari non ventilate.

stabile la PaCO_2 . Normalmente la capacità ventilatoria è notevolmente superiore alla domanda. L'insufficienza respiratoria può essere il risultato sia di una riduzione della capacità ventilatoria sia ad un aumento della domanda (o entrambe). La capacità ventilatoria può esser ridotta da un processo patologico che interessa le componenti funzionali del sistema respiratorio e i suoi meccanismi di controllo. L'incremento della domanda ventilatoria è stimolata da un aumento del lavoro respiratorio.

Come si sviluppa l'insufficienza respiratoria acuta: meccanismi fisiopatologici

Come già anticipato, ogni atto respiratorio coinvolge essenzialmente quattro fasi a loro volta raggruppabili in tre processi: 1) trasporto dell'ossigeno attraverso le vie aeree e gli alveoli, dall'aria al sangue capillare polmonare, 2) trasporto dell' O_2 ai tessuti, e 3) rimozione dell'anidride carbonica dal sangue fino agli alveoli polmonari e da qui all'esterno. L'insufficienza respiratoria può insorgere per il malfunzionamento di uno qualsiasi o di questi processi o l'insieme di più di uno.

Scambio dei gas

L'unità alveolo-capillare a livello polmonare è l'elemento centrale dello scambio gassoso che coinvolge O_2 e CO_2 . Nel sangue l' O_2 si lega in modo reversibile all'emoglobina. Ciascuna molecola di Hb contiene 4 siti di combinazione con l' O_2 , 1 g di Hb così si combina con un massimo di 1,36 mL di ossigeno. La quantità di O_2 combinato con l'Hb dipende dai livelli di PaO_2 . Questa relazione, espressa dalla curva di dissociazione della ossiemoglobina non è lineare, ma ha una forma sigmoide con un primo punto di flessione

a circa 50 mmHg seguito da una porzione ripida e una orizzontalizzazione della curva oltre i 60 mmHg (Fig. 4). La CO_2 è trasportata in 3 forme: 1) in soluzione semplice, 2) come bicarbonato, e 3) combinata con proteine dell'Hb come composto carbaminico. Nel polmone normale la distribuzione della ventilazione e della perfusione non è omogenea e pertanto le unità alveolo-capillari non sono perfettamente accoppiate l'una all'altra così che vi è sempre una differenza tra alveoli e sangue arterioso di O_2 e meno evidente di CO_2 . Infatti, mentre vi sono alveoli più ventilati che perfusi (es. agli apici), in altre zone polmonari (basi) gli alveoli risultano più perfusi rispetto alla loro ventilazione. Gli alveoli ottimamente ventilati e non perfusi sono dette unità ad elevato rapporto V/Q e producono "effetto spazio morto" con aumento della differenza arterio-alveolare di CO_2 , mentre gli alveoli ottimamente perfusi e non adeguatamente ventilati sono dette unità a basso rapporto V/Q e producono "effetto *shunt*" con aumento della differenza alveolo-arteriosa di O_2 .

Ventilazione alveolare

In condizioni di *steady state* la quota di CO_2 prodotta dal metabolismo aerobico nei tessuti è costante ed equivale alla quota di anidride carbonica eliminate dai polmoni. Questa relazione è espressa dalla equazione $\text{PaCO}_2 = \text{VCO}_2 \times 0.863/\text{VA}$, e testimonia se la ventilazione alveolare (VA) è adeguata o meno alle necessità metaboliche dell'organismo. L'efficienza dello scambio gassoso nei polmoni può essere valutata misurando la differenza alveolo-arteriosa di O_2 che è calcolata dalla seguente equazione: $\text{PaO}_2 = \text{FiO}_2 \times (\text{PB} - \text{PH}_2\text{O}) - \text{PaCO}_2/\text{R}$. In base a questa equazione la PaO_2 dipende dalla frazione inspiratoria percentuale di O_2 nella miscela gassosa inspirata (FIO_2), dalla pressione barometrica (PB), dalla pressione parziale di vapor acqua a 37 °C (PH_2O), dalla pressione parziale di CO_2 alveolare (PaCO_2 che si assume uguale alla

PaCO_2), e dal rapporto respiratorio (R) che dipende dal consumo di O_2 e dalla produzione di CO_2 (VCO_2/VO_2). A riposo, il rapporto VCO_2/VO_2 è circa 0.8. Dato che i polmoni normali hanno un certo grado di mismatch ventilato-perfusorio e una piccola quota di shunt, la PO_2 alveolare è leggermente superiore a quella arteriosa. Comunque un aumento della differenza alveolo-arteriosa di O_2 superiore a 15 mmHg indica sempre una patologia polmonare come causa della ipossiemia.

Cause fisiopatologiche di insufficienza respiratoria acuta

L'ipoventilazione alveolare, il mismatch ventilato-perfusorio (alterata distribuzione del rapporto V/Q), e lo shunt sono le più comuni cause di insufficienza respiratoria acuta ⁶. L'ipoventilazione è causata da ridotto output dei centri del respiro da depressione del sistema nervoso centrale per farmaci o accidenti cerebrovascolari ovvero è causata da malattie neuromuscolari che coinvolgono i

muscoli respiratori (Fig. 5). In questo caso si ha ipercapnia e ipossiemia. La relazione tra PaCO_2 e la ventilazione alveolare è di tipo iperbolico: non appena la ventilazione si riduce al di sotto di 4-6 L/min, la PaCO_2 aumenta drasticamente. L'ipoventilazione può essere differenziata da altre cause di insufficienza respiratoria dalla presenza di un normale gradiente A-a O_2 . Il mismatch V/Q è la più comune causa di ipossiemia. Le unità V/Q possono variare molto da rapporti bassi a rapporti elevati in presenza di un processo patologico. Le unità a basso V/Q contribuiscono all'ipossiemia e all'ipercapnia in contrasto con le unità ad elevato V/Q che producono ventilazione di spazio morto ma non alterano lo scambio gassoso, tranne i casi in cui l'aumento di V/Q è abbastanza grave. La riduzione del rapporto V/Q può avvenire per una riduzione della ventilazione sia secondaria ad una patologia delle vie aeree che a pneumopatia infiltrativa diffusa ovvero per un'iperperfusione in presenza di una normale ventilazione. L'iperperfusione può insorgere in caso di embolia polmonare, per iperafflus-

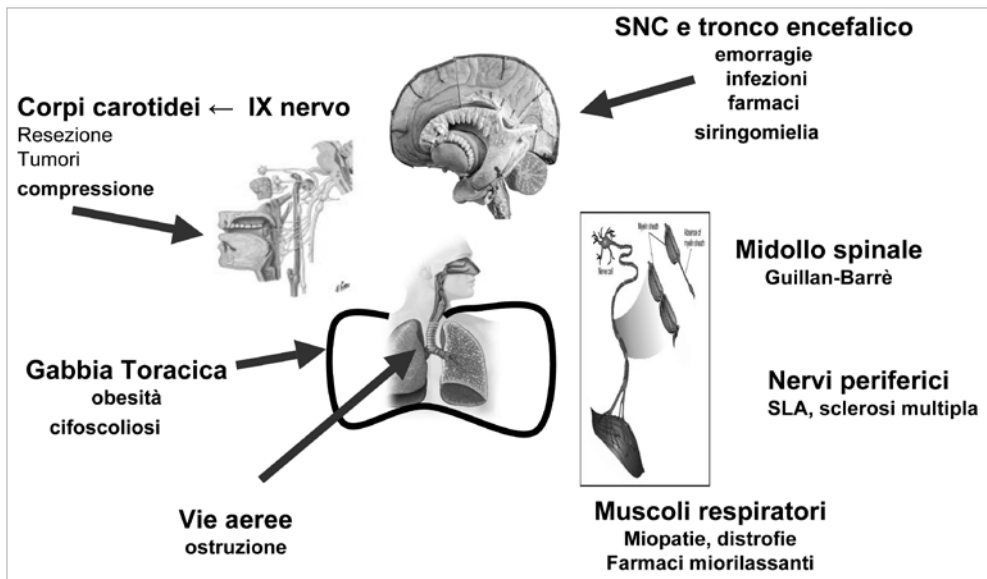


Figura 5. Alcune cause potenziali di insufficienza respiratoria di tipo 2.

so di sangue deviato dalle regioni polmonari con ostruzione del flusso sanguigno alle altre unità normalmente ventilate. La somministrazione di O₂ al 100% corregge l'ipossiemia da alterato mismatch ventilato-perfusivo per prevalenza di unità a basso V/Q ma non lo shunt vero e proprio. Con il meccanismo di *shunt* il sangue deossigenato (sangue venoso misto) bypassa gli alveoli ventilati e si mescola con il sangue ossigenato che ha perfuso gli alveoli ventilati: in questo modo si ha una riduzione del contenuto arterioso di O₂. Lo shunt è calcolato dalla seguente equazione: $QS/QT = (CCO_2 - CaO_2)/(CCO_2 - CVO_2)$, dove QS/QT è la frazione di shunt, CCO₂ è il contenuto capillare di O₂ che è calcolato dalla PO₂ alveolare ideale (in assenza cioè di alterazione del V/Q), CaO₂ è il contenuto arterioso di O₂ che è derivato dalla PaO₂ a partire dalla curva di dissociazione dell'HbO₂, CVO₂ è il contenuto di O₂ venoso misto che è stimato oppure misurato con il cateterismo arterioso polmonare. Lo shunt anatomico esiste nei polmoni normali per la circolazione bronchiale e tebesiana e corrisponde al 2.3% della gittata cardiaca. Lo shunt "funzionale" può essere causa di ipossiemia in corso di polmonite, atelettasia, ed edema polmonare grave di origine cardiaca o non cardiaca. Dato che l'ipossiemia aumenta la ventilazione minuto tramite lo stimolo ai chemorecettori, i livelli di PaCO₂ non aumentano generalmente, tranne che per valori shunt particolarmente elevati (> 60%)⁷.

Clinica dell'insufficienza respiratoria

La diagnosi di insufficienza respiratoria acuta o cronica si basa inizialmente sul sospetto clinico e poi viene confermata dall'emogasanalisi arteriosa. La valutazione della causa dell'insufficienza respiratoria va fatta il più precocemente possibile, e nel caso di una forma acuta va iniziato contempora-

neamente anche il trattamento respiratorio. La causa di una insufficienza respiratoria è spesso evidente dopo una corretta anamnesi ed un attento esame obiettivo. L'insufficienza respiratoria si ripercuote fatalmente su tutti gli organi ed apparati per la comune compromissione dell'ultimo anello della respirazione stessa, la respirazione cellulare, e per l'automatico sviluppo di meccanismi di compenso che variano in funzione del tipo, della gravità e della rapidità di insorgenza. Ne deriva che le manifestazioni cliniche dell'insufficienza respiratoria si possono esprimere, oltre che con segni e sintomi tipicamente "respiratori" anche con manifestazioni riferite ad altri apparati o sistemi⁸. I segni e i sintomi dell'insufficienza respiratoria possono frequentemente riflettere la patologia sottostante. La dispnea non è sempre correlata con il grado di ipossiemia, ma può esser accentuata dall'aumento del lavoro respiratorio, da stimoli chimici (ipossiemia e ipercapnia) o meccanici del sistema respiratorio. La colorazione bluastra di cute e mucose (cianosi) indica ipossigenazione e tipicamente è presente quando la concentrazione di Hb deossigenata nei capillari o nei tessuti è almeno 5 g/dL (attenzione a false negatività in caso di gravi anemie)⁹. Le conseguenze dell'insufficienza respiratoria si manifestano clinicamente anche su organi e apparati extra-respiratori sia per un danno della "respirazione cellulare" sia per lo sviluppo di meccanismi compensatori dipendentemente dal tipo (1 o 2), dall'insorgenza (acuta o cronica) e dalla severità della sindrome, oltre che dalla coesistenza di comorbidità pre-esistenti e dalla strategia terapeutica. L'insufficienza respiratoria ipossiémica pura grave (es. ARDS) può determinare una sindrome da disfunzione multi-organo (MODS) automaticamente spesso da meccanismi immunitari ancora poco conosciuti¹⁰. Le alterazioni del sensorio ed asterixis possono essere segni di una insufficienza ventilatoria acuta

(acidosi respiratoria scompensata) che si inquadrano nella sindrome dell'encefalopatia ipercapnica, il cui meccanismo patogenetico dominante è il grado di acidosi liquorale. Inoltre, manifestazioni neurologiche, quali il mioclono e le crisi convulsive, possono essere presenti nelle gravi ipossiemie. Le complicanze cardiovascolari sono frequenti nell'insufficienza respiratoria (tachicardia, vari tipi di aritmia, sindrome coronarica acuta, scompenso cardiaco) a causa degli effetti negativi dell'ipossiemia e dell'acidosi sull'inotropismo, batmotropismo, dromotropismo e sul rapporto trasporto/domanda di O₂ ai miociti. L'ipertensione polmonare è frequentemente presente nell'insufficienza respiratoria cronica come conseguenza di multipli meccanismi patogenetici (vasoconstrizione ipossica per ottimizzare il rapporto V/Q nelle aree ipoventilate e normoperfuse, distruzione del letto vascolare polmonare, micro-trombosi autoctona, ridotta produzione endogena di NO, policitemia etc.). La policitemia è una complicanza dell'ipossiemia cronica (meccanismo di compenso secondario). Il coinvolgimento della funzione renale si manifesta con segni di ritenzione idrosalina su base multifattoriale: ipercapnia, ipossiemia, ipoperfusione. Sintomi e segni di disfunzione muscolare periferica sono tipici dell'insufficienza respiratoria cronica legati al circolo vizioso ipossiemia-decondizionamento.

Bibliografia

- 1 Hughes JHB. *Pulmonary gas exchange*. Eur Respir Mon 2005;31:106-26.
- 2 Cerveri I, Zoia MC, Spagnolatti L, et al. *Reference values of arterial oxygen tension in the middle-aged and elderly*. Am J Resp Crit Care Med 1995;152:934-41.
- 3 O'Donnell DE, Parker CM. *COPD exacerbations. 3: Pathophysiology*. Thorax 2006;61:354-61.
- 4 Terragni PP, Rosboch GL, Lisi A, et al. *How respiratory system mechanics may help in minimising ventilator-induced lung injury in ARDS patients*. Eur Respir J Suppl 2003;42:15s-21s.
- 5 Weinberger SE, Schwartzstein RM, Weiss JW. *Hypercapnia*. N Engl J Med 1989;321:1223-31.
- 6 West JB. *Pulmonary pathophysiology: the essentials*. New York, NY: Lippincott, Williams & Wilkins 1998.
- 7 Andrews P, Azoulay E, Antonelli M, et al. *Year in review in intensive care medicine. 2005. I. Acute respiratory failure and acute lung injury, ventilation, hemodynamics, education, renal failure*. Intensive Care Med 2006;32:207-16.
- 8 Spearman CB, Egan DF, Egan J. *Fundamentals of respiratory therapy. 4th Ed*. St Louis, Mo: Mosby 1982.
- 9 Leach RM, Treacher DF. *The pulmonary physician in critical care c 2: Oxygen delivery and consumption in the critically ill*. Thorax 2002;57:170-7.
- 10 Ware LB, Matthay MA. *The acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med 2000;342:1334-49.

PERCORSO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON INSUFFICIENZA RESPIRATORIA NELL'OSPEDALE PER ACUTI

Massimo Gorini*, Raffaele Scala**, Claudio De Michelis***, Alfredo Potena****, Antonio Corrado*

* UTIP e Fisiopatologia Toracica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze;

** U.O. di Pneumologia, Ospedale di Arezzo; *** U.O. di Pneumologia, Ospedale di Imperia;

**** U.O. di Fisiopatologia Respiratoria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Arcispedale "S. Anna", Ferrara

La necessità di un percorso

La BPCO è una delle più frequenti cause di ricovero negli ospedali per acuti. In Italia, da un'indagine dell'Istituto Superiore di Sanità, nel 1998 la BPCO è stata responsabile di circa la metà dei decessi per patologie respiratorie e in termini di morbosità ha colpito l'11% della popolazione con tassi di prevalenza più elevati nei soggetti con età maggiore di 64 anni. Nel 1999 per questa causa sono stati registrati 130.000 ricoveri in ospedale: con circa 1.330.000 giorni di degenza: è in assoluto la prima causa di ricovero in ambiente pneumologico e internistico¹. Si calcola che nel 2000 siano morti per BPCO 25.000 pazienti in Italia. Nel 1990 costituiva la 12° malattia per impatto sociale (si stima che possa passare al 5° posto entro il 2020) e che diverrà la terza causa di morte².

Nel Regno Unito la BPCO rappresenta il 10% di tutti i ricoveri medici con un numero di 90.000 ammissioni per anno³. Sempre nel Regno Unito il numero di ricoveri è aumentato del 50% nell'ultima decade e attualmente circa un milione di letti al giorno per anno sono occupati da questa tipologia di pazienti³. I ricoveri ospedalieri sono gravati da un alto tasso di mortalità e da degenze prolungate, anche se questi fattori sono abbastanza variabili tra gli ospe-

dali del Regno Unito. Da qui l'esigenza da parte della *British Thoracic Society* e della *Royal College of Physicians Clinical Effectiveness Evaluation Unit* (CEEu) di condurre un audit al fine di verificare l'esistenza di una possibile relazione tra risorse disponibili per la cura dei pazienti con BPCO e organizzazione delle cure stesse con gli *outcome* di mortalità, giornate di degenza e riammissioni per ricadute³. Duecentotrentaquattro ospedali per acuti sono stati coinvolti su tutto il territorio nazionale con l'arruolamento per ogni centro di 40 pazienti con BPCO che venivano ricoverati per un episodio di riacutizzazione. I dati raccolti riguardanti 7.529 pazienti evidenziavano un tasso di mortalità intraospedaliero del 7,4%, e un tasso di mortalità a 90 giorni dopo la dimissione del 15,3%. Il tasso di riammissione per ricadute era del 31,4%. La degenza media dei pazienti dimessi risultava di 8,7 giorni (mediana 6 giorni). Ampia variazione veniva osservata per tutti gli *outcomes* tra gli ospedali. Un Odd Ratio più basso della mortalità sia intraospedaliera che a 90 giorni era associato ad uno staff medico di specialisti pneumologi. La degenza ospedaliera era ridotta nelle unità con più elevato numero di specialisti pneumologi e migliore qualità dell'organizzazione delle cure, una adozione di un piano di dimissione precoce, e la presenza di linee

guida locali per il trattamento di questa tipologia di pazienti.

L'insufficienza respiratoria è una condizione conseguente al deterioramento della funzione respiratoria, ad elevato rischio di morte, che richiede l'adozione di tecniche specialistiche di ventilazione meccanica, invasiva o non invasiva, di ossigenoterapia, di terapia farmacologica e di monitoraggio delle funzioni vitali da parte di team con specifica *expertise*.

La gestione integrata del paziente con insufficienza respiratoria acuta (IRA) e insufficienza respiratoria cronica riacutizzata (IRCR) in un ospedale per acuti vede coinvolti diversi attori con competenze specifiche e che operano in setting diversi (PS, Reparti Pneumologici di degenza ordinaria, Terapia Intensiva e Intermedia Respiratoria e Rianimazione). Da qui l'esigenza di istituire dei percorsi assistenziali specifici per i principali quadri di IRA che siano condivisi tra tutti gli attori che sono chiamati in causa nella gestione di questa patologia tenendo presente che un appropriato percorso garantisce il paziente per quanto concerne l'appropriatezza e l'efficacia del trattamento in regime di sicurezza e dall'altro permette di ottimizzare le risorse disponibili.

Il percorso può variare secondo il modello organizzativo dell'ospedale:

- ospedale ad alta specializzazione con presenza di Terapia Intensiva Respiratoria (UTIR);
- ospedali provinciali con reparto di Pneumologia e letti dedicati di monitoraggio o sub-intensiva respiratoria;
- ospedali privi di reparto specialistico pneumologico con letti ma con presenza di specialisti pneumologi.

Mentre per alcuni quadri di Insufficienza respiratoria (IRA secondario ad edema polmonare cardiogeno acuto), l'istituzione di un appropriato trattamento farmacologico unitamente a un supporto meccanico quale

la CPAP risulta generalmente in un rapido miglioramento clinico e il consolidamento del risultato ottenuto può essere demandato ad un setting di degenza ordinaria, altri quadri di IRA in pazienti con patologia respiratoria cronica risultano di una maggior complessità. Per questi pazienti, laddove risulti necessario oltre la terapia farmacologica l'istituzione di un supporto ventilatorio, dopo la fase precoce di trattamento in Pronto Soccorso (PS) risulta necessario continuare il trattamento ventilatorio intrapreso in un setting con adeguata *expertise*, capacità di monitoraggio e assistenza adeguata, quali la Terapia Intensiva Respiratoria o letti dedicati di monitoraggio o sub-intensiva respiratoria in reparti di Pneumologia.

Le caratteristiche, in termini di dotazione strumentale, di personale medico e infermieristico e di competenze specifiche, della UTIR della unità di subintensiva respiratoria e della unità di monitoraggio sono state recentemente definite dalla task force della *European Respiratory Society* (Tab. I).

Unità di monitoraggio

Dovrebbe articolarsi su un modello di 4-6 posti letto nell'ambito della U.O. di pneumologia di un ospedale per acuti nel quale è obbligatoria la presenza di una Terapia Intensiva Generale per il trattamento dei pazienti che necessitano di ventilazione o monitoraggio invasivo. L'unità di monitoraggio potrebbe fungere da Unità di *step-up* per il trattamento con ventilazione meccanica non invasiva di pazienti con insufficienza respiratoria cronica riacutizzata di grado lieve moderato (Fig. 1), e da Unità di *step-down* per i pazienti dimessi dalla terapia intensiva generale, dalla terapia intensiva respiratoria o dalla unità di terapia intermedia respiratoria (a seconda del livello organizzativo dell'Ospedale per la specifica funzione) che necessitano di un ulteriore periodo di monitoraggio non invasivo.

Tabella I. Definizione dei livelli di cura.

	Unità di Terapia Intensiva Respiratoria	Unità di Terapia Intensiva Intermedia Respiratoria	Unità di Monitoraggio Respiratorio
<i>Criteria maggiori</i>			
Rapporto infermiere/paziente per turno lavorativo	> 1:3	1:3 o 1:4	1:5 o 1:6
Ogni letto provvisto di	Monitor polifunzionali* Ventilatori da Terapia Intensiva	Monitor polifunzionali* Ventilatori meccanici (per VM non invasiva, con disponibilità di ventilatori da terapia intensiva)	Monitor Polifunzionali* Ventilatori meccanici (per VM non invasiva)
Trattamento	Insufficienza respiratoria mono-organo o insufficienza di più organi	Insufficienza respiratoria (insufficienza mono-organo)	Insufficienza respiratoria (insufficienza mono-organo)
Medico di guardia	24 ore/24 ore	Disponibile immediatamente	Su chiamata (all'interno dell'ospedale)
Ventilazione meccanica	Invasiva, non invasiva se necessario	Non invasiva, invasiva se necessario	Non invasiva se necessaria
Personale medico	La responsabilità deve essere affidata ad 1 pneumologo esperto in ventilazione meccanica		
<i>Criteria minori</i>			
Broncoscopia	All'interno dell'unità	All'interno dell'unità	All'interno o all'esterno dell'unità
Strumentazione per Emogasanalisi (ABGA)	All'interno dell'unità	All'interno dell'unità	All'interno o all'esterno dell'unità

* (ossimetria, ECG, PA non invasiva, frequenza respiratoria); tutti i criteri maggiori e almeno 1 dei criteri minori devono essere soddisfatti per poter includere una Unità in un livello

Unità di Terapia Intermedia Respiratoria

Dovrebbe articolarsi su un modello di 4-8 posti letto nell'ambito del Dipartimento Toracico o Cardiotoracico o di Pneumologia (o annessa ad una Divisione Pneumologica) o funzionalmente inserita come Terapia Intensiva d'Organo nel Dipartimento di Emergenza-Urgenza. Questa Unità dovrebbe essere caratterizzata da un più alto grado di autonomia rispetto all'Unità di monitoraggio a causa del più alto livello di cure, di dotazione strumentale e di esperienza dello staff medico nella gestione delle vie aeree.

Di conseguenza dovrebbero essere ammessi a questa unità pazienti con insufficienza respiratoria cronica riacutizzata di qualsiasi grado di gravità ad eccezione dei pazienti già intubati. Inoltre potrebbero essere ammessi in questa unità pazienti respiratori critici con difficoltà di svezamento dalla ventilazione meccanica. Questa funzione permetterebbe di liberare posti letto di rianimazione per un uso più appropriato degli stessi.

Il numero di posti letto ottimale è di: a) 4-6 letti per ospedale con più di 500 letti; b) 8 letti per ospedale con più di 1.000 letti, op-

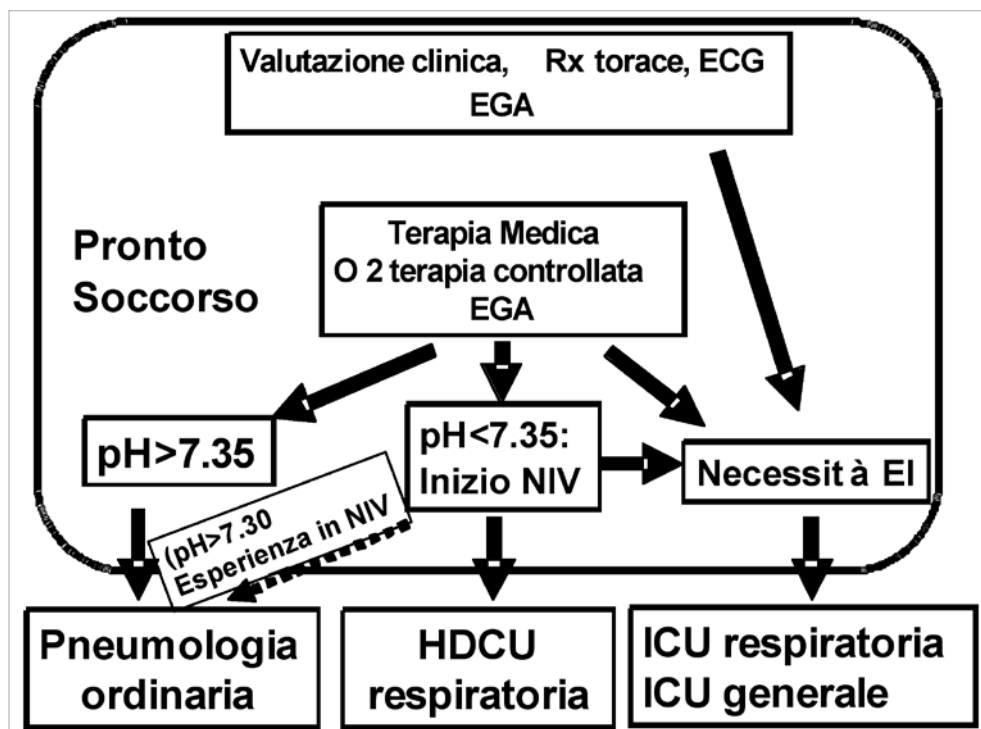


Figura 1. Percorso assistenziale del paziente con BPCO e insufficienza respiratoria cronica riacutizzata in Ospedale per acuti dotato di Terapia Intensiva Respiratoria.

pure di 1-2 letti per 100.000 abitanti, es. 4-8 letti per provincia salvo ovviamente diversa organizzazione legata a situazioni locali.

Unità di Terapia Intensiva Respiratoria

Dovrebbe essere una unità autonoma articolata su di un modello di 4-8 posti letto nell'ambito del Dipartimento Toracico o Cardioracico o di Pneumologia o funzionalmente inserita come Terapia Intensiva d'Organo nel Dipartimento di Emergenza-Urgenza. Questa Unità corrisponde parzialmente in termini di criteri di ammissione, di dotazione strumentale, e di personale al modello della Terapia Intensiva Generale (Tab. I). Questa unità deve essere in grado di trattare l'insufficienza respiratoria di qualsiasi livello di gravità con ventilazione meccanica invasiva e non invasiva. Questa

Unità inoltre dovrebbe essere in grado di trattare la contemporanea insufficienza di altri organi che non richieda l'utilizzo di tecniche strumentali quali ad esempio emofiltrazione, emodialisi o contropulsazione aortica. Il numero di posti letto ottimale è di 4-8 letti per area vasta salvo ovviamente diversa organizzazione legata a situazioni locali.

Ospedale ad alta specializzazione con presenza di Terapia Intensiva Respiratoria

In questi Ospedali il percorso assistenziale vede coinvolti il Pronto Soccorso, l'Unità di Terapia Intensiva Respiratoria (UTIR), la Rianimazione generale e il Reparto Pneumologico di degenza ordinaria nel cui ambito è

presente una Unità di monitoraggio in grado di accogliere pazienti affetti da insufficienza respiratoria di gravità intermedia quali:

- 1) pazienti trasferiti dall'UTIR, ancora necessitanti di ventilazione meccanica non invasiva, ma con un sufficiente grado di stabilizzazione clinica in modo da poter essere gestiti in un setting con un minore carico assistenziale;
- 2) pazienti affetti da insufficienza respiratoria cronica riacutizzata che necessitano di monitoraggio noninvasivo e intenso e trattamento farmacologico;
- 3) pazienti con insufficienza respiratoria cronica riacutizzata con pH compreso tra 7,30 e 7,35 provenienti dal PS, nei quali la istituzione di una ventilazione non invasiva precoce può prevenire il ricovero in Terapia Intensiva;
- 4) pazienti affetti da insufficienza respiratoria cronica riacutizzata già in trattamento domiciliare con ventilazione meccanica non invasiva (pH compreso tra 7,30 e 7,35);
- 5) pazienti già sottoposti ad intervento di chirurgia toracica in fase post-operatoria, che non necessitano di supporto ventilatorio ma di monitoraggio noninvasivo e intenso trattamento farmacologico.

Percorsi assistenziali per le principali cause di insufficienza respiratoria acuta o cronica riacutizzata

1) Insufficienza respiratoria cronica riacutizzata in esacerbazione acuta di BPCO

Evidenze scientifiche a supporto dell'uso della NIV

Studi fisiologici⁴⁻⁶ hanno dimostrato che la ventilazione noninvasiva (NIV), sia a pressione positiva che negativa, è in grado di migliorare gli scambi gassosi e di ridurre il

carico di lavoro per i muscoli respiratori nei pazienti con esacerbazione di BPCO e acidosi respiratoria acuta.

Numerosi studi, tra cui diversi trials prospettici, controllati e randomizzati⁷⁻¹² hanno evidenziato che la NIV aggiunta alla terapia farmacologica e alla somministrazione di O₂ è in grado di prevenire la necessità di intubazione endotracheale, di ridurre la mortalità e, (in alcuni studi) la degenza ospedaliera nei pazienti con esacerbazione di BPCO ed acidosi respiratoria di grado moderato (valori medi di pH compresi tra 7,25 e 7,35).

Una recente metanalisi¹³ ha confermato che l'applicazione della NIV, rispetto alla terapia farmacologica e O₂ terapia, è in grado di ridurre la necessità di intubazione endotracheale e la mortalità nei pazienti con esacerbazione acuta di BPCO ed acidosi respiratoria di grado moderato (valori medi di pH compresi tra 7,25 e 7,35).

Setting per l'applicazione della NIV

Uno studio prospettico randomizzato e controllato⁹ condotto in reparto pneumologico ha dimostrato che la NIV è in grado di ridurre la necessità di intubazione endotracheale e la mortalità in pazienti con BPCO e acidosi respiratoria moderata (pH compreso tra 7,30 e 7,35). Due studi pilota prospettici e controllati^{14 15} su casistica limitata di pazienti con esacerbazione di BPCO e acidosi respiratoria severa (pH medio 7,20) hanno suggerito che in ambiente intensivo (ICU respiratoria o generale) la NIV abbia effetti comparabili in termini di mortalità alla ventilazione meccanica invasiva.

Survey condotte a livello europeo ed italiano^{16 17}, e studi osservazionali di coorte^{18 19} hanno definito i livelli di assistenza nelle HDCU respiratorie e confermato i risultati dei trial controllati sulla efficacia della NIV anche in pazienti con esacerbazione di BPCO ed acidosi respiratoria non strettamente selezionati.

Linee guida all'applicazione della NIV

Le linee guida delle maggiori società scientifiche pneumologiche^{20 21} raccomandano:

- l'uso della NIV a pressione positiva in pazienti con esacerbazione acuta di BPCO quando (in assenza di controindicazioni), persiste acidosi respiratoria ($\text{pH} < 7,35$) nonostante l'ottimizzazione del trattamento farmacologico e O_2 terapia controllata;
- che la NIV debba essere applicata in un ambiente controllato (*Respiratory High Dependency Care Unit* o ICU) quando il pH è $< 7,30$ e in ICU con possibilità rapida di intubazione endotracheale quando il pH è $< 7,25$.

Timing dell'applicazione della NIV

Il tempo di applicazione della NIV necessario per ristabilire un quadro di compenso respiratorio varia dai 3 ai 6 giorni^{7-12 18}.

Controindicazioni alla NIV

LA NIV è controindicata nelle seguenti condizioni: arresto cardiaco o respiratorio, compromissione severa del sensorio ($\text{GCS} < 10$), emorragia grave del tratto gastrointestinale superiore, instabilità emodinamica severa o aritmie cardiache instabili, chirurgia facciale, traumi o deformità facciale, ostruzione delle vie aeree superiori, incapacità di cooperare o proteggere le vie aeree, tosse inefficace, rischio elevato di aspirazione²².

Percorso assistenziale*Pronto Soccorso:*

- diagnosi di BPCO riacutizzata;
- valutazione clinica, Rx torace, ECG, EGA;
- terapia medica;
- O_2 controllata (target: $\text{PaO}_2 = 65-70$ mm Hg o $\text{SaO}_2 = 92\%$);
- Ripetere EGA dopo 1 h:
se $\text{pH} > 7,35$ la NIV non è indicata e il paziente può essere trasferito in reparto di degenza ordinaria,
se $\text{pH} < 7,35$ la NIV è necessaria e il pa-

ziente deve essere immediatamente trasferito in:

- 1) UTIR in caso di $\text{pH} < 7,30$, o comunque indipendentemente dal valore di pH in caso di aritmie non controllate, instabilità emodinamica, agitazione psico-motoria o obnubilamento del sensorio,
- 2) reparto di Pneumologia in caso di pH tra 7,30 e 7,35 in assenza di comorbilità significative (Fig. 1). Nel caso non siano immediatamente disponibili posti letto in UTIR o in reparto di Pneumologia, la NIV può essere iniziata in PS (in assenza di controindicazioni), a condizione che il personale sia esperto della metodica, in attesa della disponibilità di un posto letto nel setting più appropriato.

Reparto di Pneumologia con unità di monitoraggio

NIV nei pazienti con pH compreso 7,30 e 7,35 in assenza di alterazioni dello stato di coscienza, grave instabilità emodinamica o aritmie non controllate, o indicazione alla intubazione endotracheale.

La struttura accoglierà pazienti con queste caratteristiche provenienti direttamente dal Pronto Soccorso, o dalla UTIR dopo un iniziale periodo di trattamento e stabilizzazione clinica.

UTIR

NIV o ventilazione meccanica invasiva nei pazienti con acidosi respiratoria severa ($\text{pH} < 7,30$) o in presenza di alterazione severa dello stato di coscienza, grave instabilità emodinamica o aritmia instabile, o indicazione alla intubazione endotracheale.

2) Insufficienza respiratoria cronica riacutizzata in malattie respiratorie croniche non BPCO correlate

Un percorso analogo a quello del paziente con BPCO può essere intrapreso per pazienti con insufficienza respiratoria cronica riacutizzata secondaria ad altre patologie quali:

obesità-ipoventilazione, malattie neuromuscolari e grave cifoscoliosi

3) Insufficienza respiratoria ipossiémica in edema polmonare acuto cardiogeno

Evidenze scientifiche a supporto dell'uso della CPAP o della NIV

Studi fisiologici^{23 24} hanno dimostrato che la CPAP e la ventilazione noninvasiva (NIV) sono in grado di migliorare gli scambi gassosi, di ridurre il carico di lavoro per i muscoli respiratori, e di ridurre il pre-carico e post-carico ventricolare sinistro nei pazienti con edema polmonare cardiogeno in assenza di shock cardiogeno.

Diversi trials prospettici, controllati e randomizzati²⁵⁻³⁸ hanno evidenziato che la CPAP o la NIV aggiunte alla terapia farmacologica e alla somministrazione di O₂ sono in grado di prevenire la necessità di intubazione endotracheale nei pazienti con edema polmonare cardiogeno in assenza di shock cardiogeno. Metanalisi³⁹ hanno indicato che l'applicazione della CPAP, rispetto alla terapia farmacologica e O₂ terapia, è in grado di ridurre la necessità di intubazione endotracheale e la mortalità nei pazienti con edema polmonare cardiogeno in assenza di shock cardiogeno. Metanalisi³⁹ hanno indicato che l'applicazione della NIV, rispetto alla terapia farmacologica e O₂ terapia, è in grado di ridurre la necessità di intubazione endotracheale nei pazienti con edema polmonare cardiogeno in assenza di shock cardiogeno.

Non esistono studi che dimostrano la maggiore efficacia della NIV rispetto alla CPAP nei pazienti con edema polmonare cardiogeno né in termini di mortalità né in termini di riduzione della necessità di intubazione endotracheale³⁹.

Sebbene uno studio preliminare abbia riportato una maggiore incidenza di infarto del miocardio nei pazienti trattati con NIV rispetto al gruppo di controllo, gli studi successivi non hanno evidenziato questo fenomeno³⁹.

Linee Guida per l'applicazione della NIV e CPAP

Le linee guida della Società Europea di Cardiologia⁴⁰ raccomandano l'uso di CPAP o NIV nei pazienti con edema polmonare acuto cardiogeno.

L'applicazione della CPAP è più semplice rispetto a quella della NIV e può essere effettuata senza necessità di ventilatori meccanici usando un sistema a flusso continuo, casco, e valvola espiratoria.

Timing dell'applicazione della CPAP o NIV

Il tempo di applicazione della CPAP o della NIV necessario per ristabilire un quadro di compenso cardio-respiratorio varia dalle 2 alle 6 ore²⁵⁻³⁸.

Controindicazioni

LA NIV e la CPAP sono controindicate nelle seguenti condizioni: arresto cardiaco o respiratorio, compromissione severa del sensorio (GCS < 10), emorragia grave del tratto gastrointestinale superiore, instabilità emodinamica severa o aritmie cardiache instabili, chirurgia facciale, traumi o deformità facciale, ostruzione delle vie aeree superiori, incapacità di cooperare o proteggere le vie aeree, tosse inefficace, rischio elevato di aspirazione²².

Percorso assistenziale

Pronto Soccorso:

- diagnosi di edema polmonare cardiogenico;
- la CPAP (o la NIV) va applicata il più precocemente possibile, in assenza di controindicazioni, in associazione al trattamento farmacologico adeguato e a O₂ terapia.

Ristabilito un adeguato compenso cardio-respiratorio (generalmente sono necessarie 2-6 ore di applicazione) il paziente può essere generalmente trasferito nel reparto di degenza idoneo.

N.B.: Nel caso un edema polmonare cardiogeno acuto si verifichi in pazienti già

ricoverati in Ospedale la CPAP (o la NIV) può essere applicata in qualsiasi reparto con esperienza della metodica e adeguato training del personale.

4) Insufficienza respiratoria acuta ipossiémica non correlata ad edema polmonare cardiogenico (polmonite severa, ALI e ARDS)

Evidenze scientifiche a supporto dell'uso della NIV

Studi fisiologici⁴¹⁻⁴² in pazienti selezionati con insufficienza respiratoria acuta ipossiémica non correlata ad edema polmonare cardiogenico (IRA) hanno evidenziato che la NIV può migliorare gli scambi gassosi e ridurre il carico per i muscoli respiratori.

Studi clinici prospettici, randomizzati e controllati⁴³⁻⁴⁹ compiuti su pazienti selezionati con IRA hanno dato risultati contrastanti. Nel complesso questi studi hanno riguardato popolazioni eterogenee di pazienti e sono stati compiuti esclusivamente in ICU respiratoria e generale. I migliori risultati sono stati ottenuti in pazienti immunosoppressi in cui due trials⁴⁶⁻⁴⁷ hanno mostrato che l'uso della NIV può ridurre la necessità di intubazione endotracheale. Nei pazienti con IRA secondaria a polmonite e ALI/ARDS il ruolo della NIV non è ancora chiarito⁵⁰.

Una recente metanalisi⁵⁰ pur mostrando che l'uso della NIV in pazienti con IRA può ridurre la necessità dell'intubazione endotracheale e la mortalità in ICU, suggerisce cautela nell'interpretazione dei risultati a causa dell'eterogeneità delle popolazioni studiate e sconsiglia l'uso routinario della NIV.

Linee Guida per l'applicazione della NIV

Allo stato attuale non esistono raccomandazioni e linee guida di Società Scientifiche per l'uso della NIV nei pazienti con IRA.

Un trial di NIV può essere eseguito in casi selezionati di pazienti con IRA in ambiente intensivo (ICU generale o respiratoria in assenza di MOF) in cui l'intubazione endo-

tracheale possa essere eseguita, in caso di necessità, senza ritardi.

Percorso assistenziale

Pronto Soccorso:

- diagnosi di IRA (polmonite severa, ALI/ARDS);
- il paziente deve essere trasferito il prima possibile in ICU generale (in caso di MOF) o in UTIR (in assenza di *Multiple Organ Failure*).

UTIR o Rianimazione Generale

Un trial di NIV può essere tentato in pazienti selezionati su base individuale. I pazienti immunocompromessi sono potenzialmente i migliori candidati data l'elevata mortalità associata all'intubazione endotracheale.

Ospedale provinciale con Reparto di Pneumologia con letti dedicati di monitoraggio o sub-intensiva respiratoria

I percorsi assistenziali validi per gli ospedali ad alta specializzazione con presenza di UTIR sono applicabili anche per questa tipologia di Ospedali per quanto riguarda l'applicazione della ventilazione noninvasiva. Le Unità di sub-intensiva respiratoria e di monitoraggio possono anche accettare: 1) pazienti tracheostomizzati già in ventilazione meccanica domiciliare che presentano un episodio di riattivazione con acidosi respiratoria; 2) pazienti sottoposti a tracheostomia in rianimazione generale o in UTIR e in fase di stabilizzazione clinica prima delle dimissioni dall'ospedale per acuti.

I pazienti con IRCR severa che necessitano di intubazione endotracheale non possono essere trattati in unità che non assicurano la possibilità di monitoraggio e di assistenza adeguata, e la presenza di personale medico in grado di gestire le vie aeree 24 ore su 24. I pazienti con insufficienza respiratoria ipossiémica acuta non dovuta ad edema polmonare cardiogeno devono essere trattati

esclusivamente in UTIR o Rianimazione Generale.

Ospedale privo di Reparto di Pneumologia

Nella ipotesi che in questi ospedali sia presente una unità di monitoraggio o di subintensiva generale lo specialista pneumologo, esperto in ventilazione meccanica non invasiva, può esercitare un ruolo di consulenza e presiedere al trattamento con NIV di pazienti con insufficienza respiratoria cronica riacutizzata ed acidosi respiratoria moderata (pH > 7,30) e di pazienti con insufficienza respiratoria ipossiémica secondaria ad edema polmonare cardiogeno. Deve essere assicurata la presenza di monitoraggio non invasivo e di personale infermieristico esperto nell'assistenza ai pazienti con insufficienza respiratoria e con la applicazione della NIV.

Conclusioni

Il percorso assistenziale del paziente respiratorio cronico con insufficienza respiratoria non si esaurisce soltanto con la organizzazione dell'assistenza in ospedale per acuti, ma presuppone un collegamento tra l'ospedale e il territorio. Questo al fine di garantire la continuità assistenziale e di permettere la permanenza del paziente al proprio domicilio evitando le frequenti ricadute con necessità di reiterati ricoveri. La possibilità di istituire controllo telematico a distanza con la supervisione della struttura pneumologia ospedaliera di riferimento e il coinvolgimento del medico di base, il nucleo territoriale della assistenza domiciliare e il 118 rappresenta un modello organizzativo integrato che può svolgere un ruolo fondamentale nella gestione del paziente con insufficienza respiratoria cronica.

Bibliografia

¹ Istituto Superiore di Sanità. www.iss.it.

² Mannino DM, Buist AS. *Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends*. *Lancet* 2007;370:765-73.

³ Price LC. *UK National COPD audit 2003: impact of hospital resources and organization on care of patient outcome following admission for acute COPD exacerbation*. *Thorax* 2006;61:837-42.

⁴ Brochard L, Isabey D, Piquet J, et al. *Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask*. *N Engl J Med* 1990;323:1523-30.

⁵ Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, et al. *Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1069-76.

⁶ Gorini M, Corrado A, Vilella G, Ginanni R, Augustynen A, Tozzi D. *Physiologic effects of negative pressure ventilation in acute exacerbation of COPD*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163:1614-8.

⁷ Brochard L, Mancebo J, Wysochi M, et al. *Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. *N Engl J Med* 1995;333:817-22.

⁸ Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. *Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure*. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1799-806.

⁹ Plant PK, Owen JL, Elliott MW. *Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial*. *Lancet* 2000;355:1931-5.

¹⁰ Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. *Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease*. *Lancet* 1993;341:1555-7.

¹¹ Barbe R, Togores B, Rubi M, Pons S, Maimo A, Agusti AGN. *Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease*. *Eur Respir J* 1996;9:1240-5.

¹² Dikensoy O, Ikidag B, Filiiz A, Bayram N. *Comparison of non-invasive ventilation and standard medical therapy in acute hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled trial at a tertiary health centre in SE Turkey*. *Int J Clin Pract* 2002;56:85-8.

¹³ Lightowler J, Wedzicha JA, Elliot MW, Ram FSF. *Non-invasive positive pressure ven-*

- tilation to treat respiratory failure resulting from exacerbation of COPD: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1-5.
- 14 Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. *Non-invasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial.* *Intensive Care Med* 2002;28:1701-7.
 - 15 Corrado A, Ginanni R, Villella G, et al. *Iron Lung vs. conventional mechanical ventilation in acute exacerbation of COPD.* *Eur Respir J* 2004;23:1-6.
 - 16 Confalonieri M, Gorini M, Ambrosino N, Mollica C, Corrado A. *Respiratory intensive care unit in Italy: a national census and prospective cohort study.* *Thorax* 2001;56:373-8.
 - 17 Corrado A, Roussos C, Ambrosino N, et al. *European Respiratory Task Force on Epidemiology of Respiratory Intermediate Care in Europe (2002) Respiratory intermediate care units: a European survey.* *Eur Respir J* 2002;20:1343-50.
 - 18 Gorini M, Ginanni R, Villella G, Tozzi D, Augustynen A, Corrado A. *Non-invasive negative and positive pressure ventilation in the treatment of acute on chronic respiratory failure.* *Intensive Care Med* 2004;30:875-81.
 - 19 Scala R, Bartolucci S, Naldi M, Rossi M, Elliott MW. *Co-morbidity and acute decompensations of COPD requiring non-invasive positive pressure ventilation.* *Intensive Care Med* 2004;30:1747-54.
 - 20 BTS guidelines. *Non invasive ventilation in acute respiratory failure.* *Thorax* 2002;47:192-211.
 - 21 *Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper.* *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
 - 22 International Consensus Conference in Intensive Care Medicine. *Non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure.* *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:283-91.
 - 23 Chadda K, Annane D, Hart N, et al. *Cardiac and respiratory effects of continuous positive airway pressure and non-invasive ventilation in acute cardiac pulmonary edema.* *Crit Care Med* 2002;30:2457-61.
 - 24 Rasanen J, Heikkla J, Downs J, Nikki P, Vaisanen I, Viitanen A. *Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema.* *Am J Cardiol* 1985;55:296-300.
 - 25 Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, Skowronski GA, Baggoley CJ. *Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask.* *N Engl J Med* 1991;325:1825-30.
 - 26 Lin M, Yang YF, Chiang HT, Chang MS, Chiang BN, Cheitlin MD. *Reappraisal of continuous positive airway pressure therapy in acute cardiogenic pulmonary edema.* *Chest* 1995;107:1379-86.
 - 27 L'Her E, Duquesne F, Girou E, et al. *Noninvasive continuous positive airway pressure in elderly cardiogenic pulmonary edema patients.* *Intensive Care Med* 2004;30:882-8.
 - 28 Park M, Sangean MC, Volpe MC, et al. *Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema.* *Crit Care Med* 2004;32:2407-15.
 - 29 Masip J, Betbese' AJ, Pa'ez J, et al. *Non-invasive pressure support ventilation vs. conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary edema: a randomized study.* *Lancet* 2000;356:2126-32.
 - 30 Takeda S, Takano T, Oqawa R. *The effect of nasal continuous positive airway pressure on plasma endothelin-1 concentrations in patients with severe cardiogenic pulmonary edema.* *Anesth Analg* 1997;84:1091-6.
 - 31 Park M, Lorenzi-Filho G, Feltrim MI, et al. *Oxygen therapy, continuous positive airway pressure, or non-invasive bilevel positive pressure ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema.* *Arq Bras Cardiol* 2001;76:221-30.
 - 32 Kelly CA, Newby DE, McDonagh TA, et al. *Randomised controlled trial of continuous positive airway pressure and standard oxygen therapy in acute pulmonary oedema.* *Eur Heart J* 2002;23:1379-86.
 - 33 Crane SD, Elliott MW, Gilligan P, Richards K, Gray AJ. *Randomised controlled comparison of continuous positive airways pressure, bilevel non-invasive ventilation, and standard treatment in emergency department in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema.* *Emerg Med J* 2004;21:155-61.

- ³⁴ Levitt MA. *A prospective, randomized trial of BIPAP in severe acute congestive heart failure.* J Emerg Med 2001;21:363-9.
- ³⁵ Nava S, Carbone G, Dibatista N, et al. *Non-invasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema.* Am J Respir Crit Care Med 2003;168:1432-7.
- ³⁶ Mehta S, Jay GD, Woolard RH, et al. *Randomized, prospective trial of bilevel vs. continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema.* Crit Care Med 1997;25:620-8.
- ³⁷ Bellone A, Monari A, Cortellaro F, Vettorello M, Arlati S, Coen D. *Myocardial infarction rate in acute pulmonary edema.* Crit Care Med 2004;32:1860-5.
- ³⁸ Bellone A, Vettorello M, Monari A, Cortellaro F, Coen D. *Noninvasive pressure support ventilation vs. continuous positive airway pressure in acute hypercapnic pulmonary edema.* Intensive Care Med 2005;31:807-11.
- ³⁹ Masip J, Roque M, Sanchez B, et al. *Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis.* JAMA 2005;294:3124-30.
- ⁴⁰ Nieminem MS, Bohm M, Cowie MR, et al. *Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. The task force on acute heart failure of the European Society of Cardiology.* Europ Heart J 2005;26:384-416.
- ⁴¹ 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;339:429-35.
- ⁴² L'Her E, Deye N, Lellouche F, et al. *Physiologic effects of non-invasive ventilation during acute lung injury.* Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1112-8.
- ⁴³ Confalonieri M, Potena A, Carbone G, et al. *Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia: a prospective randomized evaluation of non-invasive ventilation.* Am Respir Crit Care Med 1999;160:1585-91.
- ⁴⁴ Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP, et al. *A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure.* Am J Respir Crit Care Med 2000;161:807-13.
- ⁴⁵ Wysocki M, Tric L, Wolff MA, et al. *Non-invasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure.* Chest 1995;107:761-8.
- ⁴⁶ 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;283:235-41.
- ⁴⁷ Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. *Non-invasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure.* N Engl J Med 2001;344:481-7.
- ⁴⁸ Auriant I, Jallot A, Herve P, et al. *Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection.* Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1231-5.
- ⁴⁹ Ferrer M, Esquinas A, Leon M, et al. *Non-invasive ventilation in severe acute hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial.* Am J Respir Crit Care Med 2003;168:1438-44.
- ⁵⁰ Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. *Does non-invasive ventilation improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review.* Crit Care Med 2004;32:2516-23.

IL MONITORAGGIO DELL'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA CRONICA

Michele Vitacca

U.O. di Pneumologia Riabilitativa, Centro di Svezzamento Prolungato, Fondazione "S. Maugeri", IRCCS Lumezzane (BS)

Premessa

I tre gruppi principali di soggetti con IRC sono pazienti portatori di patologie di parenchima (BPCO), patologie restrittive per alterazioni legate alla gabbia toracica e patologie restrittive secondarie a malattie neuromuscolari e/o malattie del motoneurone (SLA). Mentre il numero stimato di pazienti in ossigeno terapia in Italia è di 50,000 (con una prevalenza di 50 per 100,000 abitanti), lo studio Eurovent¹ condotto in 16 paesi europei ha stimato una prevalenza di pazienti con ventilazione meccanica domiciliare di 6.6 per 100,000 abitante con grande variabilità tra paese e paese. La mortalità dei pazienti con IRC² è stata correlata alla evoluzione naturale della patologia, alla scarsità di capacità tussigena, a fattori infettivi, all'età avanzata, ad un basso *body mass index*, alla necessità di O₂ terapia, alla iperinflazione e alla riduzione di attività fisica. Tra i pazienti ammessi in Terapia Intensiva (TI) a causa di una esacerbazione, quelli riammessi in ospedale entro 6 mesi presentano una sopravvivenza media a due anni del 50%³. La mortalità a 6 anni può arrivare drammaticamente all'85% ed è influenzata dalla qualità della vita e dal livello di dipendenza pre-ammissione in TI³. Molte patologie respiratorie sono malattie croniche, degenerative e velocemente ingravescenti e pertanto richiedono

un solido sistema di monitoraggio e cura nel tempo^{4,6}. La Tabella I mostra gli scopi di un adeguato follow-up⁴.

Un sistema di follow-up integrato si ispira ad un modello di prestazioni in relazione alla natura ed alla complessità dei bisogni a cui si rivolge^{4,6}. La continuità assistenziale che un sistema deve garantire si basa sulla condivisione degli obiettivi, delle responsabilità e sulla complementarietà delle risorse necessarie per il raggiungimento dei risultati di salute. Un buon sistema di follow-up comprende diversi tipi di assistenza ospedaliera, ambulatoriale e domiciliare non necessariamente alternativi tra loro bensì complementari che si distinguono per la maggiore o minore intensità assistenziale, per il numero e la competenza professionale specifica degli operatori coinvolti, per il profilo di persona/paziente a cui si rivolgono, per la modalità di lavoro degli operatori e per il livello operativo territoriale e integrato coinvolto⁴.

Negli Stati Uniti⁴ il complesso di attività chiamate *home care* comprende:

1. l'*home health care* (assistenza episodica, spesso post-acuzie e organizzata su base intermittente e sporadica);
2. l'*hospice* (terapia palliativa e di cure di fine vita proposta per pazienti terminali);
3. *chronic home care services* (servizi privati fondati su prestazioni orarie di accesso al domicilio);

Tabella I. Scopi di un follow-up.

Formulare precocemente la diagnosi
Offrire una informazione completa delle problematiche future e delle tappe evolutive che impone la malattia
Impostare una immediata e continuativa assistenza globale e un supporto al caregiver in ambiente domiciliare
Migliorare la qualità dell'assistenza e la qualità di vita del paziente
Facilitare la gestione domiciliare del paziente
Attuare programmi di educazione sanitaria volti all'apprendimento da parte del paziente e del caregiver degli elementi utili alla gestione della malattia
Integrare la funzione del medico di medicina generale nella impostazione terapeutica e nei percorsi di follow-up nonché nel reinserimento socio-familiare del paziente
Ridurre la necessità di visite ambulatoriali e ricoveri presso strutture per acuti e riabilitative ottimizzando le risorse disponibili
Ottimizzare i costi diretti e indiretti di assistenza
Verificare il momento della necessità di cure palliative
Iniziare e controllare l'uso di farmaci inalatori
Iniziare programmi di cessazione dal fumo
Valutare inizio programmi ossigeno terapia lungo termine
Valutare necessità riabilitative
Valutare necessità chirurgiche (<i>Lung Volume Reduction Surgery</i> o trapianto)
Valutare programmi nutrizionali
Prevenire e trattare eventi di riacutizzazione

4. *home medical equipment* (cioè tutta la protesica necessaria al domicilio come ossigeno, strumenti respiratori, nebulizzatori, terapia d'infusione, aiuti domiciliari).

Cosa deve essere monitorizzato

1. La clinica

Ben noto è il ruolo del pneumologo nel monitorare l'IRC nel tempo tramite un esame clinico diretto del paziente (presenza di subcianosi, cambio di pattern respiratorio, aumento della frequenza respiratoria, comparsa di edemi malleolari, ingombro bronchiale) o con scale di disabilità che indagano la riduzione di attività della vita quotidiana, la comparsa di dispnea per le normali attività quotidiane o per la comparsa di sintomi come disfagia, disartria e ridotta tosse. Altrettanto

importante sarà il monitoraggio dello stato nutrizionale e delle comorbidità che sono spesso associate nel nostro paziente.

2. I dati funzionali

Test indispensabili ad ogni visita pneumologica:

1. visita pneumologica generale (compilazione cartella personale a cui può far seguito l'inserimento dei dati in un data-base);
2. esecuzione di esami strumentali per la valutazione della funzionalità respiratoria:
 - a. emogasanalisi,
 - b. spirometria a flussi forzati (seduto) (opzionale),
 - c. capacità vitale lenta (seduto) (opzionale),
 - d. misurazione della MIP e MEP (seduto) (opzionale),
 - e. stessi esami da supino (nei pazienti con malattia NM o SLA),

f. misure della tosse (nei pazienti con malattia NM o SLA).

Sulla base della storia clinica, della diagnosi e dei risultati ottenuti si avranno elementi utili per definire la cadenza temporale con cui verranno eseguite le visite ambulatoriali di controllo. In casi selezionati si indirizzerà il paziente al ricovero (per completare gli accertamenti diagnostici, reimpostazione della ventilo-terapia, esecuzione del training paziente-famiglia).

Test di seconda scelta

1. Saturimetria notturna domiciliare (in caso di sonnolenza diurna, facilità all'addormentamento diurno, sonno disturbato, dispnea in posizione supina, controllo e rivalutazione di ventilazione meccanica già prescritta);
2. diffusione alveolo capillare;
3. polisonnografia (in caso di sospetta associazione di apnee ostruttive notturne, difficoltà nel trovare un'adeguata modalità di ventilazione con riscontro di saturimetria notturna patologica);
4. misura del pattern respiratorio (volume corrente, FR, VE) con pneumotacografo;
5. meccanica respiratoria.

3. L'apprendimento all'uso di materiali e sistemi complessi

L'introduzione di modalità di ventilazione meccanica non invasiva e lo sviluppo di programmi specifici di assistenza domiciliare hanno permesso, soprattutto ai pazienti assistiti in modo parziale o totale dal ventilatore meccanico di migliorare la qualità di vita, incrementare lo stato di salute, ridurre la mortalità, il numero dei ricoveri ospedalieri, promuovere lo sviluppo e la crescita del soggetto in età evolutiva e l'assistenza in fase terminale. Pertanto, in relazione alla complessità degli interventi assistenziali ed all'aumentato rischio di eventi avversi associati al trattamento domiciliare, particolare importanza rivestono nei programmi di assistenza domiciliare gli aspetti relativi

all'istruzione ed educazione del paziente, della famiglia e del care-giver, particolarmente nei pazienti in fase di insufficienza respiratoria ed in ventilazione meccanica⁷⁻¹⁰. L'educazione e l'addestramento del paziente e/o del care-giver sono aspetti importanti dei programmi di assistenza domiciliare in quanto consentono di acquisire le competenze e la capacità di gestire a domicilio la malattia in tutti i suoi aspetti assistenziali e tecnici^{9,10}. Dall'efficacia dei programmi educazionali dipenderà, in buona parte, la qualità e l'esito delle cure a domicilio. L'educazione e l'addestramento è un processo continuo e sistematico in relazione alla fase evolutiva della malattia, centrato sul paziente e che riguarda, con diversa responsabilità, tutti i membri coinvolti nell'assistenza⁹. Numerosi studi hanno mostrato che permettere al paziente con malattia cronica di condividere con il professionista la responsabilità della gestione della propria malattia, aumenta la compliance e l'efficacia del trattamento.

La formazione del paziente e del care-giver prevede^{4,10}:

- la valutazione dei bisogni medico-assistenziali e riabilitativi del paziente, delle risorse economiche ed umane della famiglia e dei supporti e presidi tecnici necessari;
- l'identificazione degli interlocutori (paziente, famiglia, badanti, etc.);
- la definizione dei bisogni e degli obiettivi educazionali da raggiungere con la stesura del numero degli incontri necessari;
- l'individuazione di aree di rischio e la loro rimozione o controllo;
- la partecipazione di tutti i membri del team assistenziale all'educazione e istruzione del paziente e della famiglia;
- la figura di un coordinatore, di solito un infermiere interessato di problemi educazionali come referente del team, con compiti non solo educativi relativi al paziente (*case manager*) ma anche relativi alla gestione del programma di assistenza

domiciliare (*program manager*) in quanto tale (pianificazione, supervisione, coordinazione dell'attività all'interno del team e con altre figure professionali o enti e strutture diverse);

- verifiche periodiche dei problemi ed eventuale variazioni degli obiettivi.

Devono essere affrontati dal punto di vista gestionale tutti gli aspetti del piano di cura e non solo quelli relativi alla funzione respiratoria ¹⁰:

- il paziente, la famiglia e il care-givers, devono avere conoscenze di base sulla malattia, le cause, la prognosi e la terapia possibile. La descrizione della storia naturale della malattia e la compromissione della performance funzionale aiuterà a capire il declino della capacità di esercizio;
- l'educazione e l'addestramento deve interessare tutti gli aspetti relativi all'utilizzo ed al funzionamento del ventilatore meccanico e degli altri device utilizzati (aspiratori). In particolare il care-giver deve essere formato in relazione all'utilizzo dei circuiti, filtri, mount o maschere (tipo, sostituzione, igiene);
- per i pazienti in ventilazione meccanica per via tracheostomica è particolarmente importante la gestione delle vie aeree (protocolli di aspirazione, umidificazione, gestione della tracheotomia e della cannula tracheostomica). In questi pazienti la difficoltà o l'impossibilità di parlare è sentito come molto limitante, per cui deve essere stimolato l'utilizzo delle tecniche e dei device (valvole fonatorie) utili per la comunicazione;
- l'ossigeno, quando indicato, deve essere disponibile a domicilio, ed il care-giver ed il paziente devono essere formati sull'utilizzo;
- il paziente e/o il care-giver devono avere informazioni adeguate in merito alla terapia farmacologia (indicazioni, dosaggio, effetti collaterali, conservazione) ed istruzione sull'utilizzo dei device per la somministrazione della terapia inalatoria;

- gli altri aspetti relativi ai bisogni del paziente, alimentazione (particolarmente nei pazienti con PEG), l'eliminazione (catetere vescicole) e la mobilitazione, quest'ultima in collaborazione con i terapisti della riabilitazione, devono essere affrontati nel corso delle sedute di addestramento;
- particolare enfasi va data agli aspetti relativi alla pulizia ed igiene dei device e degli accessori;
- le misure da adottare in caso di emergenza, infine, sono un capitolo importante nell'educazione del paziente e del care-giver. Studi recenti hanno evidenziato da una parte, che, anche nei pazienti completamente dipendenti dal ventilatore meccanico, assistiti a domicilio, eventi avversi gravi sono rari, dall'altra che in meno del 15% casi i famigliari erano stati formati per affrontare tali evenienze;
- per minimizzare i rischi deve essere attuato un programma di addestramento del team assistenziale, dei pazienti e dei famigliari sulle procedure di sicurezza e le misure da adottare in caso di emergenza. La corretta esecuzione delle procedure di sicurezza da parte dei pazienti o dei famigliari deve essere verificata periodicamente. Per i pazienti in ventilazione meccanica oltre le 16 ore/die è necessario prevedere una linea preferenziale con il servizio locale di emergenza.

4. La qualità della vita del paziente

La qualità della vita dei pazienti con IRC (misurato con specifiche scale) può essere influenzata da variabili psicologiche o da veri e propri disturbi mentali ¹¹. Sebbene la malattia fisica da sola contribuisca alla comparsa e peggioramento di fattori psicologici, questo non vuol dire che curando la malattia respiratoria automaticamente spariscono tali problematiche. I pazienti con IRC (in particolare BPCO utilizzatori di Ossigeno Terapia) possono presentare una riduzione di qualità della vita, ridotta capacità a coo-

perare nelle attività della vita quotidiana, riduzione di attività cognitiva e comparsa di segni depressivi ¹¹. Il ricorso alla TI e alla ventilazione meccanica può peggiorare questo disagio che con il tempo può essere parzialmente recuperato ¹². Programmi di ossigeno terapia prolungata, ventilazione meccanica, riabilitazione e un buon sistema integrato di follow-up possono migliorare la qualità della vita dei nostri pazienti; è noto che la qualità della vita a differenza che la tolleranza allo sforzo riesce a rimanere ad un valore accettabile anche per parecchi anni dopo l'inizio di tali programmi.

5. Il livello psicologico depressivo del care-giver

Recenti pubblicazioni affrontano il grave e serio problema della figura del caregiver (colui che fornisce assistenza) di pazienti gravi che hanno avuto esperienza di ricovero in terapie intensive o che si devono fare carico al domicilio dei propri pazienti. Più di 40 milioni di americani hanno un ruolo di care-giver per i propri cari. I risvolti economici, sociali, organizzativi e psicologici di questo fenomeno sono impressionanti ⁴. Chi assiste i pazienti sopravvissuti a tale esperienza deve far fronte ad un elevatissimo carico assistenziale, un elevato rischio depressivo con la comparsa di possibili disordini fisici post-stress ¹³. Tale carico fisico e psichico deriva sia dall'evento acuto critico di per sé ma anche dal trascinarsi delle problematiche croniche con cui la famiglia si deve confrontare quotidianamente per la patologia cronica. La prevalenza del rischio depressivo, la perdita del lavoro o il suo ridimensionamento nonché la distruzione o scompaginamento del proprio stile di vita è persistente e molto comune in chi deve assistere tali pazienti ¹³. Pazienti sopravvissuti a "catastrofiche" esperienze in TI sono decisamente in aumento per l'incredibile miglioramento delle tecniche di assistenza medica ma tutto ciò si scontra con una modificata organizzazione sociale e familiare che

non è sempre pronta e preparata a sopportare e farsi carico della assistenza dei propri "anziani" e dei propri ammalati. Esistono d'altra parte familiari che riferiscono grande empatia e apprezzamento nel assistere dipendenze fisiche e psicologiche del proprio caro riuscendo a combinarsi in modo esemplare con le esigenze del proprio congiunto. Non vi è dubbio che siano ancora enormi le carenze di servizi di supporto per patologie croniche con disabilità in particolare legate ad un aiuto economico a chi deve dedicarsi a tale compito assolutamente "sussidiario" al Servizio Sanitario; l'équipe sanitaria dovrebbe avere una grande capacità di discernimento nell'individuare quelle famiglie in grado di essere pienamente coinvolte nel processo di cura al fine di capitalizzare quell'enorme patrimonio dato dall'assistenza di un care-giver/familiare. È però vero che altre famiglie vivono con grande disagio tale fenomeno e pertanto sono fortemente a rischio per sé e per il proprio congiunto. È assolutamente necessario trovare opportunità per migliorare l'aiuto clinico, assistenziale e psicologico di chi assiste nonché di identificare in futuri studi quali care-giver siano più a rischio di depressione e pertanto più necessitanti di supporto e guida.

6. Le problematiche di fine vita

La medicina ha aumentato drammaticamente la possibilità di migliorare la prognosi di pazienti severi affetti da patologie croniche respiratorie prolungandogli di conseguenza la vita. D'altra parte c'è un crescente riconoscimento che prolungare la vita a tutti i costi non sempre può essere lo scopo della medicina. Le decisioni mediche sulla fine della vita devono essere prese in ogni luogo dove è possibile la morte: in ospedale, in casa di riposo, in *hospice* o a casa ¹⁴. Uno dei problemi fondamentali nelle cure di fine vita è la comunicazione degli operatori al paziente e ai familiari: spesso tale comunicazione risulta povera e non rispondente alle necessità del

paziente¹⁵. Occorrono pertanto conoscenze e strategie adeguate e specifiche per le patologie croniche come le malattie NM per essere all'altezza di saper accompagnare il nostro paziente in questo importante momento della propria esistenza. Un *survey* condotto in Europa¹⁵ nell'anno 2005 ha evidenziato come circa 28.000 pazienti, di cui 2.200 nella sola Italia, siano ventilati a domicilio. La maggioranza (circa 60% dei pazienti) è ventilato per via non-invasiva, cioè attraverso l'ausilio di maschere nasali o facciali, mentre i rimanenti ricevono supporto ventilatorio per via invasiva e cioè tramite tracheotomia. Il compito del sanitario è sempre e comunque quello di "curare" e possibilmente "guarire" e cercare nei limiti della pratica medica di "allungare" la vita del malato.

La ventilazione meccanica è a tutti gli effetti una "terapia" medica, dal momento che viene normalmente chiamata "ventiloterapia".

Un recente studio ha valutato la qualità delle cure di fine vita in 170 pazienti ventilati a casa¹⁶. Un consistente numero di pazienti è risultato non ricevere adeguato supporto e assistenza durante gli ultimi mesi di vita. Un cattivo controllo del dolore e dei sintomi respiratori è stato segnalato in particolare nei pazienti con patologia neuromuscolare¹⁶. La percezione della morte e le scelte di non prolungare inutilmente la vita sono state riscontrate prevalentemente nei pazienti con SLA.

Spesso quello che è chiesto alla nostra équipe è quello di concedere tempo ai pazienti per la propria fede, spiritualità, rivalutazione della propria vita, risoluzione di conflitti, tempo da dedicare alla famiglia e amici, tempo per dire a tutti "goodbye": quello che ci viene chiesto è il rispetto della persona intera (capire la condizione e i desideri). Il paziente non deve mai sentirsi abbandonato prima della morte e dovrà ricevere sempre e comunque il massimo del comfort possibile. A fronte di una possibilità di offerta strumentale ormai consolidata, pneumologi

infermieri e operatori territoriali hanno ancora scarsa capacità o preoccupazione sull'approccio alle cure palliative nelle malattie croniche terminali. È sempre più necessario pensare se limitare il prolungamento della vita ad oltranza scegliendo caso per caso per il non accesso ad ambienti intensivi, la non aggressività, la non dipendenza da artificialità. Occorre riconoscere che la morte non è sconfitta, ma una opportunità di praticare "alta" medicina e assistenza che può gratificare tanto quanto altre forme di assistenza. La IRC presenta grandi implicazioni sociali (servizi pubblici, assistenza domiciliare). Alla Società è richiesto un grande sforzo organizzativo assistenziale per queste malattie. Occorre un grande rispetto per la libertà del paziente. Un approccio nichilista alla VM non è accettabile. La scelta non invasive deve sempre essere preferita. Un approccio multidisciplinare è fondamentale in tutte le decisioni cruciali del proseguo della malattia e nelle cure di fine vita. Il paziente deve essere informato e preparato in anticipo. Devono essere messi a disposizione tutti quegli strumenti in grado di prevenire un evento grave acuto per minimizzare i rischi. Occorre coinvolgere il più possibile la famiglia e il paziente nelle discussioni occorre migliorare gli aspetti di aiuto sociale e umano per il care-giver. Occorre stimolare qualcosa che si avvicini alle direttive anticipate. Occorre migliorare le abilità sanitarie per il trattamento della fase finale della malattia.

Sistemi organizzativi di monitoraggio e follow-up della IRC

1. Ambulatorio dedicato

Lo scopo di un ambulatorio dedicato risiede nella stretta necessità di valutare periodicamente la funzionalità respiratoria^{17 18} ed il grado di disabilità in pazienti affetti da IRC allo scopo di:

- individuare precoci indici funzionali prognostici per il peggioramento della insufficienza respiratoria cronica;
- individuare il livello e la velocità di peggioramento di tali indici funzionali;
- instaurare dove necessario una precoce terapia (riabilitativa, ventilatoria);
- valutare il livello di multidisciplinarietà necessaria ad affrontare la situazione;
- valutare la disabilità motoria e il coinvolgimento psicologico del paziente;
- valutare il coinvolgimento psicologico del care-giver.

Pazienti afferibili ad un ambulatorio dedicato

- pazienti con sospetta patologia da IRC;
- pazienti a cui è stata già fatta diagnosi di IRC;
- pazienti con diagnosi di IRC che hanno avuto almeno un ricovero in strutture ospedaliere per acuti per problemi respiratori;
- pazienti da arruolare in ambiente riabilitativo;
- pazienti necessitanti di cambio della cannula tracheale;
- pazienti già in ventilazione meccanica (necessità di materiale per la VM, necessità di resettaggio del ventilatore, controllo delle interfacce di ventilazione e dei materiali di consumo, pazienti con problemi burocratici da risolvere).

2. Telemedicina

La telematica, convergenza tra tecnologie informatiche e quelle di telecomunicazione, permette l'abbattimento delle barriere geografiche e può diventare uno strumento fondamentale per la gestione della salute dei nostri pazienti. Recentemente sono state riportate in letteratura ^{19 20} esperienze incoraggianti che dimostrano come modelli assistenziali alternativi, attuati mediante sistemi di teleassistenza/telesorveglianza domiciliare siano efficaci nell'indurre miglioramenti del quadro funzionale e della qualità della

vita con effetti favorevoli sui costi sanitari in pazienti cronici ad elevato rischio portatori o meno di protesi meccanica al domicilio ²¹. La possibilità di remotizzare il monitoraggio di parametri clinici significativi attraverso l'uso delle tecnologie informatiche ha reso possibili modelli di cura complementari all'ospedalizzazione. I modelli di telemedicina proposti affidano spesso all'infermiere professionale un ruolo di interfaccia tra Call Center, paziente, care-giver, MMG e lo specialista pneumologo ²¹. L'infermiere professionale che risponde al telefono deve essere sottoposto ad un training specifico che lo porti ad essere in grado di utilizzare algoritmi specifici che indirizzino la conversazione a conclusioni che si traducono in specifiche azioni da intraprendere ²¹. È stata già dimostrata la fattibilità e la superiorità rispetto a modelli classici di un programma di Telemedicina/Telesorveglianza in pazienti affetti da insufficienza respiratoria cronica (IRC) e sottoposti a ventilazione meccanica domiciliare (VMD) ²¹: il programma prevedeva la disponibilità telefonica di un infermiere-tutor (Ipt) e il monitoraggio del dato saturimetrico inviato via modem dal paziente che stazionava al proprio domicilio. Programmi di telesorveglianza possono migliorare la comunicazione tra lo staff ospedaliero e la famiglia, migliorare la modalità informative, migliorare la dignità e il livello di assistenza, ottimizzare le prescrizioni farmacologiche per il trattamento del dolore, ottimizzare i problemi tecnici sul ventilatore. Programmi di telesorveglianza tramite la trasmissione di dati saturimetrici possono anche ridurre il ricorso alla ospedalizzazione, il ricorso urgente al MMG, la necessità di ricorrere a trattamenti domiciliari farmacologici. Lo scopo principale della telemedicina è migliorare l'accesso alla salute cercando di far risparmiare sui trasferimenti e sul tempo ¹⁹. Sembra ragionevole pensare che più severo è il paziente più necessiterà di uno stretto follow-up ²². La telemedicina dovrebbe essere

proposta in accordo alle necessità e alla terapia in corso: a) nel periodo immediatamente dopo la diagnosi e l'inizio della VMD, b) come follow-up dopo la dimissione, c) come valutazione del lento e progressivo declino delle condizioni cliniche, d) come stretto follow-up nella patologia con un veloce deterioramento. Rimane il problema della limitatezza delle risorse economiche a disposizione pertanto è ragionevole pensare che tali approcci vadano privilegiati per pazienti in ventilazione meccanica domiciliare in funzione della tipologia di diagnosi progressiva, del livello di dipendenza, delle ore spese sotto il ventilatore, della presenza di tracheotomia e della distanza dal centro referente^{22,23}. La IRC rappresenta indubbiamente un gruppo di patologie con un enorme carico assistenziale per le famiglie che possono giovare enormemente di tale nuova tecnologia. In conclusione molte sono le applicazioni possibili della telemedicina già operative o in sperimentazione. Ad oggi, programmi diversificati e costruiti sulle singole situazioni locali e sulle singole tipologie di pazienti con un alto livello di flessibilità organizzativa saranno la carta vincente per il contenimento della spesa sanitaria per pazienti con perdita di dipendenza ma che possano vivere presso il proprio domicilio sotto controllo sanitario. La scommessa per il futuro è l'implementazione di sistemi che rispondano a tali requisiti con un altrettanto sostenibile costo tecnologico.

3. Dimissione protetta con pacchetti ADI e ADR

La situazione italiana è altamente frammentata e diversificata con enorme diversità di approccio e organizzazione. In Italia si può passare da sistemi altamente organizzati di perfetta interazione tra ospedale e territorio con strutturati piani di Assistenza Domiciliare Infermieristica (ADI) e zone in cui tutto ciò che è domicilio non viene neanche preso in considerazione. È rivolta a soggetti in con-

dizione di non autosufficienza o ridotta autosufficienza temporanea o protratta derivante da condizioni personali critiche o specificamente affetti da patologie croniche a medio lungo decorso o da patologie acute trattabili a domicilio che necessitano di assistenza da parte di una équipe multiprofessionale.

I requisiti dei pazienti da porre in ADI sono:

1. ridotta autosufficienza;
2. complessità assistenziale del paziente;
3. idoneità delle condizioni socio-ambientali dell'assistito;
4. necessità di assistenza primaria.

Il momento fondamentale per la programmazione delle attività da realizzare è costituito dall'incontro/comunicazione tra personale medico e infermieristico di reparto, operatori dell'assistenza domiciliare ed il medico di medicina generale. Caratteristica peculiare dell'ADI è la complessità assistenziale del paziente trattato che richiede una forte integrazione tra componenti sanitarie e tra queste ultime e quelle socio-assistenziali. Inoltre, componenti essenziali per l'erogazione di questo tipo di assistenza sono la famiglia, il volontariato e le altre risorse di cittadinanza, che, in una corretta logica di integrazione con i servizi sociali possono costituire un supporto alla famiglia o vicariare quest'ultima quando non sia presente o abbia difficoltà a svolgere i compiti assistenziali. L'ADI è caratterizzata non tanto dal numero e dalla professionalità degli operatori che assistono il soggetto interessato, quanto piuttosto dalle condizioni di bisogno e dalle risorse dell'assistito e dalla modalità di lavoro degli operatori coinvolti. Ogni ASL dovrà garantire, su richiesta del medico di medicina generale, l'attivazione degli specialisti ospedalieri sul progetto alla persona definito dall'Unità di Valutazione Domiciliare (UVD), con consulti a domicilio di tutte le branche specialistiche potenzialmente interessate. Lo pneumologo potrà essere coinvolto per le seguenti situazioni:

- cambio della cannula;
- risettaggio della ventilazione meccanica;

- verifica compliance alla VMD;
- prescrizione del programma di O₂ terapia;
- indicazione ad eseguire ciclo di FKT respiratoria.

Negli studi pubblicati ^{23 25} le visite domiciliari venivano effettuate circa ogni 3 mese con infermiere ben preparate, con un tempo di assistenza elevato e un impegno di apprendimento da parte dei pazienti molto consistente. Gli interventi erano vere e proprie lezioni dedicate ad istruzioni in accordo alle singole necessità con un preciso piano da raggiungere, con contatti telefonici per verificare la compliance al regime prescrittivo medico e discussioni riguardanti il *self-management* ^{23 25}. In altri studi le visite di follow-up erano proposte al 7° e 14° giorno dopo la dimissione con la decisione di regolare le successive visite in funzione alle reali necessità. La letteratura ha descritto anche programmi che, dopo un acceso in pronto soccorso ²⁴, permettevano di seguire i pazienti al domicilio da un gruppo sanitario multidisciplinare il giorno dopo l'accesso in PS e quindi visitati con ripetuti accessi a intervalli di 2/3 giorni per monitorizzare le diverse necessità che si presentavano. I pazienti venivano seguiti con continui contatti settimanali (infermiera e medico di riferimento). La consulenza medica era garantita telefonicamente e i cambiamenti prescrittivi erano proposti e condivisi dal MMG ²⁴. All'ottenimento di un adeguato ripristino delle condizioni precedenti l'evento acuto (non richiesta di interventi infermieristici) i pazienti venivano dimessi dal programma di dimissione protetta domiciliare. Il MMG veniva informato immediatamente della inclusione nel progetto e delle progressioni decisionali cliniche terapeutiche. Quando necessario, veniva proseguita una prescrizione di continuità assistenziale e/o di assistenza sociale. La letteratura ^{25 26} ha proposto anche trattamenti in corso di riacutizzazione respiratoria durante i quali i pa-

zienti venivano visitati da una IP specializzata per la valutazione iniziale, venivano immediatamente coinvolti i MMG, venivano allertati i servizi sociali, veniva iniziata terapia medica dallo specialista in accordo con il MMG. Le visite infermieristiche erano bi-giornaliere nei primi 3 giorni della riacutizzazione e quindi richieste a discrezione della IP. La copertura notturna veniva seguita da un servizio territoriale infermieristico. In caso di necessità era sempre possibile il ricovero ospedaliero. La responsabilità sanitaria e legale rimaneva a carico dello specialista ospedaliero.

4. Spedalizzazione domiciliare

Una delle forme di integrazione distretto/ospedale si può realizzare attraverso forme di "ospedalizzazione domiciliare". La ospedalizzazione domiciliare prevede la presa in carico del paziente con visite domiciliari utili per: 1. rivalutare le condizioni dei pazienti riguardo ai segni vitali; 2. dare consigli sulla salute, rinforzare il regime farmacologico e nutrizionale, consigliare per modifiche ambientali e comportamentali, consigliare su comportamenti rischiosi o pericolosi, incoraggiare l'attività fisica; 3. fornire supporto psicosociale al paziente e al caregiver; 4. organizzare servizi sociali e per la salute; 5. incoraggiare l'uso di una linea telefonica diretta quando comparisse sintomatologia infettiva o di scompenso.

Di seguito alcuni interventi proposti durante la ospedalizzazione domiciliare:

- assistenza infermieristica e logopedica *on demand*;
- contatti telefonici solo *on demand*;
- programmi osservazionali prescrittivi di terapia medica;
- assistenza infermieristica telefonica disponibile 24 ore/die;
- uscite del MMG con rimborso a prestazioni;
- periodi di riabilitazione domiciliare sotto responsabilità dell'ospedale di riferimento;
- precoce dimissione con organizzazione di un percorso di telesorveglianza.

La letteratura ed esperienze italiane hanno mostrato la fattibilità di un trattamento assistenziale e fisioterapico domiciliare (in campo cardiocirurgico o per pazienti affetti da SLA) sufficientemente accettato dai pazienti tramite contatti telefonici, contatti via e-mail, uso di diari domiciliari di attività.

Studi²⁶ hanno comparato i costi delle ospedalizzazioni verso l'uso dell'ospedale a casa per trattare le riacutizzazioni nei pazienti anziani e con BPCO; i costi non furono trovati diversi nel gruppo di anziani mentre furono maggiori nei pazienti con BPCO. L'osservazione è che molti costi vengono in realtà spostati verso il territorio e verso il MMG. Tali studi^{26 27} non hanno mostrato differenze in termini di miglioramento della qualità della vita, della funzione fisica e della soddisfazione personale nonostante il fatto che i giorni di ospedalizzazione furono inferiori quando i pazienti venivano trattati direttamente in ospedale. Le valutazioni economiche sono quindi contrastanti sul fatto che il domicilio sia una scelta più o meno economicamente vantaggiosa. La tendenza generale è quella però di riconoscere (se ben organizzato, se correttamente scelti i pazienti) un minor costo alla scelta domiciliare con la possibilità di un maggior numero di pazienti dimissibili al domicilio e quindi trattabili contemporaneamente. La spedalizzazione domiciliare non è una alternativa ma un possibile integrazione elastica e modulabile nel tempo che si affianca alle tradizionali esperienze di assistenza.

Conclusioni

Il monitoraggio della IRC include un complesso modello di servizi offerti spesso in un ambiente non controllato dove pazienti e familiari sono parti integranti del gruppo di lavoro.

Medici specialisti e di medicina generale, infermieri, dovendo assistere a casa i loro

pazienti necessitano di adeguate conoscenze cliniche, adeguate competenze centrate sui bisogni del paziente, tenendo ben presente i risvolti economici e di rimborso che tali servizi offrono.

La complessità, la mancanza di controllo diretto, la cronicità delle patologie legate ai problemi di salute contribuiscono alla difficoltà di dimostrare un miglioramento degli *outcomes* dei pazienti in *home care*.

Futuri sforzi dovranno identificare a quali pazienti può risultare più efficace un programma di *home care*, quali sono e devono essere gli scopi desiderabili e da raggiungere. Futuri studi dovranno tener conto della soddisfazione familiare, della riduzione di complicazioni legate alla ospedalizzazione mantenendo una accettabile qualità della vita e accompagnando, quando necessario ad una confortevole dignità della morte.

La riduzione dei costi non può essere sempre e comunque l'unico dato aspettato ma deve essere un beneficio collaterale.

Bibliografia

- 1 Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosino N, et al. *Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey*. Eur Respir J 2005;25:1025-31.
- 2 Celli BR, MacNee W, Agusti A, et al. *Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper*. Eur Respir J 2004;23:932-46.
- 3 Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, et al. *Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease*. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:959-67.
- 4 American Thoracic Society Documents. *Statement on home care for patients with respiratory disorders*. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:1443-64.
- 5 American Academy of Pediatrics Committee on Children with disabilities. *Guidelines for home care of infants, children, and adolescents with chronic disease*. An Pediatr (Barc) 1995;96:161-4.
- 6 American College of Chest Physicians. *Mechanical ventilation beyond the intensive care*

- unit: report of a consensus conference of the America College of Chest Physicians. *Chest* 1998;113:289s-344s.
- 7 Liv M, Holm Frich RN. *Nursing interventions for patients with chronic conditions*. *J Advanced Nurs* 2003;44:137-53.
 - 8 Kwok T, Ming Lum C, Shum Chan H, et al. *A randomized, controlled trial of an intensive community nurse – supported discharge program in preventing hospital readmissions of older patients with chronic lung disease*. *JAGS* 2004;52:1240-6.
 - 9 Shepperd S, Parkes J, McClaren J, et al. *Discharge planning from hospital to home*. (Review) *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1): CD000313.
 - 10 Parkes J, Shepperd S. *Discharge planning from hospital to home*. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD000313.
 - 11 Lacasse Y, Rousseau L, Maltais M. *Prevalence of depression symptoms and depression in patients with severe oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease*. *J Cardiopulm Rehabil* 2001;20:80-6.
 - 12 Ambrosino N, Bruletti G, Scala V, Porta R, Vitacca M. *Cognitive and perceived health status in patients recovering from an acute exacerbation of COPD. A controlled study*. *Intensive Care Med* 2002;28:170-7.
 - 13 Thomas VM, Ellison K, Howel EV, Winters K. *Caring for the person receiving ventilatory support at home: care giver's need and involvement*. *Heart Lung* 1992;21:180-6.
 - 14 Gore JM, Brophy CJ, Greenstone MA. *How well do we care for patients with end stage chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comparison of palliative care and quality of life in COPD and lung cancer*. *Thorax* 2000;55:1000-6.
 - 15 Nava S, Sturani C, Hartl S, et al. on behalf of the European Respiratory Society Task Force on Ethics and decision-making in end stage lung disease. *End-of-life decision-making in respiratory intermediate care units: a European survey*. *Eur Respir J* 2007;30:1442-50.
 - 16 Vitacca M, Grassi M, Hill N, et al. *Last 3 months of life in home ventilated patients: the family perception*. *CCM* 2008, submitted.
 - 17 Polkey MI, Green M, Moxham J. *Measurement of respiratory muscle strength*. *Thorax* 1995;50:1131-5.
 - 18 De Troyer A, Borenstein S, Cordier R. *Analysis of lung volume restriction in patients with respiratory muscle weakness*. *Thorax* 1980;35:603-10.
 - 19 Scalvini S, Vitacca M, Paletta L, et al. *Telemedicine: a new frontier for effective health-care services*. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004;61:226-33.
 - 20 Mair F, Whitten P. *Systematic review of studies of patients satisfaction with telemedicine*. *BMJ* 2000;320:1517-20.
 - 21 Vitacca M, Bianchi L, Guerra A, et al. *Tele-assistance in chronic respiratory failure patients: a randomised clinical trial*. *Eur Respir J* 2009 in press.
 - 22 Vitacca M, Escarrabill J, Galavotti G, et al. *Home mechanical ventilation patients: a retrospective survey to identify level of burden in real life*. *Monaldi Arch Chest Dis* 2007;67:142-7.
 - 23 Smith B, Appleton S, Adams R, et al. *Home care by outreach nursing for chronic obstructive pulmonary disease*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;3:1-12.
 - 24 Hernandez C, Casas A, Escarrabill J, et al. *Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients*. *Eur Respir J* 2003;21:58-67.
 - 25 Farrero E, Escarrabill J, Prats E, et al. *Impact of a hospital-based home-care program on the management of COPD patients receiving long-term oxygen therapy*. *Chest* 2001;119:364-9.
 - 26 Cotton MM, Bucknall CE, Dagg KD, et al. *Early discharge for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial*. *Thorax* 2000;55:902-6.
 - 27 Kwok T, Lum CM, Chan HS, et al. *A randomized, controlled trial of an intensive community nurse-supported discharge program in preventing hospital readmissions of older patients with chronic lung disease*. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1240-6.

TERAPIA DELL'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA ACUTA

Santino Marchese, Andrea Vianello*, Gianpaolo Malomo**, Michele Vitacca***

Azienda di Rilievo Nazionale ad Alta Specializzazione, Ospedale Civico, Palermo; * U.O. di Fisiopatologia Respiratoria, Azienda Ospedaliera, Padova; ** ASL 2, Ospedale Civile di Lungro, Carolei (CS); *** U.O. di Pneumologia Riabilitativa, Centro di Svezamento Prolungato, Fondazione "S. Maugeri", IRCCS Lumezzane (BS)

L'insufficienza respiratoria acuta (IRA) è una sindrome che riconosce molte cause, quindi la terapia prevede sia il trattamento della patologia causale che il mantenimento della funzione respiratoria come parametro vitale.

In questo capitolo ci occuperemo del mantenimento della funzione respiratoria come parametro vitale, rimandando la terapia della patologia causale al trattamento delle singole entità nosologiche.

La classificazione dell'insufficienza respiratoria acuta in due tipi: 1) l'insufficienza respiratoria acuta ipossiêmica; 2) insufficienza respiratoria acuta ipossiêmica-ipercapnica ha implicazioni non soltanto nosologiche, ma anche cliniche e terapeutiche.

Ossigenoterapia nell'IRA

Tutti i tessuti, e quindi gli organi, necessitano di ossigeno (O_2) per sopravvivere. Affinché l' O_2 venga diffuso ai tessuti sono

necessari: un'adeguata ventilazione, un adeguato scambio dei gas ed infine un'adeguata circolazione sanguigna. Le riserve di O_2 nell'organismo sono molto ridotte in tutti gli organi che prendono parte al processo di ossigenazione (polmoni, sangue, tessuti), così il mancato apporto di O_2 viene avvertito dopo soli 4 minuti. I meccanismi che conducono all'ipossia tissutale li possiamo dividere: a) secondari all'ipossiemia arteriosa; b) secondari ad alterato trasporto dell'ossiemoglobina (Tab. I).

La somministrazione di O_2 è il cardine del trattamento del paziente con insufficienza respiratoria acuta, dopo aver controllato la pervietà delle vie aeree. Le indicazioni prevedono: arresto cardiaco e/o respiratorio; grave distress respiratorio; ipotensione. In questi casi l'immediata esecuzione dell'emogasanalisi permette di conoscere oltre la PaO_2 anche la $PaCO_2$ ed il pH del paziente fondamentali per gli interventi successivi.

Tabella I. Meccanismi fisiopatologici dell'ipossiemia.

Ipossiemia arteriosa	Alterato trasporto dell'ossiemoglobina
Bassa pressione di O_2 ispirata (grandi altezze)	Inadeguata perfusione dei tessuti
Ipoventilazione alveolare	Bassa concentrazione di emoglobina
Alterato rapporto ventilazione-perfusione	Anormale curva di dissociazione dell'emoglobina
Shunts ds > sn	Avvelenamento enzimi intracellulari

Tabella II. Efficacia clinica del trattamento con ossigeno.

Ipossiemia arteriosa	Risposta all'O₂
Alterazione del rapporto ventilazione-perfusione (es. polmoniti ed atelettasie polmonari)	Risposta all'O ₂ dipende dal rapporto V/Q all'interno delle aree del polmone e quindi non facilmente prevedibile
Ipoventilazione alveolare (es. overdose da farmaci, malattie neurologiche)	Rapida correzione della PaO ₂ , ma la correzione della ventilazione deve essere l'obiettivo primario
Shunt ds vs. sn (polmoniti, embolia polmonare, difetti inter-atriali etc.)	Se lo shunt è maggiore del 20% l'ipossiemia persiste nonostante elevate FiO ₂
Ipossia tessutale senza ipossiemia arteriosa	Risposta all'O₂
Infarto del miocardio	Se è verificato che non c'è ipossiemia arteriosa non deve essere dato
Stati bassa gittata cardiaca (anemia, insufficienza cardiaca, shock ipovolemico)	In assenza di ipossiemia arteriosa bisogna pensare a correggere il problema clinico primario
Intossicazioni da monossido di carbonio	Alte FiO ₂ è il trattamento essenziale anche se la PaO ₂ è normale perché l'O ₂ compete con il CO nel legame con l'emoglobina riducendo l'emivita dell'ossido di carbonio da 320 a 80 min.

L'efficacia della somministrazione dell'ossigeno nelle principali condizioni cliniche è schematizzata in Tabella II.

Le indicazioni all'ossigenoterapia in acuto vengono sintetizzate dall'*American College of Chest Physician and National Heart Lung and Blood Institute* come di seguito:

- arresto cardiaco e respiratorio;
- ipossiemia ($< 7,8$ kPa, SaO₂ $< 90\%$);
- ipotensione (pressione sistolica < 100 mmHg);
- bassa gittata cardiaca e acidosi metabolica (bicarbonato < 18 mmol/l);
- distress respiratorio (frequenza respiratoria > 24 min).

Principali condizioni in cui può essere somministrata l'ossigenoterapia:

1) paziente in respiro spontaneo; 2) paziente in ventilazione meccanica con ventilatore senza miscelatore di O₂ al suo interno; 3) paziente in ventilazione meccanica con ventilatore con miscelatore di O₂ al suo interno.

La somministrazione di O₂ ad un paziente implica sempre la valutazione di due parametri: 1) correzione di O₂ ottenuta; 2) possibili effetti secondari a basse concentrazioni

(aumenti della CO₂ per l'azione sui recettori e quindi sul *drive*) e ad alte concentrazioni di O₂ (tossicità sul parenchima polmonare).

Paziente in respiro spontaneo. I sistemi che ci consentono di somministrare O₂ sono:

- 1) cannule nasali;
- 2) ventimask;
- 3) sondini naso-faringei.

Il primo sistema è molto utilizzato per i pazienti con lieve ipossiemia e nei casi in cui la correzione necessita di bassi flussi. In questo caso si imporrà un flusso in l/min che verrà somministrato al paziente. Per capire quanto O₂ "reale" si somministra ad un paziente si dovrebbe calcolare la frequenza respiratoria e la quantità di aria inspirata e quantizzare i flussi di aria che si miscelano con l'O₂ nell'inspirazione (il flusso di O₂ impostato è l/min. e in un minuto il paziente avrà delle fasi inspiratorie che espiratorie, ma quello effettivo sarà soltanto l'inspiratorio), non considerando i casi in cui il paziente respirerà dalla bocca aggiungendo un fattore di dispersione di O₂ ulteriore. Diventando questo calcolo difficilissimo il metodo più immediato e pratico è quello di valutare il risultato: \geq

SaO₂ 92%, con successivo controllo della emogasanalisi per verificare possibili aumenti della PaCO₂. L'aumento della PaCO₂ si verifica nei soggetti con una insufficienza respiratoria acuta ipossiémica-ipercapnica o nei soggetti con ipoventilazione alveolare "latente". In questi casi l'obiettivo della somministrazione di O₂ si prefigge di raggiungere un valore PaO₂ > 6.65 kPa con un pH non inferiore a 7.26 ed instaurare contemporaneamente una ventilazione meccanica.

Il sistema della ventimask è molto più preciso in termini di FiO₂ fornita (sempre che la ventilazione min. del paziente rimanga entro dei limiti previsti dal sistema) perché sia che il paziente respiri con la bocca che con il naso riceverà sempre la FiO₂ prevista. Il principio su cui si fonda è riportato nella Figura 1.

Anche qui il sistema di controllo è quello del risultato indiretto ottenuto con la stessa procedura.

L'ultimo sistema è quello del sondino nasofaringeo, ormai poco utilizzati, perché tendono ad ostruirsi ed a dislocarsi.

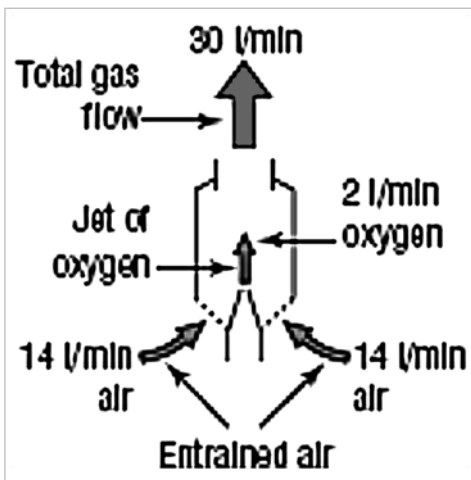


Figura 1. Principio alla base del sistema Ventimask.

Tabella III. Linea Guida per la somministrazione di O₂.

Condizioni cliniche	Frazioni di O ₂ inspirata in %
Arresto cardiaco o respiratorio	100%
Ipossiemia con PaCO ₂ < 5.3 kPa	40-60%
Ipossiemia con PaCO ₂ > 5.3 kPa	24% inizialmente

Paziente in ventilazione non-invasiva

L'utilizzo dei ventilatori domiciliari pressurimetrici su due livelli di pressione ormai ha raggiunto una notevole diffusione, sia per la facilità di adattamento del paziente (ottima qualità del trigger di flusso) sia per la maneggevolezza dell'apparecchio che fa sì che qualsiasi operatore dopo un breve periodo diventi padrone della metodica. Questo sistema però non possiede la possibilità di regolare la frazione di ossigeno erogata (FiO₂), quindi si deve collegare l'ossigeno ad una porta di ingresso che può variare: alcuni possiedono porte sul ventilatore stesso, oppure sulla porta creata con un raccordo subito all'uscita del ventilatore oppure ancora nei pressi della maschera o direttamente nella maschera più o meno vicino alla valvola respiratoria. Tutto questo comporta, come dimostrato da Thys et al. ¹ in un lavoro sperimentale, che la FiO₂ cambia nettamente (Figg. 2, 3).

Il rapporto migliore si ha quando il flusso di O₂ viene collegato alla maschera purché la valvola espiratoria è posizionata nel circuito. Questo spiega perché in alcuni casi pur somministrando alti flussi non si riesce a correggere la SaO₂ inducendo il medico in una valutazione di insufficienza respiratoria "refrattaria" visti gli alti flussi utilizzati, mentre la quantità di FiO₂ erogata è veramente minima. Quindi diventa necessario l'utilizzo di ventilatori con miscelatore incorporato in grado di fornire una FiO₂ preimpostata nota.

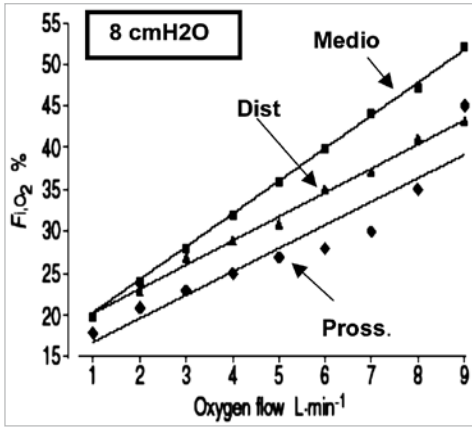


Figura 2. Andamento della FiO_2 per una pressione inspiratoria di 8 cm H_2O a diverse localizzazioni.

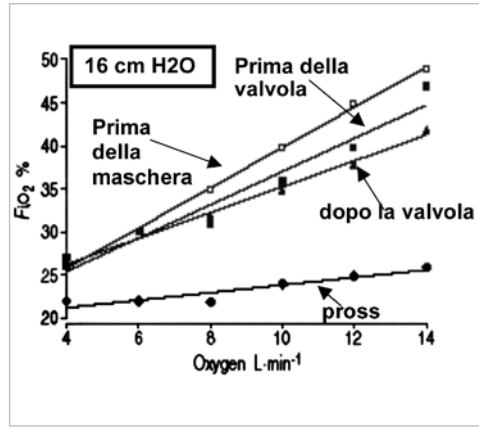


Figura 3. Valori di FiO_2 per una pressione inspiratoria positiva di 16 cm H_2O a diverse localizzazioni.

Tabella IV. Concentrazione di ossigeno.

Oxygen Injection Site	Leak Port	Oxygen Flow (L/min)	Oxygen Concentration (mean ± SD percent)					
			IPAP/EPAP 10/5 cm H_2O	IPAP/EPAP 15/5 cm H_2O	IPAP/EPAP 20/5 cm H_2O	IPAP/EPAP 15/5 cm H_2O	IPAP/EPAP 20/5 cm H_2O	IPAP/EPAP 25/5 cm H_2O
Circuit	Mask	5	33 ± 3	34 ± 2	31 ± 1	30 ± 1	30 ± 2	28 ± 2
		10	41 ± 3	47 ± 4	41 ± 1	38 ± 1	38 ± 2	36 ± 3
	PEV	5	36 ± 1	37 ± 2	35 ± 1	34 ± 1	37 ± 2	34 ± 3
		10	48 ± 2	51 ± 3	49 ± 1	45 ± 1	50 ± 2	44 ± 5
Circuit	Mask	5	37 ± 4	39 ± 6	38 ± 1	38 ± 1	35 ± 2	34 ± 1
		10	51 ± 8	55 ± 11	50 ± 1	49 ± 1	48 ± 2	45 ± 3
	PEV	5	23 ± 1	22 ± 0	22 ± 1	22 ± 1	22 ± 2	22 ± 0
		10	30 ± 2	28 ± 2	26 ± 1	26 ± 1	24 ± 2	24 ± 1
Mask	PEV	5	46 ± 5	38 ± 4	34 ± 1	36 ± 1	33 ± 2	28 ± 2
		10	71 ± 3	54 ± 5	46 ± 1	59 ± 1	47 ± 2	39 ± 4
	Circuit	5	52 ± 3	41 ± 2	36 ± 1	44 ± 1	33 ± 2	29 ± 1
		10	78 ± 3	61 ± 3	52 ± 1	70 ± 1	48 ± 2	38 ± 1

IPAP: inspiratory positive airway pressure; EPAP: expiratory; PEV: plateau exhalation valve

Ventilazione meccanica

La diffusione durante gli anni '90 della ventilazione non invasiva a pressione positiva nel trattamento delle insufficienze respiratorie croniche e successivamente l'affermarsi di apparecchiature più sofisticate dal punto di vista tecnologico, capaci di adattarsi alle esigenze dei pazienti, e nello stesso semplici

da adoperare ha fatto sì che la ventilazione con maschera si imponesse nel trattamento dei pazienti con insufficienza respiratoria acuta. Il gruppo di pazienti che inizialmente venne più studiato fu quello delle BPCO riacutizzata, con una produzione di lavori scientifici che stabilirono l'efficacia di questo trattamento anche al di fuori dell'ambito rianimatorio-intensivistico, ed indicazioni

Tabella V. Selezione dei pazienti per ventilazione non-invasiva.

Indicazioni	Controindicazioni
Dispnea moderata-severa	Arresto respiratorio
Tachipnea (> 24 per ipercapnici > 30 ipossiemic)	Instabilità emodinamica
	Inabilità a proteggere le vie aeree
Uso muscoli accessori	Secrezioni eccessive
Paradosso addominale	Agitazione e scarsa cooperazione
PaCO ₂ > 45, pH < 7,35	Chirurgia addominale recente
PaO ₂ /FiO ₂ < 200	Impossibilità a far aderire la maschera

che sono andate allargandosi ad altre patologie. Le indicazioni e le controindicazioni oggi accettate per la ventilazione non-invasiva in acuto sono riportate nelle Tabelle V e VI.

BPCO riacutizzata

La ventilazione non-invasiva nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta secondaria a BPCO riacutizzata è stata ampiamente studiata in questi ultimi 15 anni definendo anche i pazienti che si giovano maggiormente della metodica. Al riguardo ci sembra fondamentale prendere in esame le meta-analisi pubblicate ed in particolare quella di Keenan, che evidenzia come i pazienti con BPCO riacutizzata e pH < 7,30 sono quelli che hanno i maggiori vantaggi dalla ventilazione non-invasiva sia in termini di riduzione dell'intubazione che delle giornate di degenza ospedaliera.

Successivamente altri studi hanno individuato i principali fattori prognostici di successo e di insuccesso. È stata proposta una carta del rischio di insuccesso della NIV nei pazienti con BPCO riacutizzata (Fig. 3, Tab. VII, VIII).

Tabella VI. Problemi durante ventilazione non invasiva e relative soluzioni.

Problemi	Rimedi
Non miglioramento	Perdite? Sostituire maschera Non sincronia? Setting di ventilazione Secrezioni? Toilette bronchiale/Intubazione Valutare se cambiare ventilatore e/o modalità
Autoinnesco	Perdite? Controllare tenuta maschera < PEEP Condensa nel circuito? Eliminarla
Secchezza nasale	Sol. salina o steroidi locali
Congestione nasale	Sol. Salina o vasocostrittori
Eritema nasale	Valutare i punti d'appoggio
Non tollera la maschera	Cambiare tipo di maschera
Ulcerazioni nasali	Idrocolloidi
Sinusalgia/otalgia	Ridurre le pressioni
Distensione gastrica	Sondino naso gastrico

Liesching et al.⁷ valutando le cause determinanti il successo della ventilazione non invasiva non dipendenti dalle condizioni cliniche del paziente evidenziarono che circa il 70% dei casi di fallimento della NIV era legato al mancato sincronismo paziente-ventilatore e/o alla presenza di perdite aeree nel sistema, cause che possono essere ridotte nettamente da un team esperto e con la possibilità di utilizzare diverse interfacce ed anche ventilatori più sofisticati.

Un altro punto che è stato indagato è la possibilità di un fallimento tardivo della ventilazione non invasiva dopo una iniziale risposta positiva. Al riguardo lo studio di Moretti et al.⁸ ha concluso che il 5-25% dei pazienti

		0-24%		25-49%		50-74%		75-100%	
		pH dopo 2 ore <7,25		pH dopo 2 ore tra 7,25 e 7,29		pH dopo 2 ore ≥7,30			
FR		APACHE ≥29	APACHE <29	APACHE ≥29	APACHE <29	APACHE ≥29	APACHE <29		
GCS 15	<30	72,43	35,42	26,77	7,09	11,11	2,54		
	30-34	87,52	59,42	49,38	16,92	25,02	6,51		
	≥35	92,87	73,10	64,42	27,43	38,25	11,45		
GCS 12 – 14	<30	83,53	51,43	41,37	12,84	19,44	4,80		
	30-34	93,12	73,87	65,32	28,23	39,18	11,86		
	≥35	96,17	83,99	77,76	42,19	54,46	19,98		
GCS ≤11	<30	93,13	73,90	65,36	28,26	39,22	11,87		
	30-34	97,31	88,31	83,43	51,25	63,27	26,45		
	≥35	98,53	93,35	90,33	66,12	76,17	40,03		

Figura 4. Carta del rischio di fallimento della NPPV dopo 2 ore di trattamento (mod da 3).

Legenda colori (i numeri corrispondono alla percentuale di pazienti che falliscono in ogni categoria)

Tabella VII. Sintesi di due metanalisi^{4,5} ed una review sistematica⁶ sull'utilizzo della ventilazione non-invasiva nell'insufficienza respiratoria acuta da BPCO riacutizzata.

	Peter ⁴	Lightwoler ⁵	Keenan ⁶	
			Sev.	Mod.
Mortalità (RRA)	- 13%	- 13%	- 12%	- 2%
Rid. Int. OT (RRA)	- 16%	- 18%	- 34%	0
Rid. gg. Deg.	- 5 gg	-3,24 gg	- 5,59 gg	- 0,82 gg

con una risposta iniziale positiva alla ventilazione possono aver un fallimento tardivo con prognosi nettamente peggiore.

Da qui l'indicazione a non ritardare un'eventuale intubazione endotracheale in questo gruppo di pazienti.

Insufficienze respiratorie acute ipossiemiche

Le insufficienze respiratorie acute ipossiemiche hanno trovato una indicazione nella ventilazione soltanto successivamente alle BPCO e questo perché sono delle patologie con ca-

ratteristiche differenti, in particolare per quanto riguarda la prognosi e la risposta alla ventilazione non-invasiva, come si evidenzia dalla Figura 5 che mostra la percentuale di fallimento della NIV nelle varie patologie.

Per quanto riguarda il ruolo della NIV nel trattamento dell'ARDS è stato valutato da diversi studi, il più recente dei quali ed anche il più rappresentativo, è quello di Antonelli et al.⁹. Si tratta di uno studio multicentrico il cui obiettivo era quello di valutare l'utilizzo della NIV nell'ARDS di varia eziologia. Le conclusioni dello studio sono state che l'impiego della NIV come prima linea nel trattamento della ARDS evitava l'intubazione nel 54% dei casi. I fattori che risultarono predittivi di fallimento e quindi di ricorso all'intubazione furono il *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS) > 34 ed il persistere alla prima ora del $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 175$.

Come sottolinea Antonelli, in linea con gli altri lavori sulla NIV in pazienti ipossiemicici, con l'eccezione dell'edema polmonare, è importante eseguire un trattamento in aree "protette" dove è possibile procedere ad una tempestiva intubazione. Diventa quindi indispensabile che il paziente sia gestito in locali

Tabella VIII. Rischio di insuccesso della ventilazione non-invasiva nella BPCO riacutizzata³.

Criteri di insuccesso iniziali	
• Glasgow Coma Score < 11	} Rischio di fallimento > 70%
• APACHE II ≥ 29	
• Frequenza respiratoria ≥ 30 atti/min.	
• pH < 7,25	
Criteri di insuccesso alla 2° ora	
• pH < 7,25	} rischio > 90%

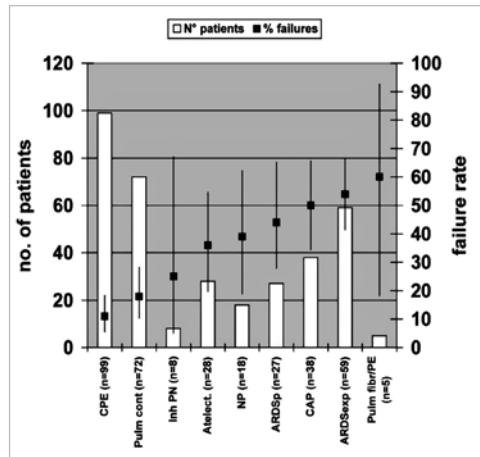


Figura 5. Fallimento della NPPV nella IRA ipossiemicica secondo il tipo di patologia in atto⁸.

dove anche le attrezzature siano adeguate (monitor, ventilatori da rianimazione, defibrillatori etc.).

Tabella IX. Ventilazione non-invasiva applicazioni nell'insufficienza respiratoria acuta ipossiemicica: livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni¹⁰.

Patologie	Livello di evidenza	Forza delle raccomandazioni
Edema polmonare cardiogeno	A	Raccomandato
Polmonite	C	Attenta selezione dei pazienti e stretto monitoraggio
ALI/ARDS	C	Attenta selezione dei pazienti e stretto monitoraggio
Immunocompromessi	A	Raccomandato
Insufficienza respiratoria Post-chirurgica	B	Pazienti appropriati con attento monitoraggio

Tabella X. Fattori predittivi di fallimento della NIV nell'insufficienza respiratoria acuta ipossiemica¹⁰.

ALI/ARDS
SAPSII \geq 35
Acidosi metabolica
PaO ₂ /FiO ₂ \leq 175 dopo 1 ora di NIV
Polmonite
Ipossiemia severa
Shock

Una recente review¹⁰ viene fatto il punto sull'uso della ventilazione non invasiva in pazienti con insufficienza respiratoria acuta ed in particolare nei pazienti ipossiemici indicando patologie alla base dell'IRA e livelli di evidenza (Tab. IX).

Svezzamento

La prognosi nei pazienti con insufficienza respiratoria post-estubazione è severa.

L'uso della ventilazione non invasiva nello svezzamento dei pazienti in ventilazione invasiva è stato più volte oggetto di studi che hanno cercato di dare un ruolo.

Purtroppo, diversamente da quanto ci si aspetterebbe, a tutt'oggi non ci sono idee ben chiare visto che gli studi sono divisi sui risultati e le metanalisi non sembrano apportare dati nell'uno o nell'altro senso per la difficoltà di comparare gli studi (differenti: campione, follow-up, *outcome*) e i risultati attualmente non sono brillanti. In conclusione si può dire che un tentativo può essere fatto anche se è sconsigliato ritardare la reintubazione visti gli alti rischi di questa tipologia di pazienti.

Ventilazione invasiva

Negli ultimi anni la ventilazione invasiva ha sempre di più trovato spazio all'interno delle Unità di Terapia Intensiva Respiratorie (UTIR) sia con la ventilazione per via tra-

cheostomica che con l'intubazione endotracheale.

Le indicazioni alla intubazione orotracheale si possono sintetizzare come segue¹¹:

- 1) ARDS/ALI *non responders* alla ventilazione non invasiva;
- 2) insufficienza respiratoria acuta PaO₂/FiO₂ < 200 e
 - coma, convulsioni, disturbi neurologici,
 - instabilità emodinamica,
 - sanguinamento attivo,
 - necessità di proteggere le vie aeree,
 - necessità di toilette delle vie aeree per copiose secrezioni,
 - recenti traumi facciali o chirurgia gastroesofagea.

La ventilazione per via tracheostomica invece è praticata solitamente nei soggetti in cui si prevedono tempi lunghi di ventilazione, ed è eseguita al fine di ridurre le complicanze legate all'intubazione endotracheale.

Le principali complicanze endotracheali sono rappresentate¹⁰:

- lesioni laringee o tracheali al momento dell'intubazione (edema, lacerazioni, rotture etc.);
- tracheomalacia;
- infezioni delle vie aeree (es. polmoniti);
- stenosi tracheali;
- granulomi;
- fistole tracheo-esofagee o tracheo-arteriose.

Per quanto riguarda il razionale dell'utilizzo delle modalità di ventilazione si è assistito negli ultimi anni ad un profondo cambiamento. Una prima modifica rispetto agli anni passati è l'utilizzo sempre maggiore della modalità pressometrica (PSV, SIMV + PSV, A/C) al fine di avere un migliore adattamento del paziente. Anche altre modalità che una volta venivano usate in "uscita", cioè in via di svezzamento, oggi vengono utilizzate anche in prima battuta valutando la risposta del paziente e nel caso non ci fosse un risultato accettabile si passa ad una modalità come la volumetrica controllata che richiede un mag-

giore impegno in termini di sedazione che di eventuale curarizzazione con l'obiettivo di riprendere il percorso a ritroso non appena il paziente recuperi.

Altre terapie

Oltre alla ventilazione non invasiva e l'ossigenoterapia sono stati utilizzati nel trattamento dei pazienti con insufficienza respiratoria anche altre terapie come: ossido nitrico, elio, assistenza polmonare extracorporea.

Ossido nitrico

L'ossido nitrico (NO) è un gas che ha un'azione vasodilatatrice a livello del circolo polmonare. Al contrario di altri vasodilatatori non ha effetto a livello sistemico perché viene subito inattivato dal legame con l'emoglobina. La sospensione della somministrazione del farmaco elimina l'effetto in alcuni minuti. L'NO è stato utilizzato sia per test farmaco-dinamici, nella valutazione della vasodilatazione nell'ipertensione polmonare primitiva, che come terapia vera e propria durante ventilazione nell'ipossiemia refrattaria in corso di ARDS, ALI ed embolia polmonare massiva^{11 12}. I meccanismi fisiopatologici principali che intervengono in queste patologie sono: 1) aumento delle resistenze con riduzione della superficie di sezione; 2) liberazione di sostanze vasocostrittrici come tromboxano A₂ e serotonina. Quindi l'NO agisce su tutti e due meccanismi. Da un lato la sua azione è legata alla capacità di diffondere dagli alveoli alle arteriole di alta resistenza, agendo come vasodilatatore incrementando il GMP ciclico con successiva defosforilazione della catena leggera della miosina e con conseguente rilasciamento delle arteriose e dall'altro con un meccanismo antiplastrinico con modificazione della reazione infiammatoria guidata dalle piastrine e successiva riduzione del

rilascio delle sostanze come tromboxano A₂ e serotonina.

La dose dell'NO è abbastanza sicura per dosaggi bassi-moderati (fino a 40 ppm). Lo sviluppo della metaemoglobina è dipendente dalla concentrazione dell'emoglobina, dalla saturazione di ossigeno, dall'attività della metaemoglobina riduttasi e dalla dose di NO. La presenza di NO₂, metabolita del NO, può incrementare la reattività delle vie aeree nei soggetti con asma bronchiale. L'NO₂ può inoltre danneggiare le cellule epiteliali polmonari ed indurre proliferazione ed iperplasia delle cellule epiteliali tipo II. Una meta-analisi del 2003 sull'NO¹² concludeva che non ci sono in questo momento evidenze sull'indicazione all'uso del NO e che servono degli studi ben fatti, anche perché molto spesso i pazienti che muoiono per ARDS o ALI hanno alla loro base delle patologie non polmonari la cui prognosi non dipende dalla funzione polmonare di per sé, e quindi la necessità di stratificare le patologie.

Elio

L'elio (He) è un gas inerte con un basso peso atomico e una bassa densità, questo conferisce al gas la capacità di passare attraverso restringimenti con minore turbolenza rispetto agli altri gas. Un altro vantaggio indiretto è legato alla maggiore capacità che ha la CO₂ a diffondere attraverso la miscela elio-ossigeno rispetto alla miscela azoto-ossigeno. La non tossicità dell'elio ci permette di fare delle miscele con varie concentrazioni: 80:20 elio; 70:30 elio. La capacità di dare turbolenza è legata alla densità e alla proporzione dei due gas.

Utilizzo in aerosolterapia

L'elio è stato utilizzato in aerosolterapia per cercare di diffondere meglio i farmaci, ma due principi regolano tale diffusione: 1) l'elio decrementa la frazione della dose totale e la massa respirabile di farmaco quando

confrontata con l'aria¹³. L'elio incrementa il flusso specialmente laddove c'è un moto turbolento incrementando la quantità di farmaco che si deposita^{14 15}.

Utilizzo in ventilazione meccanica

L'elio in ventilazione meccanica è stato principalmente utilizzato in quelle condizioni dove è presente un'ostruzione delle vie aeree con l'effetto di ridurre l'iperinflazione dinamica, dato quest'ultimo messo in relazione con una riduzione della mortalità¹⁶⁻¹⁸ studiarono l'uso dell'elio in pazienti asmatici in ventilazione meccanica invasiva. I risultati furono una riduzione delle pressioni nelle vie aeree e una riduzione della PaCO₂ con risoluzione dell'acidosi. Rodrigo et al.¹⁹, in una metanalisi sistematica che includeva 7 trials (392 pazienti) di casi trattati in un dipartimento d'emergenza, concludevano che non esistono evidenze tali da fare entrare l'elio nel trattamento di routine dei pazienti asmatici intubati e ventilati. Lo stesso autore successivamente pubblicava una review sistematica sull'utilizzo dell'elio in pazienti asmatici non intubati le cui conclusioni erano che non esistono al momento dei dati che indicano l'elio come farmaco di prima scelta nel paziente con asma grave e che necessitano ulteriori studi²⁰.

La conclusione potrebbe essere che l'elio non ha alcun effetto terapeutico sulla patologia che ha determinato l'insufficienza respiratoria acuta, che non presenta effetti collaterali essendo un gas inerte e che la sua funzione è quella di aiutare a migliorare le condizioni affinché i farmaci indicati per quella patologia abbiano effetto e riescano a riportare verso condizioni "pre-insulto".

Per concludere si ricorda che quando si inizia un trattamento con elio è necessario valutare prima le problematiche a cui si può andare incontro in quel paziente²¹.

Assistenza polmonare extracorporea

Negli ultimi anni una nuova tecnica si è presentata nel trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta: l'assistenza polmonare extracorporea²². Questa tecnica prevede l'incannulamento di un vaso arterioso e di uno venoso e passaggio del sangue attraverso una membrana spinto dal gradiente pressorio artero-venoso (Fig. 6). Durante il passaggio attraverso la membrana circa il 90% della CO₂ prodotta può essere rimossa, la quantità di O₂ che passa, invece, è molto ridotta, dipendendo dal coefficiente di diffusione di Krogh, che è circa venticinque volte meno di quello della CO₂. L'applicazione di tale presidio necessita di alcune condizioni minime: un indice cardiaco (CI) di 3 L/min/m² ed una pressione arteriosa media (MAP) di 70 mmHg²³.

Il flusso attraverso la membrana dipende in conclusione da MAP, resistenze della cannula arteriosa, membrana polmonare, cannula venosa, e pressione venosa centrale. La scelta delle cannule è in rapporto al diametro dei vasi e risulta in un flusso di 2.000-3.000 ml/min cioè circa 20-30% della gittata cardiaca^{24 25}.

Il non riuscire a garantire un ottimale scambio di O₂ attraverso la membrana per i problemi precedentemente esposti porta ad un mantenimento comunque della ventilazione meccanica, ma con livelli sicuramente inferiori di PEEP, di pressione di picco inspiratoria e di FiO₂, che sono tra i fattori che sicuramente arrecano un ulteriore danno ai polmoni, già danneggiati dalla patologia che ha determinato l'insufficienza respiratoria.

Le pompe di assistenza polmonare extracorporea sono state usate anche per periodi molto lunghi (es. 100 giorni)²⁶ in attesa che le altre terapie facciano effetto ed il paziente recuperi.

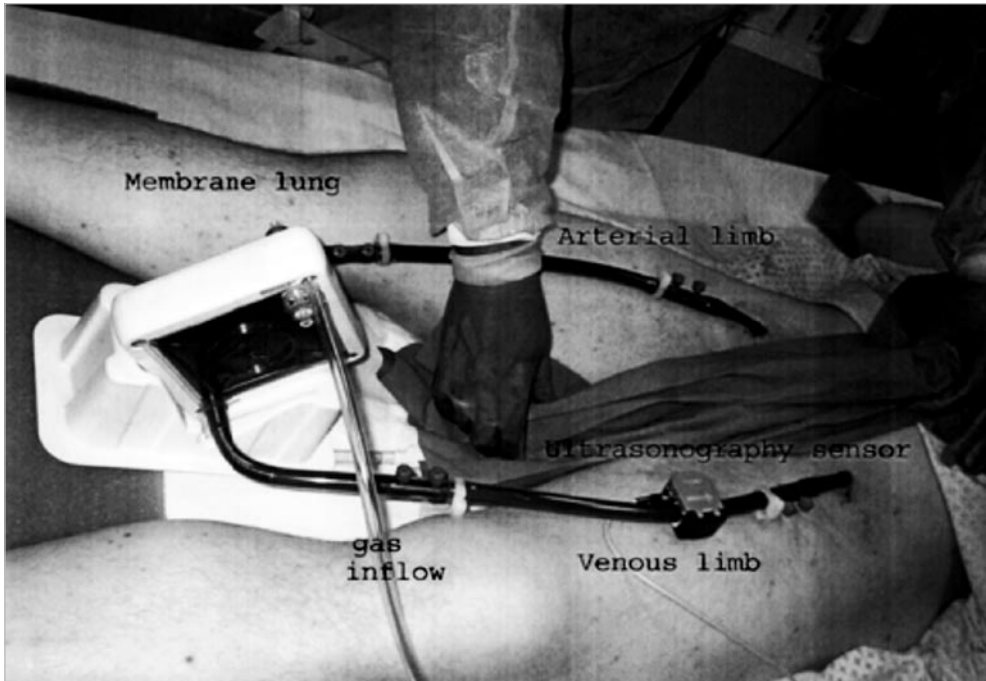


Figura 6. Assistenza polmonare extracorporea.

Bibliografia

- ¹ Thys F, Roeseler J, Reynaert M, Liistro G, Rodenstein DO. *Noninvasive ventilation for acute respiratory failure: a prospective randomised placebo-controlled trial.* Eur Respir J 2002;20:545-55.
- ² Schwenzer KJ, Durbin CG Jr. *The spectrum of respiratory care research: prospective clinical research.* Respiratory Care 2004;49.
- ³ Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS, et al. *A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation.* Eur Respir J 2005;25:348-55.
- ⁴ Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Warn D. *Noninvasive ventilation in acute respiratory failure – a meta-analysis update.* Crit Care Med 2002;30:555-62.
- ⁵ Lightowler. *BMJ* 2003;326:1-5.
- ⁶ Keenan. *Ann J M* 2003;138:861-70.
- ⁷ Liesching, et al. *Chest* 2003.
- ⁸ Moretti, et al. *Thorax* 2000.
- ⁹ Antonelli M, Conti G, Esquinas A. *A multi-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome.* Crit Care Med 2007;35:18-25.
- ¹⁰ Hill NS, et al. *Crit Care Med* 2007;35.
- ¹¹ Tobin MJ, Szold O, Khoury W, et al. *Principles and practice of mechanical ventilation.* Lung 2006;184:1-5.
- ¹² Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. *Inhaled nitric oxide for acute hypoxic respiratory failure in children and adults: a meta-analysis.* Anesth Analg 2003;97:989-98.
- ¹³ Hesse DR, Acosta FL, Kacmarek RM, et al. *The effect of heliox on nebulizer function using a Beta-agonist bronchodilator.* Chest 1999;115:184-9.
- ¹⁴ Habib DM, Garner SS, Brandeburg S. *Effect of Helium-oxygen on delivery of albuterol in a pediatric volume cycled, ventilated lung model.* Pharmacotherapy 1999;19:143-9.
- ¹⁵ Goode ML, Fink JB, Dhand R, et al. *Improvement in aerosol delivery with helium-oxygen mixtures during mechanical ventilation.* Am J Resp Crit Care Med 2001;163:109-14.

- ¹⁶ Menitove SM, Goldring RM. *Combined ventilator and bicarbonato strategy in the management of status asthmaticus*. Am J Med 1983;74:898-901.
- ¹⁷ Darioli R, Perret C. *Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus*. Am Rev Respir Dis 1984;129:385-7.
- ¹⁸ Gluck EH, Onorato DJ, Castriotta R, et al. *Helium-oxygen mixture in intubated patients with status asthmaticus and respiratory acidosis*. Chest 1990;98:693-8.
- ¹⁹ Rodrigo GJ, Rodrigo C, Pollack CV, et al. *Use of helium-oxygen mixture in the treatment of acute asthma: a systematic review*. Chest 2003;123:891-6.
- ²⁰ Rodrigo GJ, Pollack C, Rodrigo C, et al. *Heliox for nonintubated acute asthma patients*. Cochrane Database Syst Rev 2006 CD002884.
- ²¹ Respir Care 2007;52:590.
- ²² Von Mach MA, Kaes J, Omogbehin B, et al. *An update on interventional lung assist devices and their role in acute respiratory distress syndrome*. Lung 2006;184:169-75.
- ²³ Liebold A, Philipp A, Kaiser M, et al. *Pumpless extracorporeal lung assist using an arteri-venous shunt. Application and limitations*. Minerva Anesthesiol 2002;68:387-91.
- ²⁴ De Somer F, van Belleghem Y, Foubert L, et al. *Feasibility of a pumpless extracorporeal respiratory assist device*. J Heart Lung Transplant 1999;18:1014-7.
- ²⁵ Lynch WR, Montoya JP, Brant DO, et al. *Hemodynamic effect of a low-resistance artificial lung in series with the native lungs sheep*. Ann Thorac Surg 2000;69:351-6.
- ²⁶ Dschietzig T, Laule M, Melzer C, Baumann G. *Long-term treatment of severe respiratory failure with an extracorporeal lung assist – a case report*. Intensiv Med 2005;42:365-70.

INSUFFICIENZA RESPIRATORIA E CIRCOLO POLMONARE

Sergio Scoditti, Claudio De Michelis

U.O.C. di Pneumologia-UTIR, Ospedale "Vito Fazzi", Lecce; U.O. di Pneumologia, Ospedale di Imperia

La patologia del circolo polmonare è frequentemente coinvolta nell'insufficienza respiratoria, sia primitivamente come causa principale della sindrome, che come conseguenza della patologia di base.

Ipertensione polmonare secondaria

Le più recenti classificazioni della Ipertensione Polmonare (PH)^{1,2} inseriscono concordemente nel terzo gruppo le forme di PH associate a malattie dell'apparato respiratorio e ad ipossiemia cronicamente persistente. Si tratta di un insieme eterogeneo di condizioni che hanno in comune solo alcuni meccanismi patogenetici. Il comune denominatore, in particolare, è costituito dalla pressoché costante presenza di insufficienza respiratoria (IR) (ipossiémica pura, ipossiémico-iper-capnica o con ipossia intermittente notturna, in relazione alla malattia di base e della fase evolutiva), che, da un lato, è la conseguenza diretta della malattia respiratoria e, dall'altro, svolge un ruolo significativo nella evoluzione stessa, partecipando, in associazione con altri meccanismi peculiari delle varie forme morbose allo sviluppo della PH.

Negli ultimi anni sono stati compiuti progressi nella comprensione di alcuni meccanismi che conducono alla PH nella storia naturale

di questo gruppo di malattie, fornendo dati per un migliore inquadramento dei pazienti e per eventuali nuove ripercussioni terapeutiche future. Anche se l'insufficienza respiratoria, come classicamente acquisito, a causa delle alterazioni dei gas ematici, riveste un ruolo importante nella genesi della PH, tuttavia si deve rilevare che molti altri fattori entrano in causa, con significative differenze patogenetiche, morfologiche e terapeutiche tra le malattie classificate insieme al punto 3 della Classificazione WHO di Venezia. Pertanto, saranno analizzate singolarmente le più importanti tra queste varie condizioni in cui l'IR è spesso l'unico meccanismo in comune o almeno concausa nello sviluppo della PH.

BPCO

a) Aspetti epidemiologici

Data l'elevata prevalenza della BPCO, sarebbe particolarmente importante ed interessante disporre di dati epidemiologici relativi all'incidenza della PH in questo gruppo di pazienti. Tuttavia, anche per le relative difficoltà tecniche della determinazione dei valori pressori, che può richiedere un accertamento invasivo specie nei casi non severi, meno facilmente rilevabili con tecniche ecocardiografiche, disponiamo di dati ottenuti su casistiche di

ampiezza relativamente ristretta. In due studi relativamente datati^{3,4}, viene riportata una incidenza di PH (PAP media > 20 mmHg) in pazienti con malattia ostruttiva di severa entità (FEV₁/VC mediamente 40%) pari al 34-35% del totale. In un recente studio⁵, effettuato su pazienti con malattia molto severa (FEV₁/VC < 27%) viene riportata una incidenza decisamente più elevata del 91%, sottolineando tuttavia contemporaneamente il riscontro di elevati valori di pressione capillare polmonare in più della metà dei pazienti studiati. Elementi indiretti, infine, possono essere desunti dai dati autoptici⁶, che indicano un'incidenza di ipertrofia ventricolare destra nel 40% dei pazienti con BPCO, da ritenersi comunque solo indicativa, vista la non uniformità dei criteri di valutazione morfometrica abitualmente utilizzati dai diversi Autori.

b) Meccanismi patogenetici

Importanti osservazioni possono derivare dall'evoluzione naturale della condizione di PH nell'IR cronica non trattata. È stata rilevata, in uno studio condotto prima della diffusione dell'OLT⁷, una lenta progressione della PH negli anni, con un aumento medio di soli 0,6 mmHg per anno, che risultava correlato inversamente ai valori di PaO₂. Inoltre, è anche importante comprendere quale sia il livello di gravità della BPCO al quale può essere individuata PH. In altri termini, ciò consentirebbe di valutare meglio quanto sia il peso effettivo della ipossiemia rispetto a quello di eventuali altri fattori implicati nella genesi della PH. A questo proposito, uno studio relativamente recente⁸ eseguito su pazienti con BPCO moderata (FEV₁ 45 ± 15%) e senza ipossiemia, ha dimostrato l'assenza di PH a riposo a tale livello di malattia. Tuttavia, il 58% dei pazienti presentava PH durante esercizio, e tale riscontro era significativamente predittivo per lo sviluppo di ipertensione polmonare a riposo a distanza di 7 anni. Queste osservazioni correlano con

dati anatomopatologici⁹ dimostranti anomalie morfologiche arteriolari in pazienti con BPCO lieve. Pertanto, è verosimile che la disfunzione vascolare polmonare, almeno in una certa percentuale di pazienti, inizi precocemente nel corso della BPCO, prima ancora che una significativa IR sia presente.

Le osservazioni precedenti portano a prendere in considerazione i principali fattori responsabili della PH in corso di BPCO. Negli ultimi anni sono state descritte le alterazioni caratteristiche del *remodeling* vascolare, consistenti in progressivo incremento dello spessore dell'intima dovuto a proliferazione di cellule muscolari lisce e deposizione di fibre elastiche e collagene, con riduzione di calibro delle arteriole muscolari e precapillari. Analoghe alterazioni possono osservarsi precocemente nel corso della storia naturale della BPCO. Va sottolineato, tuttavia, che, a differenza di quanto riscontrato nell'ipertensione polmonare primitiva, nella BPCO la tonaca media arteriolare è usualmente normale¹⁰ e che ciò potrebbe essere dovuto ad una riduzione dell'attività recettoriale per agenti stimolanti la proliferazione come, ad esempio, recentemente segnalato¹¹ per il Trasforming Growth Factor β tipo II, e che questo potrebbe essere uno dei motivi per i quali, abitualmente, il livello di PH nella BPCO è decisamente inferiore a quanto rilevato nella forma primaria.

È stata anche dimostrata¹² l'esistenza di una disfunzione endoteliale, manifesta sia in forme precoci che tardive della malattia. Essa comporta uno squilibrio nella produzione di sostanze vasoattive quali NO, prostaciline, endotelina, angiotensina, serotonina, alcune delle quali anche dotate di attività antiproliferativa. La prevalenza di attività vasocostrittrice e stimolante la crescita di cellule muscolari ed endoteliali è alla base dei descritti fenomeni di *remodeling* vascolare sia in forme di pH primaria che secondaria. I meccanismi che innescano tutte le precedenti anomalie biochimiche ed anatomiche

sono rappresentati da ipossia, flogosi ed effetti diretti del fumo di sigaretta. Accanto a questi vanno ricordati, con peso variabile, la perdita diretta di letto vascolare polmonare dovuta alla distruzione parenchimale, l'ipercapnia e l'acidosi con effetto vasocostrittore, l'iperviscosità ematica da eventuale poliglobulia, l'aumento della pressione endoalveolare con compressione dinamica dei capillari. Inoltre, occorre sottolineare che la disfunzione endoteliale, aggravata dallo stress ossidativo, dall'aumento della PCR e di citochine quali Interleuchina-1 e 6, è anche responsabile della riduzione della azione antitrombotica dell'endotelio stesso. Ciò costituisce verosimilmente la causa dello stato di ipercoagulabilità dei pazienti BPCO, specie durante le riascerbazioni, e del frequente di riscontro di trombosi *in situ* nel letto vascolare polmonare in studi post-mortem o su campioni chirurgici dopo intervento per riduzione di volume nell'enfisema. Il significato dell'ipossia alveolare, classicamente riconosciuto, e quindi il peso dell'insufficienza respiratoria nel determinismo della PH, è stato relativamente riconsiderato negli anni sulla base di osservazioni cliniche e sperimentali. A favore del ruolo centrale della ipossia sono le osservazioni che dimostrano analoghe anomalie strutturali arteriolari nella BPCO e nella cronica ipossia da alta quota o sperimentalmente indotta¹³. D'altro canto, una rivalutazione della genesi ipossica nasce dall'osservazione che non esiste una correlazione diretta tra livelli di PaO₂ e pressione arteriosa polmonare⁶, che lesioni arteriolari sono presenti prima dell'insorgenza di insufficienza respiratoria nei fumatori con BPCO⁹, che la somministrazione di O₂ determina variazioni della resistenza vascolare molto variabili tra i pazienti^{9,14} e che la O₂ terapia non risolve la PH ma ne arresta solo la progressione¹⁵. I dati riguardanti il ruolo della flogosi derivano dalla dimostrazione di infiltrazione di linfociti T con fenotipo CD8+ infiltranti l'avventizia arteriolare in

pazienti con BPCO, con significato di promotori del rilascio di citochine proinfiammatorie e vasoattive. Inoltre, la disfunzione endoteliale ed il danno dell'intima sembrano essere correlati al grado di infiltrazione T linfocitaria, conferendole quindi un possibile ruolo attivo nel determinismo del *remodeling* vascolare^{16,17}. Infine, il fumo di sigaretta presenta diretti effetti vasoattivi indipendenti da quelli promuoventi la flogosi. In particolare, è stato osservato che il fumo determina nelle cellule endoteliali inibizione irreversibile della sintesi di NO^{18,19}. In pratica, i vari meccanismi descritti potrebbero agire potenziandosi vicendevolmente a partire da una iniziale disfunzione endoteliale che, in pazienti predisposti, può portare ad un aumento della reattività vascolare e quindi ad alterazioni del rapporto V/Q, promuovendo o aggravando l'ipossiemia. La flogosi può rappresentare un meccanismo di potenziamento del danno vascolare. In un simile contesto, la persistenza di ridotta PaO₂ dovuta alle turbe di ventilazione e scambio gassoso può costituire la causa di progressione delle alterazioni strutturali fino al *remodeling* non reversibile. Differenze individuali nella modulazione della risposta all'ipossia e alle sostanze vasoattive potrebbero spiegare le diversità della risposta ipertensiva riscontrata tra i diversi pazienti. A favore di questo modello interpretativo vanno alcune osservazioni cliniche^{20,21} che sottolineano che i livelli di PAP nella BPCO sono usualmente di entità < 35 mmHg, indipendentemente dal livello di gravità della malattia, ad eccezione di una minoranza di pazienti (tra 1% e 7% circa) nei quali si riscontrano valori decisamente elevati con ostruzione delle vie aeree non grave e molto severa riduzione della DLCO, con aspetti quindi simili a quelli osservati nelle forme di ipertensione polmonare primitiva. La spiegazione di ciò potrebbe risultare dalla recente dimostrazione²² di un particolare assetto genotipico che comporta maggiore espressione per il transporter della

serotonina, responsabile della vasocostrizione ipossica e del *remodeling* vascolare, nel muscolo liscio delle arteriole polmonari di pazienti BPCO con livelli di PH più elevati rispetto a quanto rilevato in pazienti con analogo livello di ipossiemia ma diversi genotipi.

c) Aspetti fisiopatologici

Un'analisi di alcuni meccanismi fisiopatologici, può aiutare a rivalutare criticamente peculiari aspetti clinici della malattia, con particolare riferimento alle modificazioni morfo-funzionali del cuore destro. Innanzitutto, per quanto riguarda la valutazione della funzionalità del ventricolo destro (VD), si ritiene usualmente che una riduzione della frazione d'eiezione (RVEF) rappresenti indice di ridotta funzione sistolica. Tuttavia, va ricordato che il comportamento del VD è quello di una pompa a volume e non a pressione. Ciò significa che esso tende a rispondere agevolmente alle variazioni del volume di riempimento, aumentando la gittata in caso di incremento di volume circolante, mentre la risposta alle variazioni acute di pressione è meno efficiente. Pertanto incrementi rapidi della pressione polmonare comportano rapido calo della gittata per incapacità di risposta. Nella PH secondaria a BPCO, invece, l'aumento della pressione polmonare avviene lentamente e non è di solito eccessivo. Pertanto il VD tende a mantenere una normale gittata sistolica nonostante un calo di RVEF, il che non costituisce quindi un indicatore ottimale di insufficienza contrattile. Infatti, è stato rilevato che, nella maggioranza dei pazienti, la contrattilità ventricolare destra è mantenuta normale^{23 24}, con normale livello di portata cardiaca in condizioni di stabilità. Durante gli episodi di riesacerbazione, invece, il brusco aumento della pressione polmonare può determinare un reale calo di contrattilità con insufficienza funzionale del VD. Per queste considerazioni, dovrebbe oggi essere abban-

donato l'uso del concetto generico di "cuore polmonare" a favore di definizioni più accurate che inquadrino il paziente precisando gli eventuali aspetti di ipertrofia, di dilatazione, insufficienza contrattile del VD ed i livelli di PH.

Dalle precedenti osservazioni, derivano anche riflessioni su due sintomi importanti comunemente osservabili in questi pazienti, edemi declivi e dispnea da sforzo.

Nell'IR l'ipossiemia e l'ipercapnia contribuiscono all'incremento del tono simpatico. Ciò determina una maggiore congestione venosa, che aggrava la distensione atriale destra, a sua volta causa di incremento ulteriore del tono adrenergico. L'aumento dell'attività simpatica ha come conseguenza la riduzione del flusso plasmatico renale, l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, con riassorbimento tubulare di sodio, acqua e bicarbonato. Inoltre, è stato anche dimostrato un incremento della secrezione di ADH in pazienti BPCO ipossiemicici, che, in questo contesto, può ulteriormente aggravare il bilancio idro-salino. La distensione atriale destra determina l'increzione del peptide natriuretico con funzione di freno a questa eccessiva ritenzione idrosalina, non sempre con esito vantaggioso. Questi eventi si realizzano in assenza di una reale insufficienza contrattile del VD²⁵ e di ciò occorre tenere conto per un adeguato approccio terapeutico. In condizioni di riacutizzazione di BPCO, invece, esiste una quota di pazienti che sviluppano più elevati livelli di PH per maggiore reattività vascolare all'ipossiemia. In questi casi, per la scarsa capacità del VD di adattarsi al rapido sovraccarico di pressione, può realizzarsi una effettiva insufficienza contrattile del VD con aumento delle pressioni di riempimento e calo di portata²⁶. Modificazioni emodinamiche molto significative e complesse possono verificarsi in questi pazienti anche durante attività fisica, contribuendo ad aggravare la dispnea da sforzo. L'aumento del pH da sforzo è causato, con peso va-

riabile nel singolo paziente, da caduta della PaO_2 rispetto ai valori basali, scarsa capacità del letto capillare di accogliere l'aumento di gittata a causa della distruzione anatomica, compressione capillare da incremento della pressione endoalveolare dovuta all'iperinsufflazione dinamica nei pazienti con grave *flow limitation*, eccessiva risposta vasocostrittrice all'ipossia per disfunzione endoteliale. La vasocostrizione ipossica può essere anche accentuata dall'aumento dell'attività simpatica che accompagna lo sforzo. È anche ipotizzabile che, in alcuni pazienti, i ripetuti episodi di incremento della pressione polmonare associati all'attività fisica possano contribuire nel tempo alla progressione della PH e alla genesi dell'ipertrofia del VD²⁷. Pertanto occorre sottolineare che il fattore limitante lo sforzo nei pazienti con BPCO non sempre è costituito solo dal raggiungimento del limite ventilatorio, ma che una componente emodinamica per incremento acuto della PAP può essere associata, con possibili ripercussioni terapeutiche (O_2 terapia durante sforzo piuttosto che broncodilatatori).

d) Prospettive terapeutiche

La comprensione dei meccanismi patogenetici descritti costituisce il punto di partenza per interessanti considerazioni terapeutiche. Ancora oggi l'OLT rimane il trattamento di riferimento. Deve essere tenuto presente che l'ossigeno arresta o rallenta la progressione della PH ma che solo in pochi pazienti può normalizzare i valori di PAP. Inoltre, a sostegno della complessità del problema, si deve sottolineare che lo studio NOTT ha dimostrato che la riduzione di mortalità ottenuta con l'OLT non è correlata al miglioramento della PH. Negli anni passati sono state studiate varie categorie di farmaci, non sempre con esiti soddisfacenti. Una classe potenzialmente vantaggiosa è quella dei vasodilatatori, nell'ipotesi che la riduzione dei valori

pressori in arteria polmonare potesse condurre a miglioramenti emodinamici complessivi. Tuttavia, nessuna classe (calcio antagonisti, ACE inibitori, idralazina, alfa litici etc.) ha dimostrato efficacia. In effetti, il problema non è quello di ottenere solo la riduzione della PAP, che avviene anche in modo significativo, ma piuttosto il fatto che la soppressione della vasocostrizione ipossica comporta il peggioramento del rapporto V/Q con conseguente calo della PaO_2 . Inoltre, almeno per alcuni farmaci, la riduzione della portata cardiaca per ridotto ritorno venoso causa addirittura un peggioramento del trasporto ematico dell' O_2 in periferia. Infine, la non selettività per il circolo polmonare causa spesso effetti sistemici non tollerabili³⁰.

Più recenti e ancora in fase di valutazione sono gli studi sull'impiego del NO inalato. La somministrazione continua a riposo causa, anche per questo agente, il deterioramento dello scambio dei gas con meccanismo analogo a quello dei vasodilatatori. Tuttavia, è interessante l'osservazione che la somministrazione durante esercizio fisico o mediante piccolo bolo inviato all'inizio dell'inspirazione determini al contrario un favorevole effetto emodinamico senza ripercussioni sullo scambio gassoso, probabilmente perché in tale modo il gas raggiunge solo le unità meglio ventilate con le migliori costanti di tempo, esercitando la sua azione solo in tali sedi. Anche la somministrazione combinata di O_2 e NO ha dimostrato vantaggi rispetto alla O_2 terapia da sola. Tuttavia, non è ancora chiaro se l'uso terapeutico a lungo termine offra reali benefici³¹⁻³³ e neppure se esistano fenomeni di tossicità da uso prolungato. Alcuni aspetti morfo-funzionali comuni tra la PH secondaria a BPCO e quella primitiva spiegano l'interesse nello studio di farmaci dimostratisi efficaci nel migliorare lo squilibrio tra vasocostrizione e vasodilatazione ed il *remodeling* vascolare come gli antagonisti dell'Endotelina-1. Tuttavia, al momento,

non esistono ancora indicazioni all'uso di questi agenti terapeutici al di fuori di trias clinici. Infine, esistono dati controversi circa il trattamento chirurgico dell'enfisema con LVRS. In alcune casistiche è stato rilevato l'incremento dei valori di PAP a distanza, forse a causa di un'ulteriore perdita di letto capillare³⁴. In altre³⁵, al contrario, si è osservata una riduzione della PAP durante esercizio dopo intervento, probabilmente in seguito alla riespansione di parenchima compresso con recupero di vasi. Accanto a questi dati contrastanti, che rendono difficile un giudizio sul reale vantaggio emodinamico della LVRS, va ricordato il significato di controindicazione all'intervento da attribuirsi al riscontro di PAP > 35 mmHg quale indicatore di scarsa compliance del letto vascolare polmonare.

Malattie interstiziali polmonari

a) Aspetti epidemiologici

La frequenza con cui viene riscontrata PH nelle malattie interstiziali polmonare varia dal 32% all'85% a seconda delle varie casistiche. Inoltre, al cateterismo cardiaco destro, circa il 9% dei pazienti presenta ipertensione severa. La variabilità è probabilmente legata alla fase clinica in cui viene ricercata l'eventuale PH. In studi sull'evoluzione della fibrosi idiopatica, si riscontrava un aumento nel tempo del riscontro di PH, con dimostrazione del problema nel 90% dei pazienti durante il follow-up^{36 37}. Un'osservazione interessante è che non si rileva una stretta correlazione tra entità del danno funzionale restrittivo, espresso in termini di riduzione della FVC, e livello di PH³⁸, facendo così ipotizzare che esistano altri meccanismi alla base del danno vascolare. In ogni caso, il riscontro di PH nel decorso della fibrosi polmonare assume un significato pronosticamente negativo, con mortalità correlata direttamente ai livelli pressori³⁹.

b) Meccanismi patogenetici

Il ruolo patogenetico dell'ipossia quale fattore determinante la PH associata a fibrosi polmonare sembra ridimensionato negli ultimi anni. Gli studi hanno dimostrato che i fenomeni di *remodeling* vascolare associati al danno fibrosante, conducono alla formazione di aree di rarefazione vascolare in alcune sedi e di neovascolarizzazione in altre. Tuttavia, il livello complessivo della superficie vascolare è ridotto dalla perdita di vasi specie nelle aree più ricche di foci fibroblastici o di maggiore distruzione parenchimale⁴⁰. I fenomeni neoangiogenetici, inoltre, probabilmente non hanno valore protettivo nei confronti della PH poiché sono dimostrabili alterazioni strutturali dei neovasi. Esistono anche dati a favore di una disfunzione endoteliale almeno in alcuni pazienti, che determinerebbe l'espressione di geni responsabili della produzione di sostanze vasoattive con funzione vasoconstrictrice e fibrosante (TNF, leucotrieni, fattori di crescita piastrinica, fattore di crescita fibroblastico, fattore di crescita endoteliale). In sintesi, il ruolo patogenetico dell'insufficienza respiratoria associata alla fibrosi polmonare nel determinismo della PH va ridimensionato a favore di un peso crescente imputabile alle anomalie cellulari e biochimiche che conducono al sovvertimento strutturale del circolo polmonare.

c) Aspetti fisiopatologici

Quanto espresso a proposito delle modificazioni strutturali e funzionali del cuore destro nella BPCO può essere ritenuto valido anche nella PH in corso di fibrosi polmonare. Usualmente i pazienti con interstizio-patia sviluppano valori più elevati di PAP nel corso della malattia, fenomeno che potrebbe condurre più frequentemente ad un'effettiva e più precoce insufficienza ventricolare destra. Più del 30% dei pazienti presentano PAP > 25 mmHg, con mortalità direttamente correlata ai livelli pressori.

d) Prospettive terapeutiche

In un contesto patogenetico in cui prevale il sovvertimento strutturale sui meccanismi funzionali, si comprendono gli scarsi effetti benefici dell'OLT sulla progressione della PH. Inoltre, sorgono interrogativi circa l'opportunità della somministrazione di alti flussi di O₂, spesso necessari nelle fasi più avanzate di malattia per ottenere sufficienti livelli di PaO₂, vista la tossicità dei radicali liberi dell'ossigeno. Gli studi sugli effetti di nuovi farmaci per prevenire la progressione del danno fibrosante, la disfunzione endoteliale ed il *remodeling* vascolare serviranno a fornire risposte terapeutiche future. Al momento, pertanto, non esistono ancora nuove possibilità terapeutiche da inserirsi nell'uso clinico routinario in questa categoria di pazienti.

Disturbi Respiratori Sonno Correlati

Sotto la generica definizione di Disturbi Respiratori Sonno Correlati (DRSC) sono classificate condizioni fisiopatologicamente eterogenee che hanno in comune solo il fatto che le alterazioni del pattern respiratorio e/o dello scambio gassoso insorgono, almeno nelle fasi non complicate della malattia, in stretta dipendenza dalle modificazioni dei sistemi di regolazione del respiro fisiologicamente associate al sonno. I meccanismi mediante i quali si sviluppano le diverse forme sono tuttavia significativamente differenti, con complesse interazioni tra alterazioni strutturali delle vie aeree e disfunzioni nella regolazione del respiro e dei sistemi che garantiscono la ventilazione alveolare. Per quanto riguarda le relazioni tra i DRSC e danno vascolare polmonare, va rilevato che, fondamentalmente, sono individuabili tre modelli principali. Il primo è rappresentato dalle condizioni con ostruzione delle vie aeree superiori (VAS), la Sindrome da Apnea ostruttiva del sonno (OSAS), in cui il danno

vascolare polmonare è secondario alle anomalie respiratorie. Il secondo è costituito dalla Sindrome da Apnea Centrale con respiro periodico di Cheyne-Stokes (CSA-CSR), in cui l'anomalia respiratoria è diretta conseguenza della disfunzione del cuore sinistro. Il terzo modello è quello delle condizioni di ipoventilazione durante il sonno associate a malattie restrittive non parenchimali, che sono inserite separatamente nel punto 3 della classificazione WHO del 2003. Nell'analisi del rapporto tra DRSC e PH si considereranno solo i dati riguardanti l'OSAS, poiché, nella CSA-CSR, la PH è di tipo postcapillare a causa dell'insufficienza del ventricolo sinistro, e, per quanto riguarda le forme di ipoventilazione nel sonno, gli aspetti fisiopatologici sono comuni a quelli delle forme di cronica ipoventilazione.

a) Aspetti epidemiologici

Le varie casistiche riportano un'incidenza di PH nei pazienti affetti da OSAS compresa tra il 17% ed il 52%⁴¹. Tuttavia, va tenuto presente che è difficile ottenere campioni sufficientemente rappresentativi di pazienti con OSAS pura, in assenza, in altre parole, di altre comorbidità associate ad IR di per sé come obesità e BPCO. In ogni caso, alcuni studi che escludevano i pazienti con BPCO, hanno individuato un'incidenza tra il 27% e il 34%. Altro problema nell'interpretazione di questi dati potrebbe essere relativo al fatto che una parte dei pazienti OSAS con PH può, a causa dell'OSAS stessa, manifestare un'insufficienza ventricolare sinistra, conferendo, pertanto, un significato postcapillare alla PH. In ogni caso, anche se sempre su casistiche relativamente limitate⁴², si stima che PH sia presente nel 27% dei pazienti OSAS.

b) Meccanismi patogenetici

Durante gli episodi di apnea ostruttiva, si associano diversi meccanismi che influenzano direttamente o indirettamente il circolo polmonare. Essi sono schematizzabili

in alterazioni meccaniche, biochimiche e neurovegetative. Le prime sono dovute alle cicliche oscillazioni delle pressioni intratoraciche durante gli atti respiratori a VAS occluse. Ciò comporta, per la marcata caduta di pressione intrapleurica, incrementi della pressione trasmurale in arteria polmonare anche molto severi. Le seconde sono rappresentate dagli episodi di ipossia ed ipercapnia intermittente e riossigenazione apnea correlate. Le ultime sono legate all'ipertono adrenergico che occorre al momento dell'arousal con il quale termina l'evento respiratorio. Le alterazioni della pressione polmonare rilevate in acuto durante il sonno possono condurre, in alcuni pazienti, allo sviluppo di PH anche in veglia, pur non registrandosi di solito livelli di severità. I meccanismi chiamati in causa sono la vasocostrizione ipossica, gli effetti negativi sulla funzione endoteliale dei fenomeni di ipossia intermittente ed il *remodeling* vascolare^{43,44}. Non è ancora chiaro, tuttavia, se sia necessaria ipossia anche diurna per determinare PH oppure siano sufficienti le fasi desaturazioni apnea correlate. Gli studi clinici sono stati condotti su un relativamente basso numero di pazienti e non sempre mediante cateterismo cardiaco, perciò i dati possono essere contestabili. Gli studi su modelli animali con ipossia ed ipercapnia intermittenti⁴⁵ per alcune ore al giorno, peraltro senza occlusione delle VAS, dimostrano la comparsa di PH, ma esistono dubbi che i dati possano essere trasportabili direttamente all'OSAS dell'uomo. È stata segnalata anche una riduzione della risposta ventilatoria all'ipossia e all'ipercapnia in pazienti OSAS⁴⁶, ipotizzando un ridotto livello ventilatorio quale causa dell'ipossiemia diurna in questi pazienti, dimostrando anche che il trattamento con CPAP normalizza il ridotto *drive* respiratorio. Tuttavia, in queste osservazioni, è difficile separare il ruolo di altri fattori, specie l'obesità, in grado di determinare ipoventilazione indipendentemente dagli effetti sulle VAS.

c) Prospettive terapeutiche

Anche se non totalmente chiarite sono le relazioni tra OSAS e PH, va tuttavia segnalato che il trattamento con CPAP è in grado di normalizzare i livelli pressori purché non esistano altre cause aggiuntive. In acuto, la CPAP annulla i fasici incrementi di pressione trasmurale apnea correlati, l'ipertono adrenergico e gli episodi di desaturazione fasica. Nel tempo, il miglioramento emodinamico osservato dipenderebbe dal ripristino della funzione endoteliale per rimozione degli episodi di ipossia intermittente⁴⁷.

Condizioni di ipoventilazione alveolare cronica

In questo gruppo s'inseriscono malattie che conducono, per definizione, all'insufficienza respiratoria ipossiemo-iperapnica. Ogni condizione in grado di compromettere stabilmente la genesi, la trasmissione o la trasduzione meccanica del segnale motorio respiratorio rientra in questo modello: malattie neuromuscolari, della parete toracica e obesità severa rappresentano certamente le condizioni più comunemente riscontrabili. Alla ipoventilazione possono associarsi nel tempo anche danni parenchimali polmonari secondari soprattutto a processi flogistici e ristagno di secrezioni, per cui il modello fisiopatologico della pura ipoventilazione cronica può complicarsi. Nel caso dell'obesità, inoltre, possono comparire anche anomalie ostruttive delle VAS durante sonno, rendendo più complessi gli aspetti disfunzionali. In ogni caso, le alterazioni del circolo polmonare secondarie all'ipoventilazione alveolare pura saranno descritte come modello di base.

a) Aspetti epidemiologici

Non è agevole individuare l'incidenza di PH in questo eterogeneo raggruppamento. È forse più utile rilevare che l'IR è una con-

seguenza inevitabile con la progressione del deficit restrittivo oltre un certo livello e che, inoltre, per un periodo di variabile durata a seconda della malattia di base, le alterazioni dei gas ematici si realizzano solo durante il sonno. Solo in una fase più avanzata sarà possibile individuare ipossiemia ed ipercapnia in veglia. Pertanto, la diagnosi precoce del problema non può prescindere da un approccio fisiopatologico completo che esplori anche il profilo respiratorio durante sonno.

b) Meccanismi patogenetici

In una fase precoce di malattia l'IR è presente solo durante sonno. Occorre premettere che la desaturazione notturna da ipoventilazione pura è funzionalmente ben differente dalla desaturazione dell'OSAS. Nel primo caso, si tratta di eventi tonicamente prolungati e non associati a rilevanti squilibrio neurovegetativo. Nel secondo caso, il modello è quello dell'ipossia intermittente – riossigenazione associata alle alterazioni neurovegetative che accompagnano l'ostruzione delle VAS e l'arousal. Inoltre, mancano nell'ipoventilazione le marcate oscillazioni della pressione intrapleurica a cui conseguono i facili incrementi di pressione trasmurale in arteria polmonare rilevati nell'OSAS. Nel tempo, la cronica ipoventilazione alveolare esercita i suoi effetti sul circolo polmonare in seguito all'ipossiemia ed all'ipercapnia. Pertanto, la vasocostrizione ipossica è il meccanismo principale alla base della PH in questi pazienti. Interessanti considerazioni sul ruolo dell'ipercapnia derivano da osservazioni sperimentali recenti. Classicamente⁴⁸, è stato sostenuto che ipercapnia e acidosi respiratoria siano fattori aggravanti la vasocostrizione ipossica nel circolo polmonare in pazienti con insufficienza respiratoria cronica. Tuttavia, gli studi clinici hanno preso in considerazione pazienti con BPCO, nei quali esistono anche cause differenti dalle alterazioni dei gas ematici nella genesi della PH, specie nelle fasi di riacutizzazione

con maggiore ipercapnia. Gli studi in vitro hanno fornito in passato risultati contrastanti circa le influenze dell'ipercapnia sulla vasocostrizione ipossica. Dati recenti sull'animale ed in vitro hanno suggerito addirittura un ruolo protettivo svolto dalla cronica ipercapnia sulla vasocostrizione polmonare indotta dall'ipossia, con attenuazione dei fenomeni di *remodeling* vascolare altrimenti indotti dalla cronica ipossia⁵⁰. Nelle condizioni con cronica ipoventilazione alveolare, inoltre, possono variamente manifestarsi fenomeni atelettasici specie nelle sedi basali, che contribuiscono al deterioramento dello scambio gassoso per anomalie del rapporto V/Q, quindi incrementando la vasocostrizione ipossica, e ad una diretta riduzione del letto vascolare per obliterazione compressiva. Il grado di alterazione ventilatoria restrittiva al quale può essere riscontrata PH corrisponde circa ad una FVC < 57% del teorico⁵¹. Pertanto, questo parametro può rappresentare un buon indicatore clinico del fatto che la cronica ipoventilazione inizi a manifestare sfavorevoli effetti sul circolo polmonare.

c) Prospettive terapeutiche

Il trattamento fisiopatologicamente corretto è quello di opporsi all'ipoventilazione ripristinando adeguati livelli dei gas ematici, ricorrendo pertanto alle tecniche di ventilazione meccanica e, eventualmente, all'O₂ terapia.

Ipertensione Arteriosa Polmonare primitiva

Per Ipertensione Arteriosa Polmonare primitiva (IAP) si intende un aumento della pressione del sangue che circola nei polmoni caratterizzata da valori di pressione arteriosa polmonare media (PAP) > 25 mmHg a riposo, con normale pressione arteriosa a catetere incuneato (Weedge) < 15 mmHg, ovvero > 30 mmHg sotto sforzo. SI tratta di una pa-

tologia caratterizzata da dispnea inizialmente da sforzo progressiva e a prognosi infausta a 5 anni. Alla base della patologia esiste un progressivo incremento delle Resistenze Art. Polmonari (RAP) seguito dal restringimento del lume delle piccole arterie polmonari. La vasocostrizione ed il rimodellamento dei vasi polmonari per proliferazione aberrante delle cellule endoteliali e la trombosi *in situ*, costituiscono dei fattori che contribuiscono all'aumento delle RAV. Il restringimento dei vasi è fenomeno assolutamente naturale e fisiologico, cui si contrappone normalmente la vasodilatazione. Esistono sostanze prodotte dalle cellule endoteliali con azione dilatante (Prostaciclina – Ossido di Azoto) o costrittiva (Endotelina – Trombossano A₂; pertanto una disfunzione dell'endotelio con eccesso di produzione di ET-1 ed una ridotta produzione di NO e Prostaciclina caratterizzano l'IAP¹.

Mutazioni genetiche codanti BMPR2 (*bone morphogenic proteins receptor*), aumento della concentrazione di Serotonina plasmatica (5-HT), la perdita selettiva dei canali di potassio voltaggio-dipendenti (Kv), alcuni fattori di crescita VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) PDGF (*Platelet derived growth factor*) contribuiscono alla proliferazione muscolare liscia, tipica della IAP².

L'attuale epidemiologia in Europa si aggira intorno a 6 casi ogni 1.000.000 di abitanti per la forma Idiopatica, e di 15 casi ogni 1.000.000 di abitanti per le altre forme.

La mediana di sopravvivenza negli anni 80 era di 2,8 anni dal momento della diagnosi. I sintomi della malattia che nelle fasi iniziali sono aspecifici (dispnea da sforzo, astenia), causati da una ridotta ossigenazione del sangue e da un aumento della "fatica" del cuore a pompare il sangue, con il passare del tempo diventano più severi con l'instaurarsi di una insufficienza respiratoria cronica sino a limitare sempre più lo svolgimento delle normali attività quotidiane (camminare, salire le scale, portare pesi, vestirsi, dispnea,

fatica, vertigini, sincope, edemi alle caviglie, dolori al torace).

La tempestività e l'accuratezza della diagnosi rivestono un ruolo fondamentale nel determinare l'evoluzione della malattia e per impostare una corretta terapia.

Laboratorio

La routine ematologia, non specifica, include azotemia, elettroliti, elettroforesi, B-HCG (donne), test per trombofilia incluso anti-trombina III, proteina C e S, fattore V di Leiden, anticardiolipina, lupus anticoagulante, test di funzionalità tiroidea, test di funzionalità epatica incluso γ GT, ACE serica.

Auto anticorpi ANA, ANCA, ENAs, anti-ds DNA, anti-SM/anti-SLC/anti SS, complemento C3-C4-CH50 per escludere collagenopatie, anticorpi antiepatite, CMV, Test HIV.

Radiologia

Indipendentemente dall'eziologia, la Rx-torace caratteristica della IAP consiste in una dilatazione delle arterie polmonari centrali e in rapido assottigliamento procedendo verso la periferia, con oligoemia.

L'ombra cardiaca può essere normale o mostrare una dilatazione delle sezioni di dx.

ECG

Nei pazienti con IAP l'elettrocardiogramma è anormale nel 90% dei casi. Di solito vi è deviazione assiale dx (+ 120°), onda P alta nelle periferiche e segni di sovraccarico destro, un'onda R dominante e un'onda T invertita nelle precordiali dx, un'onda S dominante nelle precordiali sin suggestiva di ipertrofia ventricolare sinistra, è comune un blocco di branca dx.

Ecocardiogramma

Risulta il metodo non invasivo più accurato per valutare la presenza di IAP. Si possono applicare un numero elevato di variabili applicando l'Eco Doppler a onda continua o pulsata per risalire al grado di PAP. L'Eco 2-D permette le valutazioni morfologiche

del ventricolo dx (dimensioni, spessore, cinesi), della cavità atriale dx e del ventricolo sin (dimensioni ridotte o normali con spostamento del setto interventricolare a sin in diastole e a dx in sistole) correlate alla condizione funzionale del ventricolo dx. In presenza di rigurgito tricuspide è possibile risalire al grado di PAPs sommando alla velocità di rigurgito la pressione atriale Dx stimata (5 mmHg).

Il Doppler consente anche nei casi di difficile finestra acustica (BPCO, Enfisema, Dimorfismi) che non permettono una buona visione della tricuspide di evidenziare inversione del rapporto onda E/A segno di ridotta compliance del ventricolo dx³. L'ecocardio assume un ruolo primario soprattutto nella valutazione prognostica del paziente con IAP: alcuni parametri selezionati (dimensione atriale dx, versamento pericardio, deformazione del ventricolo dx) costituiscono segni prognostici negativi.

Effetti cardio-polmonari

I fattori fisiopatologici principali nel determinare la pressione polmonare sono: il flusso ematico che attraversa i vasi polmonari; il raggio o area cumulativa del letto vascolare polmonare; la pressione a valle nelle vene polmonari e nel cuore che viene trasmessa alle arterie polmonari. I pazienti presentano una PA-a O₂ aumentata e una modesta ipossiemia. Le alterazioni V/Q sono modeste perché la perfusione verso le unità con basso V/Q raggiunge il 10%, lo spazio morto è normale e la diffusione non presenta limitazioni almeno in assenza di alterazioni del parenchima polmonare. Una significativa ipossiemia si verifica quando il disequilibrio V/Q si associa a una diminuzione della PO₂ venosa mista⁴.

Sebbene la funzione polmonare possa essere normale, la PaO₂ e la capacità di diffusione sono spesso ridotte, le prove di funzionalità respiratoria consentono di diagnosticare i casi di IAP associate a malattie del parenchima polmonare e/o ipossia. La riduzione del-

la FVC e della gittata cardiaca con aumento della pressione atriale dx. sono stati indicati come fattori di rischio significativi di ridotta sopravvivenza⁵.

Scintigrafia V/Q

La scintigrafia V/Q è utilizzata per distinguere la IAP dalla IAP tromboembolica; infatti una scintigrafia normale o a bassa probabilità esclude virtualmente quest'ultima. Nei pazienti con scintigrafia a intermedia o alta probabilità la diagnosi di IAP tromboembolica può essere confermata dalla TAC.

Nella scintigrafia dei pazienti con IAP il pattern della V è solitamente normale, anche se possono esserci dei difetti di Q. Ciò è in contrasto con quanto si verifica nella IAP tromboembolica, quando i difetti segmentali della Q più larghi, sono indistinguibili dal pattern della PE acuta⁶.

TAC torace

La TC spirale con m d c permette di ben evidenziare l'arteria polmonare principale e ne permette la misurazione: viene considerata ingrandita se misura 29 mm di diametro o più. L'area della sezione trasversa dell'arteria polmonare sin dimostra una buona correlazione con la PAP media. È stato suggerito che un rapporto tra diametro dell'arteria segmentale e diametro del bronco segmentale maggiore di 1 in 3 e più lobi è utile nel predire la presenza di IAP⁷.

Angiografia

Può essere richiesta per una diagnosi definitiva in alcuni pazienti. L'angiografia mostra arterie polmonari centrali slargate e vasi periferici affusolati. Ciò è in contrasto con la IAP tromboembolica nella quale sono visibili trombi organizzati o ricanalizzati.

RMN Torace

È molto utile nella valutazione e si è dimostrata predittiva per l'emodinamica del cuore dx. Tale procedura può essere utilizzata per definire la direzione e la velocità del flusso all'interno delle camere cardiache e dei

grossi vasi, per calcolarne le misurazioni e la frazione di eiezione del ventricolo destro⁸.

Cateterismo cardiaco

È l'indagine conclusiva dell'iter diagnostico. Negli anni '70-'80 molti pneumologi, tra cui il sottoscritto, si sono cimentati con l'indagine emodinamica utilizzando cateteri flottanti secondo la tecnica di Grandjean con risultati molto soddisfacenti in termini diagnostici e prognostici e di raccolta dati. Oggi nei pazienti con IAP l'indagine si esegue con cateteri di Swan-Ganz, completa in termini di riproducibilità ed assolutamente associata al test di vasoreattività polmonare con NO⁹ che è fondamentale per stabilire la condotta terapeutica nei pazienti responders. In caso di riduzione della PAP di almeno 10 mmHg, associata ad aumento o mantenimento della gittata cardiaca durante l'inalazione di NO, si suggerisce l'utilizzo di Ca-antagonisti ad alte dosi.

Terapia

Gli anticoagulanti orali, i diuretici, la digossina e l'ossigeno rimangono le terapie convenzionali di base.

Nei soggetti che non sono responders al test di vasoreattività, eseguito presso centri di riferimento, e sono in Classe funzionale NYAH III (Tab. II) è indicato un trattamento iniziale con gli antagonisti dell'endotelina (ERA), o con gli inibitori della fosfodiesterasi (PDE-5 I) o con prostanoidi.

Il bosentan capostipite degli ERA inibitore dei recettori ETA ed ETB per os.

Il sitaxesentan antagonista selettivo dei recettori ETA, come per il bosentan richiede il controllo periodico delle transaminasi. Il sildenafil per os. a dosaggio 20 mg x 3; sono in corso protocolli per ev. I seguenti prostanoidi approvati per il trattamento della IAP sono: Treprostinil per s.c.; Iloprost per aerosol 8-9 volte/di; Epoprostenolo per ev. continua (Classe NYHA IV).

I soggetti che non presentano alcun miglioramento o peggiorano possono essere sottoposti a settostomia atriale in attesa di trapianto polmonare.

Nuovi potenziali obiettivi includono gli antagonisti recettoriali della serotonina, i neuropeptidi vasoattivi come il peptide vasoattivo Intestinale, gli agenti antiproliferativi Imatinib – inibitori MAP Kinasi P38 e Tiroxina Kinasi – Statine, tutti farmaci che si spera nei prossimi 10 anni potranno essere di aiuto nella terapia della IAP^{10 11}.

In conclusione, l'ultima classificazione della IAP risalente a Venezia 2003 (Tab. I), chiarisce ancora meglio il ruolo centrale che lo Pneumologo riveste nel management della IAP.

È doveroso porre la massima attenzione nel riconoscere i sintomi della malattia in fase precoce.

Bisogna sempre avvicinare il malato in modo interdisciplinare, con specialisti che nutrono interesse per le patologie del circolo polmonare. Questo tipo di approccio si è dimostrato vincente, e sicuramente utile al fine di nuove classificazioni condivisibili.

Tabella I. Classificazione Diagnostica dell'Ipertensione Polmonare (Venezia 2003).

1. Ipertensione arteriosa polmonare (IAP)	3. Ipertensione polmonare associata a patologie del parenchima polmonare e/o ipossia
1.1 Idiopatica (IAP)	3.1 Broncopneumopatia cronica ostruttiva
1.2 Familiare (IAPF)	3.2 Malattie dell'interstizio polmonare
1.3 Associata a (IAPA)	3.3 sindrome delle Apnee ostruttive
1.3.1 Malattie del tessuto connettivo	3.4 Ipoventilazione alveolare
1.3.2 Shunt cardiaci congeniti sistemico-polmonari	3.5 Esposizione cronica ad alte quote
1.3.3 Ipertensione portale	3.6 Anomalie di sviluppo
1.3.4 Infezione da HIV	4. Cuore polmonare cronico tromboembolico
1.3.5 Farmaci e tossine	4.1 Ostruzione tromboembolica arterie polmonari prossimali
1.3.6 Altro (disordini tiroidei, glicogenosi, malattia di Goucher telangiectasia emorragica familiare, emoglobinopatie, disordini mieloproliferativi, splenectomia)	4.2 Ostruzione tromboembolica arterie polmonari distali
1.4 Associata a significativo coinvolgimento distretto venoso o capillare	4.3 Embolia polmonare non trombotica (tumori, parassiti, corpi estranei)
1.4.1 Malattia veno-occlusiva polmonare (MVOP)	5. Miscellanea
1.4.2 Emangiomatosi capillare polmonare (ECP)	Sarcoidosi, istiocitosi X, linfangioleiomatosi, compressioni ab estrinseco dei vasi polmonari (adenopatie, tumori, mediastinite fibrosante)
1.5 Ipertensione polmonare persistente del neonato	
2. Ipertensione Polmonare associata a patologie del cuore sinistro	
2.1 Malattie dell'atrio e del ventricolo sinistro	
2.2 Malattie delle valvole delle sezioni sinistre del cuore	

Tabella II. Indagini diagnostiche nelle ipertensione arteriose polmonari.

Classi funzionali per la IAP - NYHA/OMS
I Asintomatici. L'attività ordinaria non causa: dispnea, fatica, dolore toracico, sincope
II L'attività fisica ordinaria determina: dispnea, fatica, dolore toracico, sincope
III Limitazione dell'attività fisica. La lieve attività fisica determina: dispnea, fatica, dolore toracica, sincope
IV Marcata limitazione dell'attività fisica: i sintomi sono presenti anche a riposo

Bibliografia

- 1 Simonneau G, Galie` N, Rubin L, et al. *Clinical Classification of Pulmonary Hypertension*. J Am Coll Cardiol 2004;43:5S-12S.
- 2 The 2003 Third World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) held in Venice, Italy.
- 3 Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholinjanahary J, Ehrhart M. *Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax 1981;36:752-8.
- 4 Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Hirth C, Roegel E. *Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease*. Am Rev Respir Dis 1984;130:993-8.
- 5 Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE. *Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema*. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:314-22.
- 6 Pietra GG. *Pathology of the pulmonary vasculature and heart*. In: Cherniack NS, ed. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Philadelphia, W.B. Saunders 1991, p. 21-6.
- 7 Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Hirth C, Roegel E. *Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease*. Am Rev Respir Dis 1984;130:993-8.
- 8 Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, et al. *"Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease*. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:219-24.
- 9 Barbera` JA, Riverola A, Roca J, et al. *Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:423-9.
- 10 Santos S, Peinado VI, Ramirez J, et al. *Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:1250-6.
- 11 Beghe B, Bazzan E, Baraldo S, et al. *Transforming growth factor- β type II receptor in pulmonary arteries of patients with very severe COPD*. Eur Respir J 2006;28:556-62.
- 12 Santos S, Peinado VI, Barbera` JA, et al. *Enhanced expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in pulmonary muscular arteries of patients with COPD*. Eur Respir J 2000;16(Suppl 31):86S.
- 13 Heath D, Smith P, Rios DJ, Williams D, Harris P. *Small pulmonary arteries in some natives of La Paz, Bolivia*. Thorax 1981;36:599-604.
- 14 Ashutosh K, Mead G, Dunskey M. *Early effects of oxygen administration and prognosis in chronic obstructive pulmonary disease and cor pulmonale*. Am Rev Respir Dis 1983;127:399-404.
- 15 Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. *Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am Rev Respir Dis 1985;131:493-8.
- 16 Peinado VI, Barbera` JA, Abate P, et al. *Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1605-11.
- 17 Voelkel NF, Tuder RM. *Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of severe pulmonary hypertension*. Eur Respir J 1995;8:2129-38.
- 18 Wright JL, Churg A. *Effect of long-term cigarette smoke exposure on pulmonary vascular structure and function in the guinea pig*. Exp Lung Res 1991;17:997-1009.
- 19 Su Y, Han W, Giraldo C, Li YD, Block ER. *Effect of cigarette smoke extract on nitric oxide synthase in pulmonary artery endothelial cells*. Am J Respir Cell Mol Biol 1998;19:819-25.
- 20 Chaouat A, Bugnet A-S, Kadaoui N, et al. *Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:189-94.
- 21 Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. *Reduction surgery or lung transplantation COPD candidates for lung volume pulmonary hemodynamics in advanced*. Chest 2005;127:1531-6.
- 22 Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, et al. *Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary diseases*. Circulation 2003;108:1839-44.
- 23 Crottogini AJ, Willshaw P. *Calculating the end-systolic pressure-volume relation*. Circulation 1991;83:1121-3.

- 24 Biernacki W, Flenley DC, Muir AL, MacNee W. *Pulmonary hypertension and right ventricular function in patients with COPD*. Chest 1988;94:1169-75.
- 25 MacNee W. *Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part Two*. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:1158-68.
- 26 Weitzenblum E, Apprill M, Oswald M, Chaouat A, Imbs JL. *Pulmonary hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease before and during an episode of peripheral edema*. Chest 1994;105:1377-82.
- 27 Weitzenblum E. *The pulmonary circulation and the heart in chronic lung disease*. Monaldi Arch Chest Dis 1994;49:231-4.
- 28 Oswald-Mammosser M, Kessler R, Massard G, et al. *Effect of lung volume reduction surgery on gas exchange and pulmonary hemodynamics at rest and during exercise*. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:1020-5.
- 29 Alessandri C, Basili S, Violi F, Ferroni P, Gassaniga PP, Cordova C, COBH group. *Hypocoagulability state in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Thromb Haemost 1994;72:343-6.
- 30 Rich S, Kaufmann E, Levy PS. *The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension*. N Engl J Med 1992;327:76-81.
- 31 Katayama Y, Higenbottam TW, Cremona G, et al. *Minimizing the inhaled dose of NO with breath-by-breath delivery of spikes of concentrated gas*. Circulation 1998;98:2429-32.
- 32 Germann P, Ziesche R, Leitner C, et al. *Addition of nitric oxide to oxygen improves cardiopulmonary function in patients with severe COPD*. Chest 1998;114:29-35.
- 33 Ashutosh K, Phadke K, Jackson JF, Steele D. *Use of nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax 2000;55:109-13.
- 34 Yoshida M, Taguchi O, Gabazza EC, et al. *Development of pulmonary hypertension after lung volume reduction surgery*. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:552-6.
- 35 Oswald-Mammosser M, Kessler R, Massard G, Wihlm JM, Weitzenblum E, Lonsdorfer J. *Effect of lung volume reduction surgery on gas exchange and pulmonary hemodynamics at rest and during exercise*. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:1020-5.
- 36 Nathan SD, Ahmad S, Koch J, Barnett S, Ad N, Burton N. *Serial measures of pulmonary artery pressures in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. Chest 2005;128:168S.
- 37 Yang S, Johnson C, Hoffman K, Mulligan M, Spada C, Raghu G. *Pulmonary arterial hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis when listed for lung transplantation (LT) and at LT [abstract]*. Proc Am Thorac Soc 2006;3:A369.
- 38 Nathan SD, Ahmad S, Shlobin OA, Barnett SD. *Correlation of pulmonary function testing with pulmonary arterial hypertension (PAH) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) [abstract]*. Proc Am Thorac Soc 2006;3:A103.
- 39 Nadrous HF, Pelikka PA, Krowka MJ, et al. *Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. Chest 2005;128:2393-9.
- 40 Renzoni EA, Walsh DA, Salmon M, et al. *Interstitial vascularity in brosing alveolitis*. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:438-43.
- 41 Atwood CW Jr, McCrory D, Garcia JGN, Abman SH, Ahearn GS. *Pulmonary artery hypertension and sleep-disordered breathing. ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest 2004;126:72S-7S.
- 42 Achkar BA, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban J-P. *Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome*. Thorax 2000;55:934-9.
- 43 Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Neil AM, McEvoy RD. *Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease*. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1518-26.
- 44 Faller DV. *Endothelial cell responses to hypoxic stress*. Clin Exp Pharmacol Physiol 1999;26:74-84.
- 45 McGuire M, Bradford A. *Chronic intermittent hypercapnic hypoxia increases pulmonary arterial pressure and haematocrit in rats*. Eur Respir J 2001;18:279-85.
- 46 Krieger J, Sforza E, Apprill M, et al. *Pulmonary hypertension, hypoxemia and hypercapnia in obstructive sleep apnea patients*. Chest 1989;96:729-37.
- 47 Sajkov D, Wan T, Sandrs NA, Bune AJ, Dulas R. *Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in*

- patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:152-8.
- ⁴⁸ McNee W. *Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:833-52.
- ⁴⁹ Sweeney M, Beddy D, Honner V, Sinnott B, O'Regan RG, McLoughlin P. *Effects of changes in pH and CO₂ on pulmonary arterial wall tension are not endothelium dependent*. *J Appl Physiol* 1998;85:2040-6.
- ⁵⁰ Kolar F, Jezkova J, Balkova P, et al. *Role of oxidative stress in PKC- δ upregulation and cardioprotection induced by chronic intermittent hypoxia*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292:H224-30.
- ⁵¹ Shivkumar K, Ravi K, Henry JW, Eichenhorn M, Stein PD. *Right ventricular dilatation, right ventricular wall thickening, and doppler evidence of pulmonary hypertension in patients with a pure restrictive ventilatory impairment*. *Chest* 1994;106:1649-5.

IL MONITORAGGIO DELL'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA ACUTA

Andrea Vianello, Giovanna Arcaro

U.O. di Fisiopatologia Respiratoria; Azienda Ospedaliero-Universitaria, Padova

Premessa

Lo scopo del monitoraggio del malato con Insufficienza Respiratoria Acuta (IRA) è di seguire in tempo reale l'andamento di specifici parametri fisiologici che possono cambiare rapidamente, alterando lo stato clinico del paziente. Specialmente in ambito di Terapia Intensiva, il monitoraggio cardio-respiratorio allerta il medico nei confronti di eventi impreveduti, è di supporto alla diagnosi, agevola il trattamento, facilita la prognosi e consente di valutare la risposta terapeutica. Nel paziente con IRA i parametri strumentali che è possibile rilevare sono distinguibili in due categorie: indici di ossigenazione e indici di ventilazione; i più comuni tra essi sono riportati in Tabella I; accanto agli indici di laboratorio, i dati clinici possono pure fornire informazioni utili sull'andamento di ossigenazione e ventilazione. Di seguito descriveremo sinteticamente i parametri clinici e strumentali che più frequentemente vengono monitorizzati nel paziente con IRA.

Monitoraggio clinico

La valutazione del colorito cutaneo è importante, in quanto la cianosi rappresenta un ben noto indice di ossigenazione arteriosa; la sua comparsa corrisponde infatti ad un valore di Saturazione Ossiemoglobinica (SaO_2) pari all'80% o meno. È tuttavia da considerare

che vi è una notevole differenza tra i diversi osservatori nel saper cogliere e giudicare l'entità di tale segno.

L'esame obiettivo del torace deve focalizzarsi sul profilo ventilatorio del paziente: misurare la frequenza respiratoria è particolarmente importante, in quanto il rilievo di una tachipnea marcata è spesso indice di un imminente cedimento della pompa ventilatoria. È inoltre importante formarsi un'opinione sulla relazione tra ventilazione polmonare

Tabella I. Indici strumentali di ossigenazione e ventilazione comunemente utilizzati nel monitoraggio del paziente con Insufficienza Respiratoria Acuta.

Indici di ossigenazione
Emogasanalisi arteriosa
Ossimetria transcutanea
Saturazione in ossigeno del sangue venoso misto e "venous admixture"
Indici di ventilazione
Funzione dei centri respiratori
• Pressione di occlusione ($P_{0,1}$)
Funzione dei muscoli respiratori
• Forza muscolare respiratoria
Meccanica respiratoria
• Capacità vitale
• Compliance toraco-polmonare
• Resistenze delle vie aeree
• Lavoro respiratorio
Capnometria/capnografia

(espressa dal valore di Pressione Parziale di CO_2 , PaCO_2) e lavoro respiratorio richiesto per mantenerla; a tale riguardo:

- i rientramenti inspiratori intercostali e soprasternali sono indice della generazione di un'elevata pressione negativa intrapleurica;
- il reclutamento dei muscoli respiratori accessori, in particolare dei muscoli sternocleidomastoidei, evidenzia un marcato sforzo muscolare inspiratorio;
- il riscontro di un respiro paradoss addominale è pressoché patognomonico di fatica muscolare diaframmatica.

In aggiunta, va ricercata con attenzione la presenza di suoni respiratori patologici, le cui caratteristiche auscultatorie facilitano la diagnosi differenziale di malattia¹.

Monitoraggio strumentale dell'ossigenazione

La correzione dell'ipossiemia è uno degli obiettivi primari del trattamento del paziente con IRA, il quale necessita pertanto di un monitoraggio adeguato dell'andamento dello scambio dei gas. L'andamento degli scambi gassosi influenza la decisione di iniziare la Ventilazione Meccanica (VM), nonché la scelta della modalità di ventilazione e le eventuali modifiche del settaggio del ventilatore. Il monitoraggio dell'ossigenazione può disporre di diverse tecniche, sia invasive che non invasive.

Emogasanalisi arteriosa

L'emogasanalisi arteriosa (EGA) gioca un ruolo chiave nella valutazione dei pazienti sottoposti a VM ed in generale di tutti i pazienti in condizioni critiche. L'EGA consente di ottenere informazioni sull'assunzione e trasferimento di O_2 da parte dei polmoni (pressione parziale di ossigeno, PaO_2), sulla capacità totale di trasporto di O_2 del sangue arterioso (saturazione ossie-

moglobinica di O_2 , $\text{SaHbO}_2\%$ o SaO_2), sull'adeguatezza della ventilazione alveolare in rapporto alla velocità del metabolismo (pressione parziale di anidride carbonica, PaCO_2), sull'equilibrio acido-base (pH e parametri derivati)².

Tempi e modalità di esecuzione

È un esame da effettuare sempre all'ammissione del paziente in Terapia Intensiva e dopo ogni variazione di $\text{FiO}_2\%$ o modifica del settaggio del ventilatore. A questo proposito, è stato dimostrato che l'esame dà risultati accurati nel 80-90% dei casi anche solo dopo 5-10 minuti dalla modifica della modalità di ventilazione o della $\text{FiO}_2\%$. Nonostante il campione di sangue venga spesso trasportato con ghiaccio per evitare l'influenza del metabolismo degli eritrociti e delle piastrine, è stato dimostrato che quando l'analisi viene svolta entro 30 minuti dal prelievo non si hanno variazioni significative dei risultati dal punto di vista clinico. L'EGA può essere eseguita in modo intermittente tramite punture ripetute di un'arteria o prelievi da catetere intra-arterioso, o con rilevamento continuo o quasi-continuo, grazie a sistemi che utilizzano sensori posizionati a permanenza nel lume arterioso.

Limiti

La puntura di un'arteria o il posizionamento di un catetere arterioso presentano i rischi legati all'invasività delle procedure, in primo luogo quello infettivo. Il valore di PaO_2 può risultare alterato dalla presenza di bolle d'aria nella siringa e/o da un eccesso di eparina (> 0,2 mL). La misurazione di PaO_2 non sempre riflette il trasporto di O_2 : l'applicazione di una PEEP esterna, per esempio, può produrre allo stesso tempo un aumento della PaO_2 e una riduzione della portata cardiaca, con il risultato di un ridotto trasporto di O_2 ai tessuti.

Indici fisiologici derivati dall'emogasanalisi

Allo scopo di meglio valutare l'efficienza dello scambio gassoso a livello polmonare sono stati introdotti nella pratica clinica di-

versi indici che possono essere derivati dalle misurazioni emogasanalitiche³. Essi sono: la differenza alveolo-arteriosa della tensione di O₂ (A-aPO₂), il rapporto arterio-alveolare della PO₂, il rapporto tra PaO₂ e la frazione di O₂ nell'aria inspirata, l'indice respiratorio, lo shunt stimato.

Differenza alveolo-arteriosa tra le pressioni parziali di ossigeno (AaPO₂ o AaDO₂)

Lo studio della differenza tra le pressioni parziali di O₂ a livello alveolare e nel sangue arterioso può fornire un importante contributo nell'individuazione delle cause fisiopatologiche responsabili di ipossiemia (Tab. II), che spesso non sono definibili sulla base della sola misurazione della PaO₂. La AaPO₂ (o AaDO₂) può essere calcolata utilizzando l'equazione dei gas alveolari:

$$AaPO_2 = [(PB_{atm} - PH_2O) \times FiO_2 - PaCO_2/R] - PaO_2$$

dove PB_{atm} è la pressione barometrica atmosferica, PH₂O è la pressione parziale del vapore acqueo (47 mmHg) ed R il quoziente respiratorio, ossia il rapporto tra la CO₂ eliminata ed O₂ prelevato dai polmoni nell'unità di tempo. A riposo è ragionevole assumere, senza doverlo misurare, che R abbia un valore di 0,80. Normalmente la AaPO₂ di soggetti giovani e sani in posizione seduta è di circa 5-10 mmHg, raggiungendo in età adulta un valore di ca. 16 mmHg. Nel caso di ipoventilazione alveolare (insufficienza ventilatoria) avremo ipercapnia ed ipossiemia con AaPO₂ che rimane < 15-20 mmHg (insufficienza di pompa); per contro in presenza di una ineguaglianza della distribuzione

del rapporto ventilazione/perfusione, di un difetto di diffusione o di una quota significativa di shunt, la AaPO₂ aumenterà in maniera significativa oltre 20 mmHg (insufficienza di scambio). Valori particolarmente elevati di AaPO₂, che permangano tali anche durante somministrazione di O₂ a concentrazioni elevate (FiO₂ > 0,6), debbono far sospettare la presenza di uno shunt anatomico ("vero") a livello polmonare o intracardiaco. In condizione di respirazione con FiO₂ pari al 100% per almeno 20 minuti, la PaO₂ si assesta su valori > 660 mmHg. In presenza di uno shunt vero, la riduzione di PaO₂ è stimata essere circa 20 mmHg per ogni unità percentuale di quota shunt.

Rapporto tra la pressione parziale arteriosa di O₂ e la frazione di O₂ nell'aria inspirata (PaO₂/FiO₂)

La misurazione della PaO₂ durante la respirazione con aumentata FiO₂ può risultare molto utile nel differenziare la quota di ipossiemia dovuta ad una alterazione del rapporto ventilazione/perfusione o ad un difetto di diffusione dalla quota di shunt. Tale approccio può inoltre risultare assai utile nella valutazione funzionale di affezioni polmonari associate ad una elevata quota di shunt vero come l'ARDS, dove per definizione il rapporto PaO₂/FiO₂ è < 200. Sulla base di questo rapporto è possibile distinguere l'ipossiemia da shunt vero da quella dovuta all'effetto shunt, essendo la prima poco o nulla correggibile (< 10%) con respirazione arricchita da alte FiO₂ rispetto alla seconda.

Tabella II. Tipo di difetto funzionale respiratorio e corrispondente andamento della differenza alveolo-arteriosa di PO₂

Difetto funzionale	AaPO ₂	
	Aria ambiente (FiO ₂ 21%)	FiO ₂ 100%
Ipoventilazione alveolare	< 20 mmHg	< 20 mmHg
Riduzione diffusione alveolo- capillare	< 15-10 mmHg durante sforzo	< 20 mmHg
Ineguaglianza distribuzione V'/Q'	≥ 20 mmHg	< 20 mmHg
Shunt	≥ 20 mmHg	≥ 20 mmHg

Rapporto tra pressione parziale di O₂ arteriosa e alveolare (PaO₂/PAO₂)

Secondo alcuni Autori è da preferire alla AaPO₂ in quanto rimane più stabile variando le FiO₂%. Per questo motivo può essere usato per predire il valore stimato di PaO₂ quando la FiO₂% varia.

Frazione di shunt

L'aumentata differenza alveolo-arteriosa in O₂ ci indica che lo scambio gassoso è alterato, ma non ci informa sulla natura dell'alterazione presente. La frazione di shunt (Fshunt o Q's/Q't) fornisce informazioni sulla componente intrapolmonare dell'ipossiemia ed è calcolata come rapporto tra la differenza alveolo-arteriosa e la differenza alveolo-venosa nella concentrazione totale di O₂. In mancanza di misurazioni su sangue venoso misto, Fshunt viene calcolata non invasivamente assumendo una differenza artero-venosa di 2,3 mmol/L e calcolando la concentrazione totale di O₂ del sangue arterioso in base alla pressione parziale di O₂ negli alveoli, a sua volta ottenuta dall'equazione dei gas alveolari. L'ipossiemia causata da uno shunt anatomico non può essere abolita dalla respirazione di O₂, che invece riduce la AaPO₂ in caso di alterata distribuzione del rapporto ventilazione/perfusione o di un ostacolo alla diffusione. In pratica, quando la quota di shunt è > 30% della gittata cardiaca il valore della PaO₂ non viene modificato dai cambiamenti della FiO₂%.

Pulso-ossimetria

Negli anni Novanta la pratica di tale misura si è diffusa largamente in ambiti clinici differenti, quali le terapie intensive, i reparti pneumologici, le sale operatorie ed i servizi di pronto soccorso, con rapido e crescente successo; tale successo è legato al fatto che la pulso-ossimetria transcutanea consente di disporre in modo semplice ed incruento di un parametro la cui rilevazione in continuo riveste, dal punto di vista respiratorio, un'importanza fondamentale, simile a quella

detenuta dal monitoraggio ECG grafico in ambito cardiologico.

La SaO₂ deve essere considerata pertanto un parametro vitale da monitorizzare continuamente durante VM: fornendo una misurazione continua con possibilità di registrazione ed allarmi, essa può ovviare ai limiti dovuti alla natura intermittente delle determinazioni emogasanalitiche. È stato calcolato che l' EGA durante VM potrebbe essere evitata in più del 50% dei casi in quanto la sola informazione data dal pulso-ossimetro sarebbe sufficiente. La scarsa abilità dell'occhio umano, anche allenato, a riconoscere l'ipossiemia da un lato e il riscontro dell'impatto di episodi transitori di ipossiemia sulla sopravvivenza di pazienti ospedalizzati in corsia medica dall'altro, confermano l'importanza di questa tecnica di monitoraggio⁴.

Principi di funzionamento

La pulso-ossimetria misura la Saturazione in Ossigeno dell'emoglobina (SaO₂), cioè la percentuale di Hb legata all'ossigeno nel sangue arterioso. Il principio su cui si basa tale misurazione è assai semplice: il "colore" del sangue è funzione di SaO₂ ed è legato alle proprietà ottiche dell'eme (parte non proteica della molecola di Hb). Via via che il sangue si deossigena (e SaO₂ si riduce), se ne modificano contemporaneamente il colore e le proprietà ottiche: in particolare, la colorazione tende al blu (cianosi) mentre diminuisce la permeabilità alla luce rossa. L'ossimetria misura pertanto la "tendenza al blu" e la perdita di permeabilità al rosso del sangue arterioso, esprimendola in termini di SaO₂ ed escludendo tutti i possibili fattori di interferenza (pigmentazione della cute, Hb del sangue venoso, etc.).

La permeabilità alla luce rossa e, per converso, il suo assorbimento da parte di Hb sono espressi dalla *legge di Beer*:

$$L_{out} = L_{in}^{-Dca}$$

l'applicazione di tale legge consente di calcolare la concentrazione di un soluto (Ca) (in questo caso Hb ossidata) in base all'intensità della luce incidente (Lin), della luce trasmessa (Lout) e della distanza attraversata dalla luce stessa.

Nella pratica, la misura di SaO₂ è legata alla valutazione della concentrazione di due soluti, Hb ridotta e Hb ossidata (legata all'ossigeno) (HbO₂) ed implica quindi l'analisi dell'emissione e dell'assorbimento di luce di due diverse lunghezze d'onda: un fascio di luce rossa ($\lambda = 660$ nm), assorbita dall'Hb ridotta ed uno di luce prossima all'infrarosso ($\lambda = 940$ nm), assorbita dall'Hb ossidata. Tappa finale della procedura è il calcolo del rapporto tra assorbimento dell'emissione rossa ed infrarossa.

Poiché la misura di SaO₂ che interessa è quella del solo sangue arterioso, la pulso-ossimetria deve poter escludere l'interferenza data dall'assorbimento della luce rossa ed infrarossa dovuto ad altri elementi (tessuti, sangue venoso). Tale problema è stato risolto applicando, insieme con i principi della spettrofotometria di assorbimento fin qui descritti, le proprietà della fotopleletismografia: l'assorbimento luminoso misurato è solo quello pulsatile, supplementare, associato alla componente ondulatoria del sangue arterioso (1-5% del totale), mentre dal computo viene eliminata la componente costante dovuta agli altri fattori.

Limiti tecnici

Elemento costitutivo di base del pulso-ossimetro è una sonda che comprende un diodo emettitore di luce incidente (LED) rossa ed infrarossa ed un fotorilevatore che ne analizza la quantità non assorbita. Tale sonda può essere di due tipi: a molletta, connessa al dito o al lobo dell'orecchio, utile per i rilievi puntuali e per i monitoraggi brevi; adesiva, applicabile al dito, adatta ai monitoraggi di lunga durata, in cui si debba limitare il rischio di disconnessioni involontarie.

La pulso-ossimetria è possibile fonte di errori di misura, conseguenti ad una serie di fattori che riportiamo di seguito:

Fattori originati dal paziente

A. Presenza di una significativa quantità altri tipi di Hb: carbossiemoglobina (HbCO) e metaemoglobina (MetHbO₂) non sono distinguibili da HbO₂, dal punto di vista ottico; soprattutto un'elevata percentuale di HbCO, di comune riscontro nei fumatori, può condurre ad una sovrastima del reale valore di SaO₂. Per evitare tale fenomeno, viene automaticamente attuata una correzione empirica del valore di HbO₂ e quindi di SaO₂; essa si basa sul calcolo a priori di una percentuale di HbCO pari al 2% e di MetHbO₂ pari all'1%. Ciò tuttavia implica il rischio di sottostima del valore di SaO₂ nei soggetti non fumatori.

B. Pigmentazione cutanea accentuata (pelle scura) o applicazione di smalto per unghie (in particolare colore blu o verde).

C. Movimenti grossolani, tremori: frequente causa di errori di lettura, tuttora non completamente eliminata; se la lettura della frequenza cardiaca sul monitor è instabile e non coincide con il polso o con il valore misurato con l'ECG è verosimile che SaO₂ sia sottostimata.

D. Ipo-perfusione: dovuta ad ipovolemia, ipotermia, vasculopatie periferiche; risolvibile mediante riscaldamento della cute, uso di vasodilatatori, spostamento di sede della sonda.

E. aumento della pulsatilità venosa: può conseguire una lettura su sangue venoso, con sottostima del valore di SaO₂.

Fattori originati dall'ambiente

Interferenza di altre sorgenti di luce: intensa illuminazione ambientale o variazioni della stessa; fonti di luce per strumenti a fibre ottiche; strumentario chirurgico.

Recenti innovazioni tecnologiche sembrano per altro limitare gli artefatti di lettura, riducendo ulteriormente la necessità di prelievi arteriosi e la richiesta di ossigenoterapia⁵⁻⁷.

Tramite appositi algoritmi che permettono di separare il segnale arterioso da quello venoso è possibile aumentare la accuratezza della misurazione, specie in presenza di bassa perfusione o quando la lettura è resa difficoltosa da una luce ambientale non favorevole o da disturbi di tipo elettrico.

Limiti clinici

A. Stato di grave ipossiemia: l'accuratezza della lettura (margine di errore abitualmente < 2%) si riduce per valori di SaO_2 al di sotto del 70%, in conseguenza di alcuni limiti di taratura impliciti nella modalità di calibrazione: i pulso-ossimetri rilevano infatti SaO_2 entro il 95% dei limiti di confidenza del $\pm 4\%$, quando questa è > 70%, mentre tendono a perdere accuratezza per valori $\leq 70\%$. Ciò significa che una SaO_2 misurata del 95% può corrispondere a una SaO_2 reale oscillante tra il 91% e il 99%, il che implica che a quel valore misurato può corrispondere un valore di PaO_2 oscillante tra 60 e 160 mmHg⁸.

B. Stato di iperossigenazione: Data la configurazione sigmoide della curva di dissociazione dell'emoglobina, variazioni anche sostanziali della PaO_2 mantenuta a valori elevati con elevate $\text{FiO}_2\%$, risulteranno in variazioni minime o assenti della SaO_2 . Il mantenimento di alte PaO_2 , abitudine non infrequente soprattutto in ambito intensivo, riduce quindi la capacità della pulso-ossimetria di rilevare variazioni emogasanalitiche anche consistenti⁹⁻¹¹.

Monitoraggio strumentale della ventilazione

Valutazione della funzione dei centri respiratori

Pressione di occlusione ($P_{0,1}$)

Una riduzione del segnale in uscita dai centri respiratori determina un'alterata funzione della pompa ventilatoria con conseguente ipoventilazione. L'integrità funzionale dei

centri respiratori viene raramente misurata al letto del paziente, sebbene i progressi tecnologici lo rendano possibile.

Una misura attendibile del *drive* ventilatorio è rappresentata dalla cosiddetta Pressione di Occlusione ($P_{0,1}$): essa è costituita dalla misura della pressione generata alla bocca entro i primi 0,1 secondi dall'inizio dell'inspirazione, in condizione di occlusione meccanica delle vie aeree. Il vantaggio principale di questo test consiste nel fatto che gran parte dell'influenza dei fattori meccanici coinvolti nel trasformare l'impulso nervoso inspiratorio in ventilazione viene eliminata o per lo meno ridotta, specie se la misurazione viene effettuata a livello di Capacità Funzionale Residua (FRC). Nel paziente sottoposto a VMP $P_{0,1}$ può essere misurata impiegando una valvola unidirezionale che consente l'occlusione della linea inspiratoria del circuito nel corso della precedente espirazione insieme con un trasduttore di pressione connesso alla cannula o al tubo endotracheale. Le manovre di occlusione inspiratoria devono essere effettuate con frequenza casuale per evitare lo stato di allerta del paziente.

Valutazione della funzione dei muscoli respiratori

Pressione inspiratoria ed espiratoria massima

La forza dei muscoli respiratori può essere valutata misurando la Pressione Inspiratoria Massima (MIP) ed Espiratoria Massima (MEP) alla bocca mediante un trasduttore di pressione nel corso di sforzi respiratori massimali a vie aeree occluse. I valori di MIP e MEP sono influenzati dall'età, dal sesso, dalla postura, dal volume polmonare e dal tipo di boccaglio utilizzato per la misura. Generalmente adulti sani di sesso maschile presentano valori di MIP intorno a 115 cm H_2O e di MEP prossimi a 180 cm H_2O ; nel sesso femminile tali valori risultano ridotti di circa il 25%. Lo sforzo submassimale o la presenza di sfiati d'aria attorno al boccaglio possono causare una misurazione errata.

Ritenzione di CO_2 si instaura generalmente quando MIP risulti inferiore al 40% del predetto; pur tuttavia, soggetti affetti da malattie neuromuscolari risultano talora normocapnici nonostante la forza muscolare respiratoria sia inferiore al 20% dell'atteso. D'altra parte, casi di deficit muscolare respiratorio lieve-moderato si associano ad ipercapnia stabile: in pratica, la riduzione di MIP, MEP e VC non consente di predire la severità dell'ipercapnia.

Nei pazienti critici, ventilati, non collaboranti è stato proposto l'utilizzo di una valvola unidirezionale connessa al tubo endotracheale per la misura di MIP, tale da consentire l'espiazione, occludendo la successiva inspirazione. Al fine di garantire una standardizzazione della misura, l'occlusione dovrebbe essere mantenuta per circa 20 secondi.

La misura di MIP viene utilizzata per predire l'esito delle procedure di svezzamento: abitualmente, i pazienti che generino valori di MIP maggiori di $-30 \text{ cm H}_2\text{O}$ possono essere estubati con successo.

Valutazione della meccanica respiratoria

L'IRA frequentemente si instaura in seguito ad alterazioni della meccanica respiratoria; queste stesse alterazioni determinano la necessità di VM ed influenzano la possibilità di svezzamento e di ripristino del respiro spontaneo. La valutazione della meccanica respiratoria differisce nel paziente critico, rispetto al malato ambulatoriale, in quanto nel primo sono disponibili limitate informazioni sui volumi polmonari, mentre maggiore enfasi viene riservata alla valutazione della compliance e del pattern respiratorio. Nella valutazione del paziente critico, un ruolo fondamentale per l'interpretazione della meccanica respiratoria è certamente rivestito dai moderni ventilatori: questi consentono misurazioni sia in condizioni dinamiche (senza interruzione del flusso aereo) che statiche (tecnica di occlusione) sulla base delle quali è possibile il calcolo dei valori di com-

pliance del sistema respiratorio e di resistenze delle vie aeree; essi inoltre assicurano il monitoraggio continuo di pressione, flusso e volume aereo al letto del paziente¹².

Capacità vitale

È l'unico volume polmonare comunemente misurato in Terapia Intensiva nel malato critico. Il valore normale di Capacità Vitale (VC) è compreso tra 65-75 mL/kg ed un valore $\geq 10 \text{ mL/kg}$ è ritenuto indispensabile per sostenere la ventilazione spontanea: questo criterio viene pertanto impiegato nella predizione di *outcome* dello svezzamento, anche se tale indice è spesso inaffidabile, in conseguenza della scarsa cooperazione del paziente.

Compliance toraco-polmonare

Con il termine di Pressione transpolmonare si intende la differenza tra Pressione Alveolare (PA) e Pressione Pleurica (Pp); le variazioni di pressione transpolmonare richieste per generare una determinata variazione del volume aereo polmonare rappresentano una misura della "distensibilità" o "compliance" polmonare (CL); questa si calcola in base al rapporto tra le variazioni di volume e di pressione transpolmonare, secondo la seguente formula:

$$(CL) = \Delta V / (\Delta PA - \Delta Pp)$$

La compliance descrive la relazione pressione-volume in condizioni statiche e denota la tendenza alla distensione del polmone; l'"elastanza", reciproco della compliance, denota invece la tendenza da parte dei tessuti polmonari a resistere alla distorsione e a ritornare alla configurazione originale, quando i fattori di distorsione vengano rimossi. La relazione pressione/volume del polmone isolato non è lineare, cosicché CL è minima ad elevati volumi di riempimento e massima in prossimità del volume residuo (livello massimo di svuotamento polmonare) (Fig. 1).

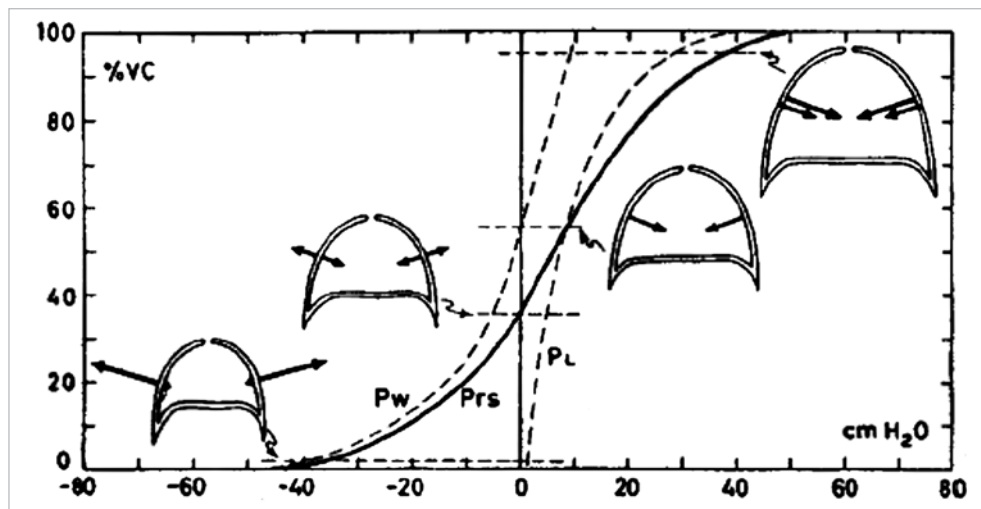


Figura 1. Andamento sigmoide della curva pressione/volume del sistema respiratorio in condizioni di rilassamento muscolare (da Agostoni et al., 1986¹², mod.).

Quando la misura della pressione transpolmonare venga effettuata nel corso del riempimento, piuttosto che dello svuotamento polmonare, la curva pressione/volume assume una configurazione differente: ciò indica che le forze di ritorno elastico polmonare dipendono non solo dal volume al quale sono state rilevate, ma anche dalla cosiddetta "storia volumetrica"; in particolare, la distensibilità polmonare risulta maggiore in fase espiratoria piuttosto che inspiratoria (fenomeno della "isteresi").

La compliance statica del polmone è influenzata, oltre che dalle caratteristiche strutturali tessutali, da una serie di altri fattori; tra questi, particolare importanza assumono le forze di tensione superficiale, presenti in corrispondenza dell'interfaccia aria-liquido alveolare. Le forze di coesione intermolecolari tra le molecole che costituiscono il film liquido che riveste la superficie alveolare sono infatti superiori a quelle che agiscono tra liquido e gas alveolare, e ciò fa sì che la superficie stessa tenda a ridursi alla minima estensione possibile.

Mentre le forze di ritorno elastico polmona-

re favoriscono lo svuotamento, anche a bassi volumi, il ritorno elastico della parete toracica è tale per cui, se ad esso non si opponesse la forza di retrazione elastica polmonare, il torace si espanderebbe fino a circa il 70% della capacità polmonare totale: tale posizione rappresenta la condizione di equilibrio della parete toracica, in cui la differenza di pressione ai suoi due lati, detta pressione transtoracica ($P_{pl} - P_{ATM}$), è pari a zero.

Considerando polmone e parete toracica come strutture in serie, la pressione di ritorno elastico del sistema respiratorio nel suo complesso (PRS) può essere calcolata come la somma della pressione esercitata dal ritorno elastico del polmone (Pressione transpolmonare) e della gabbia toracica (Pressione transtoracica). Poiché, in condizioni statiche:

$$\begin{aligned} \text{Pressione transpolmonare} &= P_A - P_{pl} \text{ e } \text{Pressione transtoracica} = P_{pl} - P_{ATM} \end{aligned}$$

$$\text{se ne ricava che } PRS = (P_A - P_{pl}) + (P_{pl} - P_{ATM}) = P_A - P_{ATM}.$$

Il valore di compliance polmonare nell'adulto sano è pari a 200 mL per $\text{cm H}_2\text{O}$; anche la

compliance della gabbia toracica è approssimativamente pari a 200 mL per cm H₂O: come effetto finale si ha che, una volta che sia stata generata la pressione intratoracica necessaria per mobilizzare entrambe le componenti, la compliance del sistema respiratorio (CRS) nel suo complesso risulta pari a 100 mL per cm H₂O. Nel caso del paziente ventilato, il calcolo della CRS può essere ottenuto attraverso una misura effettuata al letto del paziente: la condizione di arresto del flusso aereo richiesta per la misura della compliance può essere raggiunta occludendo la linea espiratoria per un tempo sufficiente a determinare valori pressori stabili nelle vie aeree (generalmente 1-2 sec.); tali valori definiscono la cosiddetta Pressione di Plateau. Da notare che le misure per il calcolo della compliance debbono essere ottenute all'estremo prossimale del tubo endotracheale; in alternativa, deve essere tenuto in conto il fatto che una quota del volume aereo insufflato si accumula nella porzione distensibile del circuito del ventilatore: essa è all'incirca pari a 3 mL per cm H₂O della pressione di picco. Nel caso in cui al paziente venga somministrata una Pressione Positiva di Fine Espirio (PEEP), questa deve essere sottratta al valore di "pressione di plateau" quando si calcoli la CRS¹³.

Nella pratica il calcolo della CRS deve essere effettuato su almeno tre respiri. Si tratta di una misura dotata di grande riproducibilità se effettuata durante Ventilazione Controllata (CMV), purché il paziente non stia compiendo alcuno sforzo inspiratorio; in molti casi, in realtà, vi sono notevoli variazioni tra respiro e respiro. Il valore normale di CRS per i pazienti ventilati è generalmente compreso tra 60 e 100 mL per cm H₂O; una riduzione di tale valore è osservabile nei casi in cui vi siano alterazioni della gabbia toracica oppure quando sia diminuito il numero di unità polmonari funzionanti (edema polmonare, atelectasia, pneumotorace). Nel paziente critico la compliance della parete toracica risulta

spesso ridotta dalla distensione addominale, da versamento pleurico o ascite, dagli esiti di chirurgia recente, dalla postura o ancora dalla presenza di bendaggi o corsetti.

Il valore di CRS è un importante fattore predittivo di svezabilità dalla VM, più affidabile rispetto ad altri in quanto indipendente dalla collaborazione del paziente; in particolare valori di CRS < 25 mL per cm H₂O sono generalmente incompatibili con il ripristino della respirazione autonoma.

Va sottolineata l'importanza che la misura della compliance sia accurata: in particolare deve essere valutata l'eventuale presenza di una PEEP intrinseca, la quale impedisce il raggiungimento dell'equilibrio elastico del sistema respiratorio durante la misura della pressione di plateau, inducendo una significativa sottostima del valore di compliance statica. Anche se CRS deve essere misurata in condizioni statiche, pur tuttavia una stima può essere ricavata anche durante il respiro corrente, senza far ricorso all'interruzione del flusso aereo. Ciò avviene misurando volume e pressione transpolmonare a flusso zero, al termine dell'inspirio e dell'expirio¹³. Nel paziente sottoposto a VM è possibile misurare un indice comunemente definito come "Compliance Dinamica Effettiva": esso può essere derivato dal valore di V_T diviso per il valore di Pressione di Picco nelle vie aeree (meno il valore di PEEP). In realtà, tale parametro non rappresenta l'esatta misura di CRS, in quanto include la componente di pressione di tipo resistivo.

L'analisi del diagramma volume/pressione è importante in quanto può aiutare nella scelta del settaggio più adeguato del ventilatore, particolarmente in caso di danno polmonare acuto (ALD); in questa condizione, infatti, solo il 20-30% degli alveoli è ancora ventilabile, mentre le rimanenti unità polmonari risultano atelectasiche oppure occluse da liquido d'edema o cellule infiammatorie, soprattutto nelle regioni dorsali. In questo frangente, l'erogazione di V_T può favorire

il continuo alternarsi di fenomeni di reclutamento e de-reclutamento del polmone, processo che a sua volta danneggia il tessuto polmonare, soprattutto quando vengano utilizzate pressioni di insufflazione elevate. Per tale motivo, la ciclica alternanza di collasso e riapertura alveolare deve essere evitata, mentre l'obiettivo della VM deve essere quello di reclutare gli alveoli mantenendoli stabilmente aperti ed evitando contemporaneamente il rischio di sovradistensione.

Poiché i fenomeni di reclutamento sono strettamente legati all'impostazione del ventilatore, oltre che alle condizioni del polmone, la scelta di un settaggio adeguato consente di evitare gli effetti dannosi derivanti dal reclutamento ciclico o della sovradistensione alveolare. In particolare, l'esame della curva pressione/volume permette di selezionare una PEEP tale che durante erogazione di V_T sia possibile mantenersi al di sopra del punto di deflessione inferiore della curva di compliance; allo stesso tempo, PA di picco non dovrà oltrepassare il punto di deflessione superiore, che segnala una condizione di dif-

fusa sovradistensione alveolare (Fig. 2). In fase iniziale di ALI, tuttavia, possono essere richieste insufflazioni fino al raggiungimento di elevati livelli di PA, allo scopo di riespandere il polmone; per la stessa ragione successivamente possono essere necessari periodici, ampi respiri di "reclutamento", specie nel caso in cui vengano utilizzati V_T ridotti.

Resistenze delle vie aeree

Le resistenze non-elastiche totali del sistema respiratorio (RRS) sono costituite da due componenti:

- le Resistenze delle vie Aeree al flusso (Raw);
- le resistenze dei tessuti allo spostamento, durante gli atti respiratori (resistenze tessutali o "frizionali"); in condizioni normali, queste ultime rappresentano il 10-20% delle resistenze totali non-elastiche, ma possono aumentare notevolmente in caso di malattie del parenchima polmonare.

Per quanto concerne le Raw, una quota importante spetta al tratto aereo superiore: durante respirazione nasale, il naso costituisce

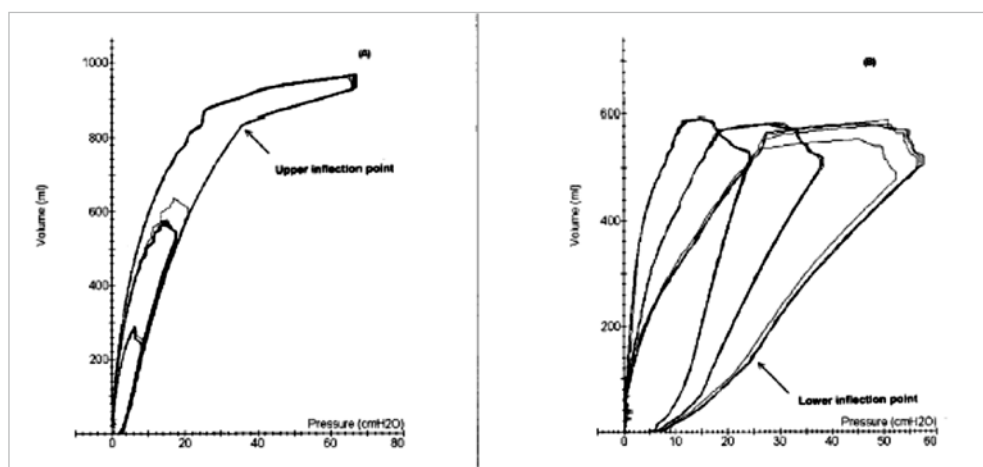


Figura 2. Curva pressione/volume in corso di ventilazione meccanica controllata. A: progressivo aumento di pressione associato all'aumento di volume, con identificazione del punto di deflessione superiore. B: progressivo aumento di pressione associato alla riduzione di compliance, con identificazione del punto di deflessione inferiore (da Lucangelo et al., 2005¹³, mod.).

fino al 50% delle resistenze totali, mentre durante respirazione orale bocca, faringe, laringe e trachea rappresentano il 20-30% di Raw. Il rimanente delle resistenze si genera a livello dei bronchi lobari, segmentari e subsegmentari, mentre le piccole vie aeree periferiche generano solo il 10-20% di Raw. Il valore normale di Raw nel soggetto adulto sano è pari a 4 cm H₂O/L/sec, mentre raggiunge approssimativamente il doppio nel paziente intubato per via orale.

Monitoraggio continuo di flusso, volume e pressione nelle vie aeree

I moderni ventilatori offrono la possibilità di visualizzare in continuo le curve di flusso, volume e pressione nelle vie aeree; tali tracce consentono di ricavare un' innumerevole serie di informazioni utilizzabili in ambito clinico. Durante ventilazione assistita (tipo *Pressure Support Ventilation*, PSV)

oppure controllata (tipo *Volume Controlled Ventilation*, VCV) i valori di volume, flusso e pressione nelle vie aeree possono essere rilevati fino a 100 volte nell'arco di un singolo respiro, cosicché i dati riguardanti Raw, lavoro respiratorio (WoB) e CRS vengono aggiornati in continuo¹⁴. L'analisi della morfologia della curva Pressione/Tempo (P/T) offre informazioni particolarmente interessanti: normalmente, all'inizio dell'inspirazione vi è un incremento di pressione quasi verticale, richiesto per superare le resistenze delle vie aeree e del tubo endotracheale; successivamente la curva assume un decorso rettilineo a cui fa seguito un tratto con inclinazione variabile, fino al raggiungimento del valore di Pressione Inspiratoria di Picco. Questo andamento è influenzato dalla CRS, cosicché il tratto rettilineo della curva può diventare concavo o convesso a seconda di

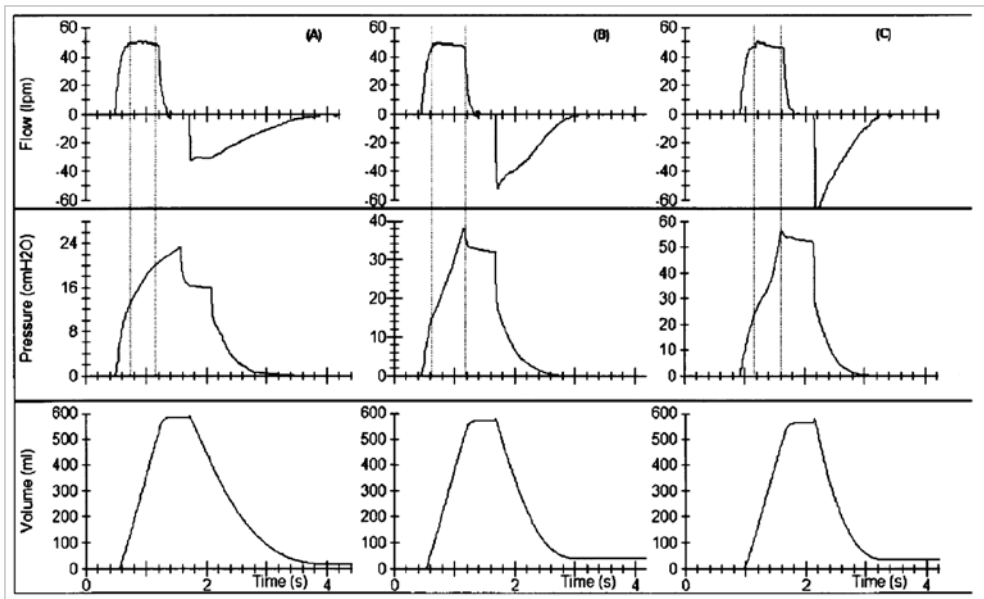


Figura 3. Andamento di pressione nelle vie aeree, flusso e volume in corso di ventilazione meccanica a volume controllato. Nel caso in cui si verifichi una riduzione della compliance del sistema respiratorio in corso di insufflazione (B, C), ciò determina un incremento del valore di pressione di picco ed un mutamento della morfologia della curva P/T; in corrispondenza del tratto a flusso costante, infatti, tale curva da convessa diviene rettilinea oppure concava. (da Lucangelo et al., 2005¹³, mod.).

un incremento o decremento di CRS in corso di insufflazione (Fig. 3); l'analisi della curva consente pertanto di valutare le variazioni di espansibilità polmonare e scegliere la strategia ventilatoria più appropriata. La curva P/T permette inoltre di analizzare il grado di sincronismo paziente-ventilatore: la presenza di un asincronismo tra ritmo respiratorio del paziente e del ventilatore viene infatti suggerita dal rilievo di fasi di depressione non seguite dall'innesco del ciclo ventilatorio (sforzi inefficaci) oppure dalla variabilità nei valori di pressione di picco. La curva P/T permette anche di calcolare il lavoro svolto dal ventilatore in fase di inflazione polmonare durante CMV: infatti, qualora l'inflazione avvenga a flusso costante, l'area sottesa dalla curva P/T è proporzionale al lavoro svolto dal ventilatore.

In modalità di Ventilazione a Pressione Controllata (PCV) la traccia del flusso aereo è utile per stabilire la durata della fase inspiratoria, in modo da ottimizzare l'erogazione di V_T , evitando di protrarre inutilmente la pausa tele-inspiratoria e di generare una PEEP intrinseca¹⁴.

In condizione di ventilazione controllata il valore di Pressione Media nelle Vie Aeree (mP_{AW}) è pressoché analogo a quello della PA; esso rappresenta il valore medio di pressione necessaria ad espandere gli alveoli e la gabbia toracica e risente pertanto dei meccanismi di reclutamento e distensione alveolare, nonché del valore di Ppl. Poiché il valore di mP_{AW} riflette l'impostazione di VE, PEEP e del Tempo Inspiratorio, esso ha un'importanza cruciale nel caso si debbano valutare gli effetti del cambiamento di settaggio del ventilatore.

Lavoro respiratorio

Perché sia garantita una normale ventilazione polmonare è necessario che venga svolto un lavoro in grado di superare le resistenze elastiche e frizionali dei polmoni e della gabbia toracica. Il lavoro respiratorio (WoB) è rappresentato dal prodotto di pressione tran-

spolmonare (misurabile con il sistema catetere-palloncino esofageo) e volume aereo mobilizzato (V_T); nel caso vi sia un aumento di Raw o una diminuzione di CL, ciò implica un aumento di pressione transpolmonare e di WoB. Nel paziente sottoposto a CMV, il lavoro totale richiesto dal sistema respiratorio è calcolabile attraverso la rilevazione di V_T e della pressione transtoracica (intesa come differenza tra la pressione di apertura delle vie aeree e la pressione atmosferica)¹⁵. Mentre le misure ottenute in corso di CMV riflettono in maniera accurata il lavoro meccanico, la situazione diviene più complessa quando vengano applicate tecniche di ventilazione assistita: vi è infatti un aumento di WoB conseguente ad asincronismi e movimenti paradossi toraco-addominali, ma tale quota suppletiva, legata alla distorsione della gabbia toracica, non si riflette nella misura di V_T alla bocca. Essa causa quindi una sottostima di WoB che è pari a circa il 25% nel soggetto sano che iperventila e risulta ancora maggiore in condizioni patologiche. Un'ulteriore sottostima è dovuta alla presenza di ostruzione delle vie aeree ed iperinflazione polmonare, condizioni che causano compressione dei gas: in questo caso le variazioni di volume polmonare sono maggiori di quelle misurate alla bocca¹⁶.

Capnometria e capnografia

Aspetti tecnici

La capnometria consiste nella misurazione istantanea (respiro per respiro) e nella visualizzazione del valore numerico di concentrazione e/o di pressione parziale di CO_2 ; la capnografia consente, in aggiunta, la visualizzazione del tracciato dell'onda di CO_2 , contrassegnata dalle variazioni del livello del gas nel corso di ogni singolo atto respiratorio e caratterizzata, in condizioni normali, da una morfologia tipica.

La misura della Pressione di CO_2 al picco espiratorio (End-Tidal PCO_2 , $PETCO_2$) è ricavata dal valore di concentrazione del

gas esalato al plateau dell'onda di CO_2 . L'osservazione che nel soggetto normale il gradiente tra PETCO_2 e Pressione di CO_2 nel sangue arterioso (PaCO_2) è minimo (1-5 mmHg) ha suggerito la possibilità di utilizzare la PETCO_2 come misura indiretta e continua della PaCO_2 ; tale approccio è risultato particolarmente efficace nel monitoraggio di neonati pretermine ricoverati in unità di terapia intensiva: in tale ambito ne deriva una ridotta necessità di prelievi di sangue arterioso. Il gradiente alveolo-arterioso, tuttavia, tende a variare in numerose condizioni caratterizzate da una redistribuzione del rapporto ventilo-perfusorio (enfisema polmonare, tromboembolia polmonare, ARDS, eccessiva somministrazione di PEEP, grave ipotensione, etc.): in conseguenza di ciò, può accadere che l'andamento di PETCO_2 non rifletta in maniera accurata i corrispondenti cambiamenti di PaCO_2 ¹⁷.

La capnometria è attuabile tramite due diverse tecnologie: la spettrometria di massa, non utilizzata per il monitoraggio clinico per il suo costo e la complessità delle attrezzature richieste, e la spettrofotometria di assorbimento dell'infrarosso che costituisce la metodica comunemente utilizzata in terapia intensiva. La misura tramite analizzatore all'infrarosso assicura tempi di risposta brevi (circa 0,25 sec.), sufficienti ad individuare variazioni del valore di PCO_2 durante un singolo atto respiratorio. Elevate concentrazioni di O_2 nella miscela gassosa possono influenzare la misura della concentrazione di CO_2 , che risulta erroneamente elevata. A seconda della tecnica di campionamento del gas, gli analizzatori di CO_2 all'infrarosso si distinguono in due categorie: a flusso laterale (*sidestream*) o a flusso principale (*mainstream*).

Tracciato ed interpretazione del capnogramma

Il capnogramma può essere registrato a due differenti velocità: a) 12,5 mm/sec, tempo reale (Fig. 4); b) 25 mm/min, in forma di trend. Il tracciato registrato in tempo reale presenta una serie di punti caratteristici:

- punto P: collocato sulla linea di base espiratoria (normalmente piatta e posta sul valore di PCO_2 pari a zero), corrisponde all'inizio dell'espirazione; un valore superiore a zero può indicare fenomeni di rirespirazione;
- tratto P-Q: linea ascendente espiratoria, è dovuta alla miscelazione di aria dello spazio morto con aria alveolare; normalmente ripida, la sua inclinazione può diminuire in caso di ostruzione del tubo tracheale (*kinking*) o di ostruzione bronchiale (*bronicospasmo*);
- tratto Q-R: plateau alveolare, pressoché orizzontale, ha in realtà un minimo progressivo incremento dovuto al fatto che il gas alveolare è raramente mescolato in modo uniforme; solo in presenza di plateau Q-R orizzontale PETCO_2 è rappresentativo di PaCO_2 . La pendenza può accentuarsi in caso di ostruzione espiratoria;
- tratto R-S: linea discendente inspiratoria: dovuta all'effetto di *wash-out* secondario all'inizio dell'inspirazione; anch'essa normalmente ripida, diviene meno inclinata in caso di fenomeni di rirespirazione o di

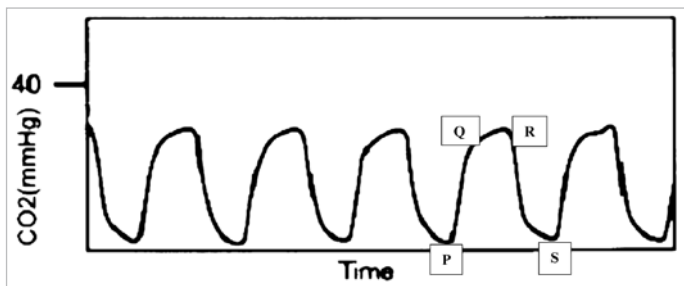


Figura 4. Rappresentazione grafica delle curve del capnogramma nel soggetto normale (per spiegazione vedi testo).

ridotta velocità di campionamento da parte del capnografo tipo *side-stream*.

La registrazione in forma di trend fornisce una serie di utili parametri di riferimento: altezza delle curve, frequenza e ritmo, andamento del livello basale di CO_2 .

Modificazioni del valore di PETCO_2 o della morfologia del capnogramma possono essere determinate da numerosi eventi, i più frequenti dei quali sono riportate in Tabella III.

Applicazioni cliniche

Per quanto riguarda le più comuni applicazioni cliniche della capnometria nel malato critico, vanno sottolineati i seguenti potenziali utilizzi:

- in fase di intubazione endotracheale: la mancata visualizzazione del capnogramma consente il riconoscimento di intubazione accidentale dell'esofago in tempi più brevi rispetto alla semplice osservazione clinica¹⁸;
- durante erogazione di VM: la capnometria, attraverso il monitoraggio continuo

della ventilazione alveolare, permette un pronto adeguamento alle mutate richieste ventilatorie del paziente; è particolarmente utile nel caso di traumi cranici, in cui si desidera instaurare e mantenere un'iperventilazione controllata;

- in corso di svezzamento dalla VM: attraverso il monitoraggio dell'attività respiratoria spontanea del paziente, garantisce in molti casi un accorciamento del tempo di svezzamento^{19,20}.

Conclusioni

Allo stato attuale sono numerosi gli strumenti disponibili per monitorizzare l'andamento della funzione respiratoria nel paziente critico con IRA; essi sono generalmente utilizzabili senza difficoltà e garantiscono informazioni di importanza vitale nel processo decisionale al letto del malato. Tali informazioni, tuttavia, possono essere sfruttate

Tabella III. *Principali fattori che influenzano l'andamento di PETCO_2 .*

Aumento di PETCO_2
• Improvviso
Rapido aumento della pressione arteriosa
Declampaggio di grossi vasi (v. cava inferiore; a. iliaca, etc.)
Infusione di sodio bicarbonato
• Progressivo
Ipoventilazione
Saturazione del sistema di adsorbimento della CO_2 o malfunzionamento dell'analizzatore
Assorbimento di CO_2 dal cavo peritoneale (laparoscopia)
Aumento della produzione di CO_2 (ipertermia, etc.)
Diminuzione di PETCO_2
• Improvvisa
Deconnessione dal ventilatore, comparsa di perdite nel circuito, ostruzione del tubo tracheale
Occlusione del tubo di campionamento o malfunzionamento dell'analizzatore
Embolia polmonare massiva
Arresto circolatorio o grave ipotensione
Rapida iperventilazione
• Progressiva
Graduale iperventilazione
Diminuzione del consumo di O_2 (ipotermia, etc.)
Ipoperfusione polmonare

efficacemente solo dal clinico che conosca in maniera esauriente la fisiopatologia respiratoria e la tecnologia alla base degli strumenti di cui si serve.

Bibliografia

- ¹ Mahutte CK. In: Tobin MJ, ed. *Contemporary management in critical care: respiratory monitoring*. New York, Churchill Livingstone 1991, p. 27-49.
- ² Shapiro BA. *Blood gas monitors*. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:850-1.
- ³ Bowton DL, Scuderi PE, Haponik EF. *The incidence and effect on outcome of hypoxemia in hospitalized medical patients*. Am J Med 1994;97:38-46.
- ⁴ Van der Louw A, Cracco C, Certf C, et al. *Accuracy of pulse oximetry in the intensive care unit*. Intensive Care Med 2001;27:1606-10.
- ⁵ Metys I, Reempts PV, Boeck KD. *Monitoring of haemoglobin oxygen saturation in healthy infants using a new generation pulse oximeter which takes motion artefacts into account*. Eur J Pediatr 2002;161:653-5.
- ⁶ Durbin CG, Rostow SK. *More reliable oximetry reduces the frequency of arterial blood gas analyses and hastens oxygen weaning after cardiac surgery: a prospective, randomised trial of the clinical impact of a new technology*. Crit Care Med 2002;30:1735-40.
- ⁷ Jurban A. *Pulse oximetry*. Intensive Care Med 2004;30:2017-20.
- ⁸ Van Oostrom JH, Melker RJ. *Comparative testing of pulse oximeter probes*. Anesth Analg 2004;98:1354-8.
- ⁹ Kelly RE, Yao FSF, Artusio JF Jr. *Prevention of suction-induced hypoxemia by simultaneous oxygen insufflation*. Crit Care Med 1987;15:874-5.
- ¹⁰ Levy MM. *Pathophysiology of oxygen delivery in respiratory failure*. Chest 2005;128(Suppl 2):5475-535.
- ¹¹ Gutierrez J, Wulf-Gutierrez ME, Reines HD. *Monitoring oxygen transport and tissue oxygenation*. Curr Opin Anaesthesiol 2004;17:107-17.
- ¹² Agostoni E, Hyatt RE. *Static behavior of the respiratory system*. In: Geiger SR, editor. *Handbook of physiology, 2nd Ed*. Bethesda: American Physiological Society 1986, p. 113-30.
- ¹³ Lucangelo U, Bernabè F, Blanch L. *Respiratory mechanics derived from signals in the ventilator circuit*. Respir Care 2005;50:55-65.
- ¹⁴ Kacmareck RM, Hess DR. *Airway pressure, flow and volume waveforms, and lung mechanics during mechanical ventilation*. Philadelphia: Mosby 1993.
- ¹⁵ Marini JJ, Gattinoni L. *Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: a consensus of two*. Critical Care Med 2004;32:250-5.
- ¹⁶ Gattinoni L, Carlesso E, Caironi P. *Monitoring of pulmonary mechanics in acute respiratory distress syndrome to titrate therapy*. Curr Opin Crit Care 2005;11:252-8.
- ¹⁷ Kerr ME, Zempsky J, Sereika S, et al. *Relationship between arterial carbon dioxide and end-tidal carbon dioxide in mechanically ventilated adults with severe head trauma*. Crit Care Med 1996;24:785-90.
- ¹⁸ Grmec S. *Comparison of three different methods to confirm tracheal tube placement in emergency intubation*. Intensive Care Med 2002;28:701-4.
- ¹⁹ Wu CH, Chou HC, Hsieh WS, et al. *Good estimation of arterial carbon dioxide by end-tidal carbon dioxide monitoring in the neonatal intensive care unit*. Pediatr Pulmonol 2003;35:292-5.
- ²⁰ Harris RS. *Pressure-volume curves of the respiratory system*. Respir Care 2005;50:78-98.



Finito di stampare nel mese di Dicembre 2008
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacineditore.it