

Supporti respiratori non invasivi nell'insufficienza respiratoria acuta: storia dell'arte

Non-invasive respiratory supports in acute respiratory failure: art history

Teresa Renda¹, Raffaele Scala¹, Serafino Antonio Marsico², Antonio Corrado³

¹ UOC Pneumologia e UTIP, Dipartimento Cardio-Toraco-Neurovascolare, Ospedale S. Donato, Arezzo; ² Dipartimento di Pneumologia e Oncologia, Cattedra di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli; ³ Centro Pneumologico Sesto Fiorentino, Firenze

Riassunto

La ventilazione meccanica (VM) e i supporti respiratori non invasivi (SRNI), possono essere annoverati tra le pietre miliari della medicina moderna. Queste metodiche hanno modificato la prognosi e il trattamento dell'Insufficienza Respiratoria Acuta (IRA).

Nonostante riferimenti dell'assistenza respiratoria siano riportati nella Bibbia, i ventilatori meccanici apparvero per la prima volta all'inizio del 1800 come dispositivi a pressione negativa. Durante l'epidemia di poliomielite in Danimarca nel 1952, si è assistito alla transizione alla ventilazione invasiva a pressione positiva; mentre la diffusione della ventilazione a pressione positiva (NPPV) di tipo non invasivo iniziò a partire dagli anni '80, a seguito dell'esperienza attestata per il trattamento delle apnee ostruttive.

Dopo questa era pionieristica i SRNI, compresa la terapia ad alti flussi, si sono diffusi capillarmente nella pratica clinica, con eterogenee caratteristiche logistiche e strutturali a livello mondiale. L'utilizzo precoce dei SRNI in *setting* "non puramente intensivi" è divenuto infatti una necessità e una strategia cruciale per il trattamento dell'IRA da COVID-19, mostrando progressivamente dati crescenti di efficacia, verosimilmente anche per la riduzione del ricorso alla VM invasiva e alle complicanze ad essa correlate.

Questo articolo analizza la storia dei supporti respiratori nel trattamento IRA; in particolare evidenzia come l'integrazione di fisiologia, medicina e tecnologia abbiano contribuito allo sviluppo e al progresso dei SRNI nella pratica clinica.

Parole chiave: insufficienza respiratoria, ventilatori meccanici, ventilazione a pressione negativa, ventilazione a pressione positiva, ossigenoterapia ad alto flusso

Summary

Mechanical ventilation (MV) and non-invasive respiratory support (NIRS) can be counted among the cornerstones of modern medicine. These techniques have modified the prognosis and treatment of respiratory failure.

Although references to respiratory assistance are common in the Bible, mechanical ventilators first appeared in the early 1800s as negative-pressure devices. During the polio epidemic in Denmark in 1952, there was a transition to invasive positive pressure ventilation.

The diffusion of non-invasive positive pressure ventilation began in the 1980s, following the experience derived from the treatment of obstructive sleep apnoea.

After this pioneering era NIRS, including high-flow oxygen therapy, have spread widely in clinical practice, with heterogeneous logistic and structural characteristics worldwide.

The early use of NIRS in different settings has become a necessity and a crucial strategy for the treatment of Acute Respiratory failure COVID-19-related, showing increasing efficacy data, probably also due to the reduction of the use of invasive MV and related complications. This article reviews the history of respiratory supports in the treatment of respiratory failure; in particular highlight how the integration of physiology, medicine and technology have contributed to the development and advancement of NIRS in clinical practice.

Key words: Respiratory failure, mechanical ventilators, negative-pressure ventilation; positive-pressure ventilation, high flow oxygen therapy

Ricevuto/Received: 02/05/2023
Accettato/Accepted: 31/05/2023

Corrispondenza

Teresa Renda
UOC Pneumologia e UTIP, Dipartimento Cardio-Toraco-Neurovascolare, Ospedale S. Donato, via Pietro Nenni 20, 52100 Arezzo
teresa.renda@uslsudest.toscana.it

Conflitto di interessi

Gli autori Serafino Antonio Marsico, Teresa Renda e Raffaele Scala non hanno conflitti di interesse da dichiarare. Antonio Corrado dichiara di avere avuto rapporti di finanziamento con Linde Medica.

Come citare questo articolo: Renda T, Scala R, Marsico SA, Corrado A. Supporti respiratori non invasivi nell'insufficienza respiratoria acuta: storia dell'arte. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2023;38:151-159. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-677>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Introduzione

La ventilazione meccanica (VM) e i supporti respiratori non invasivi (SRNI), comprensivi di ventilazione meccanica non invasiva (NIV), pressione positiva continua applicata alle vie aeree (CPAP) e terapia con alti flussi (*High Flow Therapy*, HFT) possono essere annoverati tra le pietre miliari della medicina moderna. Queste metodiche hanno modificato la prognosi e il trattamento dell'Insufficienza Respiratoria Acuta (IRA) ¹⁻³.

La vera nascita della VM risale ai primi del 1900 con la diffusione di gravi casi di IRA secondari a una epidemia di poliomielite che colpì prevalentemente gli Stati Uniti e i Paesi Scandinavi. Il primo sistema impiegato nel trattamento dell'IRA è rappresentato dal polmone d'acciaio (Fig. 1). Da allora si è assistito ad una vera e propria rivoluzione tecnologica e scientifica, con lo sviluppo di sistemi di ventilazione e ossigenazione nonché di monitoraggio associati ad una parallela crescita della ricerca e della pratica clinica.

L'epidemia di poliomielite e la necessità di *setting* specialistici per il trattamento dell'IRA ha contribuito alla nascita e diffusione delle "Unità di Terapia Intensiva", ad appannaggio esclusivo di anestesisti-rianimatori, con lo sviluppo successivo di unità a diversa intensità

di cura di tipo multidisciplinare e/o specialistico pneumologico ⁴.

Dopo questa era pionieristica i SRNI si sono diffusi capillarmente nella pratica clinica, con eterogenee caratteristiche logistiche e strutturali sia a livello mondiale che sul territorio nazionale italiano.

L'utilizzo precoce dei SRNI al di fuori di *setting* tradizionalmente "intensivi" è divenuto infatti una necessità e una strategia cruciale per il trattamento dell'IRA da COVID-19, mostrando progressivamente dati crescenti di efficacia, verosimilmente anche per la riduzione del ricorso alla VM e conseguentemente delle complicanze potenzialmente connesse ad essa ^{5,6}.

Questo articolo analizza la storia dei supporti respiratori nel trattamento dell'insufficienza respiratoria; in particolare evidenzia come l'integrazione di fisiologia, medicina e tecnologia abbiano contribuito allo sviluppo e al progresso del SRNI nella pratica clinica.

Metodologia della ricerca bibliografica

La ricerca bibliografica per il presente manoscritto è stata condotta tramite i database di Embase e Google

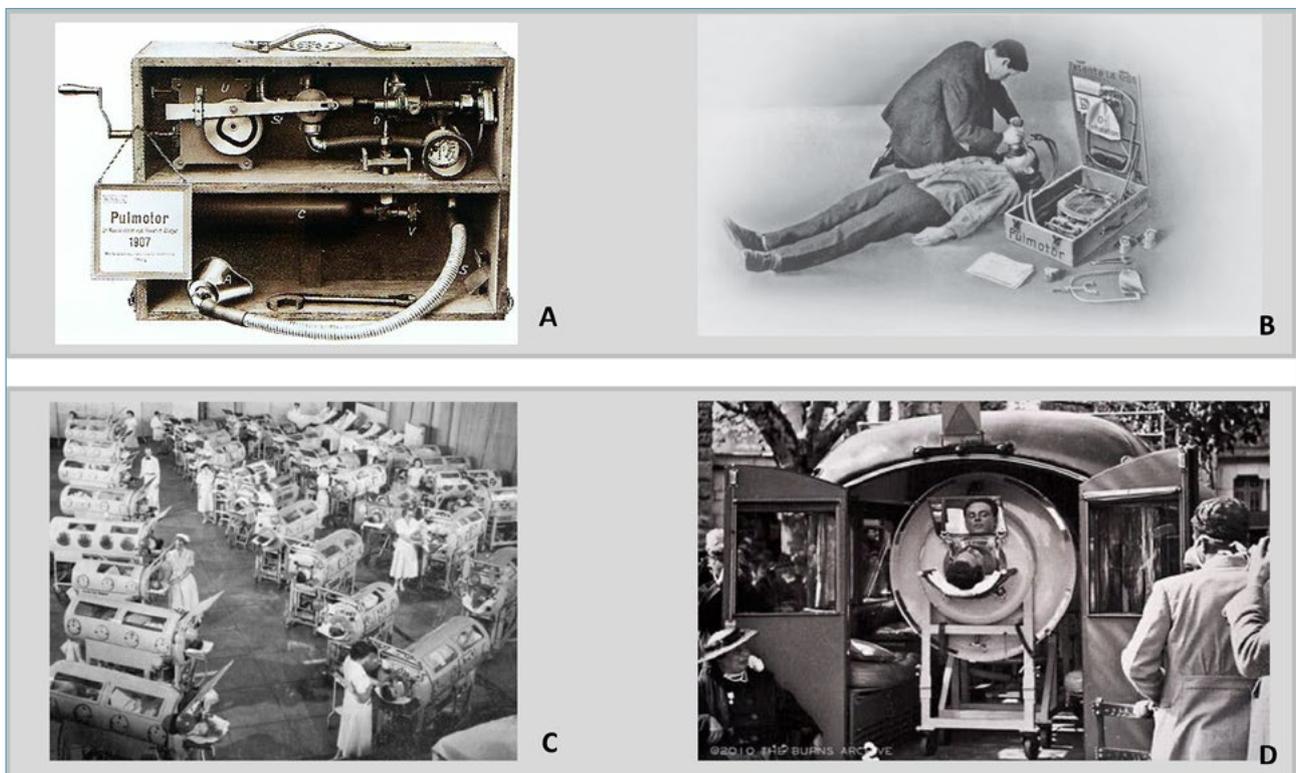


Figura 1. Prototipi iniziali di ventilatori meccanici. (A) Pulmotor, Dräger (accessibile da link: <https://time.com/5815499/ventilator-history/>), (B) Pulmotor, primo dispositivo trasportabile a pressione positiva per la rianimazione, (C) Prototipi di ventilazione a pressione negativa (polmone di acciaio). Centro respiratorio dedicato, epidemia di poliomielite negli anni '50 (accessibile da link: <https://www.theguardian.com/society/2020/may/26/last-iron-lung-paul-alexander-polio-coronavirus>), (D) Polmone di acciaio installato all'interno di un'ambulanza.

Scholar Beta, PubMed National Library utilizzando le parole chiave sia in inglese che in italiano rappresentate da *"insufficienza respiratoria, ventilatori meccanici, ventilazione a pressione negativa ventilazione a pressione positiva, ossigenoterapia ad alto flusso"*. La ricerca si è focalizzata prevalentemente su riviste pubblicate in lingua inglese.

Cronistoria

La respirazione è un processo fisiologico essenziale per il mantenimento delle funzioni vitali. Fin dall'antichità compaiono scritti e riferimenti che correlano intimamente la ventilazione alla rianimazione.

Nella Bibbia viene descritto l'episodio secondo cui il profeta Eliseo aveva riportato in vita il figlio di una donna Shunamita attraverso la respirazione bocca a bocca (2 Re 4:34-35).

Il medico romano Galeno è stato il primo a descrivere la ventilazione meccanica: *"se si prende un animale morto e si insuffla aria nella sua laringe attraverso una cannula, si riempiranno i suoi bronchi e si vedranno i polmoni riempirsi"*⁷.

Andrea Vesalio, fondatore e autore del primo compendio della moderna anatomia *"De humani corporis fabrica libri septem"*, pubblicata nel 1543 a Venezia, ha descritto la ventilazione artificiale realizzata mediante l'inserimento di una cannula nella trachea di animali^{4,8}. Dalla metà dell'Ottocento sono stati effettuati diversi tentativi per avviare la ventilazione nella pratica clinica inizialmente su animali. Nel 1908 viene riportato nel New York Times l'utilizzo su animali in asfissia del primo prototipo di ventilatore meccanico realizzato dal Prof. George Poe⁹. Il medico scozzese John Dalziel nel 1838 ha costruito il primo prototipo di una macchina a pressione negativa, una grandissima scatola di latta dentro la quale veniva inserito il paziente con la testa lasciata fuori; la pressione all'interno dell'apparecchio veniva manovrata manualmente attraverso delle pompe di aria.

Il primo prototipo di polmone d'acciaio, conosciuto anche come cisterna di Drinker e Shaw, viene sviluppato nel 1928 e fu una delle prime macchine a pressione negativa per la ventilazione artificiale a lungo termine^{10,11}. A seguire con l'epidemia di poliomielite e la diffusione del polmone d'acciaio, è iniziata l'era della ventilazione non invasiva a pressione negativa su pazienti (Tab. I).

La storia della ventilazione non invasiva nel mondo scientifico inizia, quindi, con la diffusione della ventilazione a pressione negativa (NPV) negli anni '40 e '50 in occasione della epidemia di poliomielite nei Paesi del nord Europa e negli Stati Uniti.

I principi che stanno alla base della NPV sono più naturali in termini di fisiologia respiratoria rispetto alla

pressione positiva applicata alle vie aeree: il torace e l'addome, inseriti all'interno di una struttura (il polmone d'acciaio), vengono sottoposti all'applicazione di una pressione negativa che ne consente l'espansione e di conseguenza favoriscono la creazione di flusso aereo in entrata nel torace^{12,13}. Altri sistemi di NPV sono rappresentati da poncho e corazza, con analogo principio di funzionamento. Il limite maggiore della NPV è legato principalmente alla dimensione dei device con minor versatilità rispetto ai ventilatori a pressione positiva; pertanto, negli anni successivi la NPV è stata sostituita dalla ventilazione a pressione positiva (NPPV) in maschera.

Negli anni '50 Copenaghen si è trovata al centro di un'area marcatamente colpita dall'epidemia di poliomielite con un elevato numero di pazienti critici (in parte adolescenti) affetti da IRA legata a paralisi muscolare, gravati da un alto tasso di mortalità ospedaliera (circa il 90%) (Fig. 1C). Inizialmente l'unico trattamento utilizzabile era rappresentato dal polmone d'acciaio. Il trattamento con NPV era gravato tuttavia da un alto tasso di insuccesso (verosimilmente legato alla ostruzione delle alte vie aeree da compromissione bulbare), inoltre le unità di NPV ed il personale ospedaliero disponibili risultavano insufficienti rispetto al numero di ricoveri.

Nell'Agosto del 1952, all'ospedale Blegdam di Copenaghen si è assistito ad uno stato di emergenza sanitaria. Bjørn Ibsen, giovane anestesista danese, propose d'invertire il concetto di ventilazione da negativa a pressione positiva ventilando i pazienti direttamente tramite una incisione sulla trachea (tracheostomia). All'epoca questa tecnica, mediante sistemi rudimentali, veniva applicata per tempi molto limitati durante interventi di chirurgia maggiore. Così il 26 Agosto 1952 Ibsen ha applicato questa tecnica per la prima volta su una ragazzina di 12 anni salvandole la vita. La tecnica si è diffusa in breve tempo, bisognava tuttavia garantire una ventilazione manuale continua^{4,14}. Sono state reclutate squadre di medici e di studenti di medicina e di odontoiatria, istruiti alla ventilazione manuale continua a turni. È nata così la prima Terapia Intensiva Respiratoria, pertanto il 26 Agosto del 1952, il cosiddetto *"Bjørn Ibsen day"*, rappresenta una data cruciale della storia della medicina. A partire da questa data la mortalità per IRA da poliomielite si è ridotta drasticamente.

È iniziata così l'era dello sviluppo dei moderni ventilatori a pressione positiva, che derivano sostanzialmente dai dispositivi utilizzati nella Seconda Guerra Mondiale per assistere la ventilazione in quota dei piloti di aerei militari. Il ventilatore a pressione positiva veniva sviluppato con la logica di insufflare miscele di gas (normalmente aria e ossigeno) nelle vie aeree del paziente, mentre l'espiazione è permessa dal ritorno della pressione del

Tabella I. Evoluzione dei SRNI: cronistoria.

Periodo	
1838	Il medico scozzese John Dalziel descrive il primo prototipo di una macchina a pressione negativa ("noninvasive body ventilator"). Consisteva in una scatola ermetica in cui il paziente doveva sedersi con la testa sporgente all'esterno, alimentata manualmente ⁴ .
1907-1911	Il <i>Pulmotor</i> , uno dei primi dispositivi per la NPPV, fu introdotto nel 1907 dall'imprenditore e inventore tedesco Johann Heinrich Dräger e da suo figlio Bernhard. Il Pulmotor è stato il primo dispositivo trasportabile consegnato per la rianimazione di vittime di incidenti in miniera, annegamento, traumi di vario genere e shock elettrici (Fig. 1 A, B) ¹⁰ .
1928	Philip Drinker, un ingegnere di Boston, realizza il polmone d'acciaio, primo prototipo alimentato elettricamente. Il polmone d'acciaio fu utilizzato per la prima volta nel 1928 nel Boston Children's Hospital (MA, USA) in una ragazza in stato comatoso con insufficienza respiratoria. La sua rapida guarigione ha contribuito a rendere popolare il "Drinker Respirator" ¹¹ .
1931	Emerson JH sviluppa a Cambridge una versione modificata del polmone d'acciaio, con possibilità di funzionamento manuale in caso di mancanza di energia elettrica.
Anni '50	<ul style="list-style-type: none"> - Inizio della NPPV per via tracheostomica - Creazione di team dedicati ospedalieri per la cura di pazienti con problemi respiratori definiti "inhalation therapists" (terapisti inalatori) - Uso di ossigeno supplementare e respirazione a pressione positiva intermittente (IPPB) in aviazione. Furono sviluppati nuovi dispositivi di respirazione a pressione positiva per i piloti degli aerei che avevano bisogno di ossigeno per i loro voli ad alta quota durante la Seconda Guerra Mondiale. Uno di questi dispositivi medici, noto come respiratore Bird Mark 7, è stato sviluppato a metà degli anni '50 da Forrest Bird, un ex pilota dell'esercito americano.
Anni '60	<ul style="list-style-type: none"> - Utilizzo della IPPB nell'IRA - Utilizzo e dati di efficacia della NIV nei pazienti neuromuscolari - Diffusione dell'uso di ventilatori volumetrici nella pratica clinica - Disponibilità di tubi endotracheali più sofisticati - Uso dell'emogasanalisi nella valutazione del paziente con IRA - Nascita delle prime terapie intensive dedicate - Riconoscimento nosografico dell'ARDS - Diffusione e transizione dalla ventilazione invasiva alla NIV a pressione positiva (NIPPV)
Anni '70	<ul style="list-style-type: none"> - Utilizzo della CPAP nei neonati - Diffusione di unità di terapia intensiva in tutti gli ospedali per acuti - Realizzazione e diffusione di ventilatori di terapia intensiva più sofisticati e performanti
Anni '80	<ul style="list-style-type: none"> - Utilizzo della CPAP per il trattamento delle Apnee Notturme ¹⁷ - Primi utilizzi della CPAP nell'edema polmonare cardiogenico ¹⁸ - Avvio della NIPPV per trattare casi di insufficienza respiratoria cronica e acuta ¹⁶⁻¹⁹
Anni '90	<ul style="list-style-type: none"> - Dal 1990 diffusione della NIPPV nella pratica clinica nel <i>setting</i> per acuti, inizialmente in pazienti con riacutizzazione con BPCO, primi studi randomizzati controllati sulla NPPV nell'IRA ²⁰⁻²⁴ - Avvio dell'uso della NPPV come ponte verso lo svezzamento dalla VM invasiva in pazienti difficili, attenzione alle lesioni polmonari indotte dal ventilatore (VILI) e di polmonite associata al ventilatore (VAP) ^{25,26} - Sviluppo tecnologico dei ventilatori: incorporazione del controllo della FiO₂, miglior monitoraggio nei ventilatori, aumento della varietà di interfacce ^{27,28}
Anni 2000	<ul style="list-style-type: none"> - 2001-2002. Stesura e diffusione delle prime linee guida Internazionali sulla NIV (considerata <i>gold standard</i> per il trattamento delle riacutizzazioni di BPCO con IRA ipossiémica-iperapnèica riacutizzata) ^{29,30} - Introduzione nella pratica clinica della HFNC come alternativa alla CPAP per gestire l'apnea nei neonati prematuri ³⁹ - Diffusione della NIV anche in contesti diversi dalle terapie intensive e in pazienti con "Do not Intubate order" e cure di fine vita ^{33,34} - Diffusione della HFNC nei pazienti critici con ipossiémia ⁴⁰ - Implementazione di ventilatori domiciliari e da terapia intensiva con inserimento di algoritmi intelligenti per lo svezzamento e per il <i>trigger</i>, maggior interesse per le asincronie ventilatore-paziente e utilizzo dell'analgosedazione in pazienti coscienti ³⁵⁻³⁷ - 2016-2017. Aggiornamento delle Linee guida internazionali sulla NIV nel <i>setting</i> acuto ^{1,2} - 2022. Pubblicazione delle prime linee guida internazionali europee sulle indicazioni della HFNC nell'IRA ³

Abbreviazioni: ARDS: *Acute Respiratory Distress Syndrome*, BPCO: *Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva*, CPAP: *Continuous Positive Airway Pressure*, HFNC: *High Flow Nasal Cannula*, IPPB: *Intermittent Positive Pressure Breathing*, IRA: *Insufficienza Respiratoria Acuta*, NIV: *Non-invasive Ventilation*, NPPV: *Non-invasive Positive Pressure Ventilation*, VAP: *Ventilator-Associated Pneumonia*, VILI: *Ventilator-Induced Lung Injury*.

ventilatore a livello della pressione atmosferica e dal ritorno elastico dei polmoni e della gabbia toracica.

All'inizio degli anni '70 praticamente ogni ospedale per acuti americano aveva una terapia intensiva respiratoria con medici specialisti (rianimatori e pneumologi) nella ventilazione meccanica invasiva¹⁴. Si è diffusa così la NPPV invasiva e non invasiva, preannunciando l'arrivo della moderna terapia intensiva, con una graduale riduzione dell'applicazione della NPV sia nel *setting* acuto che cronico, con pochi centri specializzati nell'uso della NPV¹⁵.

Delaubier e Rideau¹⁶ sono stati tra i primi ad introdurre la tecnica della ventilazione a pressione positiva tramite una maschera nasale (NPPV) nella pratica clinica in pazienti affetti da insufficienza respiratoria secondaria a distrofia muscolare, mutuando l'esperienza preliminare di Sullivan che nel 1980 aveva avviato l'applicazione di un supporto pressorio continuo a pazienti con apnea notturna (CPAP)¹⁷. Negli stessi anni veniva inoltre applicata per la prima volta la pressione positiva nell'edema polmonare cardiogeno¹⁸.

Dagli anni '90 l'applicazione della NIV si è diffusa nella pratica clinica nel *setting* per acuti, inizialmente in pazienti con riacutizzazione con BPCO, con l'avvio dei primi studi randomizzati controllati¹⁹⁻²⁴. Le indicazioni si sono estese in diversi scenari clinici, nell'edema polmonare acuto cardiogeno, in ambito di svezzamento dalla VM invasiva in pazienti difficili, fino a contestualizzare la parallela riduzione delle complicanze legate alla riduzione dell'uso della ventilazione meccanica invasiva con particolare attenzione alle lesioni polmonari indotte dal ventilatore (VILI) e alla polmonite associata al ventilatore (VAP)^{25,26}.

Di pari passo si è assistito allo sviluppo tecnologico dei dispositivi per la ventilazione assistita in termini di aspetti fisiopatologici e clinici quali l'introduzione del controllo della FIO₂, il monitoraggio di parametri e curve ventilatorie, l'aumento della varietà di interfacce^{27,28}. Le evidenze scientifiche degli anni '90 ci hanno portato all'inizio degli anni 2000 alla stesura e diffusione delle prime linee guida Internazionali sulla NIV, che veniva etichettata come il *gold standard* per il trattamento delle riacutizzazioni di BPCO con IRA ipossiémica-iper-capnica riacutizzata^{29,30}. Negli stessi anni si sono diffuse anche le terapie intensive respiratorie in Europa a conduzione pneumologica^{31,32}.

La ventilazione non invasiva a pressione positiva nell'IRA

La ventilazione meccanica non invasiva a pressione positiva (NPPV) rappresenta ormai parte integrante del trattamento di prima scelta relativo a forme di IRA, di-

verse per eziopatogenesi e fisiopatologia. Le indicazioni della NPPV si sono ampiamente estese, come evidenziato da numerosi *trial* clinici, e la sua applicazione si è infatti progressivamente diffusa nella pratica clinica anche in contesti diversi dalle terapie intensive, fino alla cura di pazienti con patologie "end-stage" e/o oncologiche estendendo concetti importanti legati anche alla proporzionalità e limitazione di cure invasive respiratorie^{33,34}.

Progressivamente la tecnologia ha seguito l'impennata clinica e scientifica, si è passati dall'implementazione di ventilatori domiciliari e da terapia intensiva con inserimento di *trigger* automatici ad algoritmi intelligenti per lo svezzamento; dal maggior interesse per le asincronie ventilatore-paziente, all'utilizzo dell'analgosedazione in pazienti coscienti durante SRNI³⁵⁻³⁷.

Nel 2016 e 2017 sono state pubblicate le ultime raccomandazioni per l'applicazione della NPPV nell'IRA, realizzate da una *task force* multidisciplinare di esperti appartenenti alla *British Thoracic Society* e alla *European Respiratory Society (ERS)/American Thoracic Society (ATS)*^{1,2}. I documenti incorporano le recenti evidenze scientifiche chiarendo il ruolo della NPPV in diverse condizioni cliniche. Accanto alle consolidate evidenze nell'IRA ipercapnica da riacutizzazione di BPCO e nell'edema polmonare acuto cardiogeno non dovuto a sindrome coronarica acuta o shock cardiogeno, gli autori raccomandano l'utilizzo della NPPV in altre condizioni emergenti. Queste indicazioni comprendono la prevenzione dell'IRA post-estubazione nei pazienti ad elevato rischio, lo svezzamento dei pazienti con IRA ipercapnica, la palliazione dei sintomi nel malato terminale e nell'IRA postoperatoria. Le raccomandazioni ERS/ATS² non riportano un'evidenza sufficiente per giustificare l'uso della NPPV nell'IRA legata ad asma bronchiale e nell'IRA "de novo", in particolare nell'ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*). Nei pazienti immunocompromessi con IRA le linee guida suggeriscono che la NIPPV debba essere usata precocemente per prevenire l'intubazione e i rischi connessi alla VM invasiva piuttosto che come alternativa della VM. In ambito dell'IRA ipossiémica, gli autori enfatizzano il ruolo della *high flow oxygen therapy* (HFOT) in diversi contesti clinici². La specificità del *setting* e l'*expertise* del *team* in queste raccomandazioni e nelle linee guida della *British Thoracic Society* sono considerate alla base del trattamento dell'IRA¹.

Il trattamento con SRNI per pazienti respiratori critici dovrebbe infatti essere iniziato in un contesto ove siano garantiti adeguato monitoraggio, esperienza e risorse soprattutto in termini di rapporto infermiere-paziente³⁸.

High flow therapy (HFT) nel paziente respiratorio critico

La terapia ad alti flussi con cannule nasali (*High Flow Nasal Cannula*, HFNC) è stata introdotta per la prima volta nella pratica clinica nei primi anni 2000 come alternativa alla CPAP per gestire l'apnea nei neonati prematuri³⁹. Da allora, il suo uso nei neonati e nei bambini con IRA è cresciuto costantemente, suscitando un crescente interesse in ambito intensivologico. La dimostrata tollerabilità ed efficacia, nonché la versatilità e maggior praticità della HFNC nel trattamento dell'IRA nei nati pretermine e nella bronchiolite del neonato, ha fatto sì che negli ultimi 10 anni questa metodica fosse esportata anche al di fuori dell'ambito pediatrico, in particolare per il trattamento dell'IRA ipossiémica del paziente adulto in terapia intensiva. Roca e collaboratori⁴⁰ sono stati i primi a presentare dati promettenti sull'utilizzo della HFNC in 20 pazienti ricoverati in terapia intensiva per IRA ipossiémica, dimostrando un significativo miglioramento sia dei parametri clinici che fisiologici dopo solo 30 minuti di applicazione della HFNC rispetto alla ossigenoterapia convenzionale somministrata attraverso maschera facciale. Uno studio successivo ha riproposto dati sovrapponibili di efficacia degli alti flussi rispetto all'ossigenoterapia convenzionale dopo un'applicazione media e continua di oltre 24 h in assenza di complicanze legate alla somministrazione di flussi elevati di ossigeno in pazienti respiratori critici (Tab. II)⁴¹.

Il sistema di erogazione degli alti flussi comprende sostanzialmente un generatore di flusso (fino 80 L/min), un miscelatore di aria ambiente/ossigeno (che consente di erogare una FiO₂ fino al 100%), un sistema di umidificazione e riscaldamento dei gas, un circuito monouso riscaldato ed apposite cannule nasali di diametro interno maggiore rispetto a quelle comunemente utilizzate

per l'ossigenoterapia convenzionale⁴². Gli effetti fisiologici degli alti flussi devono essere fondamentalmente ricondotti da un lato al rilascio di flussi elevati di gas (*wash-out* dello spazio morto naso-faringeo, riduzione delle resistenze del nasofaringe, generazione di una modesta PEEP) e dall'altro al condizionamento dei gas respiratori (maggior comfort e della *clearance* mucociliare).

Come per la ventilazione meccanica, anche i sistemi di rilascio per alti flussi si sono evoluti; esistono attualmente diversi sistemi con moduli integrati in generatori di flusso che necessitano di aria compressa o di una turbina, inseriti anche all'interno dei ventilatori da terapia intensiva o per uso domiciliare.

Alla luce di queste caratteristiche, unitamente alla semplicità di utilizzo e alla versatilità, la HFT si è diffusa non solo in ambienti intensivi e di cure intermedie/monitoraggio ma anche nei comuni reparti di degenza nei quali può rivestire un ruolo importante per il trattamento di pazienti anziani, fragili, con comorbilità laddove altre metodiche di supporto respiratorio più aggressive e invasive non risultino indicate o percorribili⁵.

La buona tollerabilità e una più facile gestione in termini di competenze tecniche e carico di lavoro infermieristico rispetto alla NIV e alla CPAP hanno favorito la diffusione della metodica anche in *setting* a minore intensità di cura e con limitata *expertise* nel *management* con NIV/CPAP per la gestione dei pazienti con IRA ipossiémica da COVID-19^{5,43}.

Nella Tabella III viene riportata una serie di potenziali vantaggi e svantaggi della HFNC rispetto all'applicazione della pressione positiva (NIV o CPAP).

I dati forniti dalla letteratura e dalle recenti linee guida indicano che la HFNC gioca un ruolo importante nel trattamento dell'IRA ipossiémica³. Nei pazienti critici con grave ipossiémia (paO₂/FiO₂ < 150 mmHg) è importante che il trattamento venga applicato in *setting* con

Tabella II. Studi iniziali condotti in pazienti critici ipossiémici (terapia ad alti flussi vs ossigenoterapia convenzionale).

Autore (anno)	Disegno e <i>setting</i> dello STUDIO	Pazienti Eziologia dell'IRA	Durata HFNC	Outcomes (HFNC vs ossigenoterapia convenzionale)
Roca et al. 2010 ⁴⁰	Prospettico sequenziale Terapia Intensiva	20 pazienti affetti da IRA ipossiémica (SpO ₂ < 96% in corso di O ₂ -terapia standard con maschera FiO ₂ ≥ 50%) Eziologia: 65% dei casi affetti da polmonite	30 min	PaO ₂ ↑ SpO ₂ ↑ FR ↓ Comfort ↑
Sztrymf et al. 2012 ⁴¹	Prospettico osservazionale Terapia Intensiva	20 pazienti affetti da IRA ipossiémica persistente in corso di O ₂ -terapia standard con maschera. Eziologia: 65% dei casi affetti da polmonite	26,5 h (17-21)	SpO ₂ ↑ FR ↓

Abbreviazioni: FR: frequenza respiratoria, HFNC: *High Flow Nasal Cannula*, IRA: insufficienza respiratoria acuta, PaO₂: pressione parziale di O₂, SpO₂: saturazione periferica di O₂.

Tabella III. Vantaggi e svantaggi della HFT rispetto alla ventilazione non invasiva e alla CPAP nel paziente affetto da IRA.

Principali vantaggi HFNC vs NIV/CPAP
Facilità di gestione e minor necessità di competenze tecniche
Minor rischio di lesioni da decubito sul volto
Ottimale umidificazione e riscaldamento dei gas
Migliore <i>compliance</i> legata anche alla capacità di bere, mangiare, comunicare
Stabilità della nasocannula vs posizionamento di maschere/casco
Migliore tolleranza (specie nei pazienti claustrofobici)
Assenza di asincronie legate alla presenza di perdite/incoordinazione paziente ventilatore
Principali svantaggi HFNC vs NIV/CPAP
Generazione di una lieve PEEP, non quantificabile
Non è in grado di garantire un supporto respiratorio in termini di volume tidale e ventilazione alveolare al pari della ventilazione meccanica e alla NIV

Abbreviazioni: CPAP: *Continuous Positive Airway Pressure*, HFNC: *High Flow Nasal Cannula*, NIV: *Non Invasive Ventilation*, PEEP: *Positive End Expiratory Pressure*.

elevata *expertise*, con uno stretto monitoraggio soprattutto nelle prime ore, suggerendo di ricorrere precocemente alla ventilazione meccanica invasiva in caso di peggioramento delle condizioni cliniche o comparsa di un'ulteriore insufficienza d'organo (qualora sussistano le indicazioni per incrementare l'intensità di cura). Sebbene gli studi inizialmente abbiano escluso i pazienti con ipercapnia e con insufficienza respiratoria cronica, alcuni dei meccanismi alla base degli effetti degli alti flussi (*wash-out* dello spazio morto naso-faringeo, riduzione delle resistenze del nasofaringe, generazione di una modesta PEEP, condizionamento dei gas respiratori con miglioramento della *clearance* mucociliare e potenziale riduzione dell'infiammazione cronica delle vie aeree) hanno stimolato la ricerca di possibili applicazioni della HFNC anche in scenari clinici diversi dall'IRA puramente ipossiémica⁴⁴, estendendone l'utilizzo come terapia integrata alla NIV⁴⁵ nel *setting* acuto e come trattamento domiciliare valutandone i suoi effetti a lungo termine^{46,47}.

La rivoluzione pandemica

Nella prima ondata della pandemia da SARS-CoV-2 i pazienti critici che generalmente giungevano in ospedale con quadri clinici di grave ipossiémia secondaria a polmonite da SARS-CoV-2 sono stati trattati inizialmente prediligendo la VM invasiva, successivamente si è compresa la necessità di trattare precocemente l'infezione

cercando di limitare la replicazione virale e contenendo la risposta infiammatoria, selezionando accuratamente i casi da destinare a VM invasiva e prediligendo i SRNI. La necessità di identificare strategie atte a controbilanciare la carenza di posti letto, le risorse tecnologiche e i ventilatori di terapia intensiva ha portato alla diffusione a livello mondiale dell'applicazione dei SRNI (HFNC, NIV, CPAP) al di fuori delle terapie intensive^{5,48}.

L'utilizzo precoce dei SRNI in *setting* non intensivi è divenuto pertanto la strategia cruciale per il trattamento dell'IRA da COVID-19, mostrando progressivamente dati crescenti di efficacia, verosimilmente anche per la riduzione del ricorso alla VM invasiva e conseguentemente delle complicanze potenzialmente connesse ad essa^{5,6}.

Sviluppi futuri dei SRNI

La crescente automazione della terapia basata su meccanica respiratoria e *pattern* respiratorio del paziente sia in ambito acuto che domiciliare potrebbe aver un ruolo non solo nella pratica clinica ma anche nella simulazione e ricerca clinica. Saranno necessari ulteriori miglioramenti nelle capacità di monitoraggio e controllo da remoto dei dispositivi per il rilascio di NIV e alti flussi. Campi di ricerca e sviluppo futuri sono rappresentati da: telemedicina, creazione di algoritmi/*trigger* intelligenti; interfacce; sistemi di automatismi di controllo target della FiO₂.

Conclusioni

Si è assistito in questo ultimo secolo ad una evoluzione importante sull'utilizzo VM e SRNI nella gestione dell'IRA e cronica secondaria a diverse patologie.

Il bagaglio tecnologico attuale per il trattamento dell'insufficienza respiratoria racchiude una importante e laboriosa evoluzione clinico-scientifica.

Le pandemie e le epidemie gravate da quadri di grave IRA ci hanno suggerito da un lato di perseguire la filosofia della priorità alla "non invasività" con un approccio fisiopatologico alla cura, dall'altro di garantire *setting* assistenziali e standard qualitativi elevati. Pertanto, l'acquisizione di competenze "al passo con i tempi" in ambito di strategie di supporto respiratorio non invasivo riveste per lo pneumologo moderno un obiettivo essenziale al fine di garantire una ottimale e completa gestione dell'insufficienza respiratoria.

Ringraziamenti

In ricordo di *Massimo Gorini*, sempre mentore della terapia intensiva respiratoria, per il suo fondamentale e prezioso contributo scientifico e umano.

Bibliografia

- 1 Davidson AC, Banham S, Elliott M, et al. BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. *Thorax* 2016;71:ii1-ii35. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-208209>
- 2 Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017;50:160426. <https://doi.org/10.1183/13993003.02426-2016>
- 3 Oczkowski S, Ergan B, Bos L, et al. ERS clinical practice guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2022;59:2101574. <https://doi.org/10.1183/13993003.01574-2021>
- 4 Slutsky AS. History of mechanical ventilation. From Vesalius to ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1106-1115. <https://doi.org/10.1164/rccm.201503-0421pp>
- 5 Franco C, Facciolo N, Tonelli R, et al. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia. *Eur Respir J* 2020;56:2002130. <https://doi.org/10.1183/13993003.02130-2020>
- 6 Vaschetto R, Barone-Adesi F, Racca F, et al. Outcomes of COVID-19 patients treated with continuous positive airway pressure outside the intensive care unit. *ERJ Open Res* 2021;7:00541-2020. <https://doi.org/10.1183/2021.05.00541-2020>
- 7 Colice GL. Historical perspective on the development of mechanical ventilation. In: Tobin MJ, ed. *Principles & Practice of Mechanical Ventilation*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill 2006.
- 8 Sternbach GL, Varon J, Fromm RE, et al. Galen and the origins of artificial ventilation, the arteries and the pulse. *Resuscitation* 2001;49:119-122. [https://doi.org/10.1016/S0300-9572\(01\)00344-6](https://doi.org/10.1016/S0300-9572(01)00344-6)
- 9 Smother small dog to see it revived. Successful demonstration of an artificial respiration machine cheered in Brooklyn. Women in the audience, but most of those present were physicians. The dog, gathered in from the street, wagged its tail. *New York Times* May 29, 1908, Page 2 (articolo pubblicato su *New York Times*: url: <https://www.nytimes.com/1908/05/29/archives/smother-small-dog-to-see-it-revived-successful-demonstration-of-an.html>)
- 10 Bause GS. Draeger pulmator. *Anesthesiology* 2009;110:1243. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000352146.11672.1f>
- 11 Akkermans R. Philip Drinker. *Lancet Respir Med* 2014;2:525-526. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70130-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70130-4)
- 12 Corrado A, Gorini M. Negative pressure ventilation. In: Tobin MJ, ed. *Principle & Practice of Mechanical Ventilation*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill 2013, Chapter 16, pp. 417-433.
- 13 Corrado A, Renda T. Ventilazione a pressione negativa. In: Torri G, Calderini E, eds. *Ventilazione artificiale meccanica. I supporti agli scambi ventilatori*. 3^a ed. Roma: Antonio Delfino Editore 2021, Cap. 7, pp. 135-148.
- 14 Pierson DJ. History and epidemiology of noninvasive ventilation in the acute-care setting. *Respir Care* 2009;54:40-52.
- 15 Corrado A, Gorini M. Negative-pressure ventilation: is there still a role? *Eur Respir J* 2002;20:187-197. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00302602>
- 16 Delaubier A, Guillou C, Mordelet M, et al. Early respiratory assistance by nasal route in Duchennès muscular dystrophy. *Agressologie* 1987;28:737-738.
- 17 Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1:8621865. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)92140-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(81)92140-1)
- 18 Räsänen J, Heikkilä J, Downs J, et al. Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol* 1985;55:296-300.
- 19 Meduri GU, Conoscenti CC, Menashe P, Nair S. Noninvasive face mask ventilation in patients with acute respiratory ventilation. *Chest* 1989;95:865-870. <https://doi.org/10.1378/chest.95.4.865>
- 20 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 Eng J Med* 1990;323:1523-1530. <https://doi.org/10.1056/nejm199011293232204>
- 21 Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomized controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;341:1555-1557. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90696-e](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90696-e)
- 22 Vitacca M, Clini E, Rubini F, et al. Non-invasive mechanical ventilation in severe chronic obstructive lung disease and acute respiratory failure: short- and long-term prognosis. *Intensive Care Med* 1996;22:94-100. <https://doi.org/10.1007/bf01720714>
- 23 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;355:1931-1935. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02323-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02323-0)
- 24 Carlucci A, Richard JC, Wysocki M, et al., SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. Noninvasive versus conventional mechanical ventilation. An epidemiologic survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:874-880. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.4.2006027>
- 25 Girou E, Schortgen F, Delclaux C, et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA* 2000;284:2361-2367. <https://doi.org/10.1001/jama.284.18.2361>
- 26 Girou E, Brun-Buisson C, Taillé S, et al. Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with noninvasive ventilation in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. *JAMA* 2003;290:2985-2991. <https://doi.org/10.1001/jama.290.22.2985>
- 27 Nava S, Ambrosino N, Bruschi C, et al. Physiological effects of flow and pressure triggering during non-invasive mechanical ventilation in patients. *Thorax* 1997;52:249-254. <https://doi.org/10.1136/thx.52.3.249>
- 28 Navalesi P, Fanfulla F, Frigerio P, et al. Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med* 2000;28:1785-1790. <https://doi.org/10.1097/00003246-200006000-00015>

- ²⁹ Evans TW. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: non-invasive positive-pressure ventilation in acute respiratory failure. Organised jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Société de Réanimation de Langue Française, and approved by the ATS Board of Directors, Dec 2000. *Intensive Care Med* 2001;27:166-178. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.1.ats1000>
- ³⁰ British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002;57:192-211. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.3.192>
- ³¹ Confalonieri M, Gorini M, Ambrosino N, et al.; Scientific Group on Respiratory Intensive Care of the Italian Association of Hospital Pneumologists. Respiratory intensive care units in Italy: a national census and prospective cohort study. *Thorax* 2001;56:373-378. <https://doi.org/10.1136/thorax.56.5.373>
- ³² Corrado A, Roussos C, Ambrosino N, et al.; European Respiratory Society Task Force on epidemiology of respiratory intermediate care in Europe. Respiratory intermediate care units: a European survey. *Eur Respir J* 2002;20:1343-1350. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00058202>
- ³³ Cuomo A, Delmastro M, Ceriana P, et al. Noninvasive mechanical ventilation as a palliative treatment of acute respiratory failure in patients with end-stage solid cancer. *Palliat Med* 2004;18:602-610. <https://doi.org/10.1191/0269216304pm933oa>
- ³⁴ Crimi C, Noto A, Princi P, et al. A European survey of non-invasive ventilation practices. *Eur Respir J* 2010;36:362-369. <https://doi.org/10.1183/09031936.00123509>
- ³⁵ Devlin JW, Nava S, Fong JJ, et al. Survey of sedation practices during noninvasive positive-pressure ventilation to treat acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2007;35:2298-2302. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000284512.21942.f8>
- ³⁶ Vignaux L, Vargas F, Roeseler J, et al. Patient-ventilator asynchrony during non-invasive ventilation for acute respiratory failure: a multicenter study. *Intensive Care Med* 2009;35:840-846. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1416-5>
- ³⁷ Carteaux G, Lyazidi A, Cordoba-Izquierdo A, et al. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation: a bench and clinical study. *Chest* 2012;142:367-376. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2279>
- ³⁸ Renda T, Scala R, Corrado A, et al.; Scientific Group on Respiratory Intensive Care of the Italian Thoracic Society (ITS-AIPO). Adult pulmonary intensive and intermediate care units: the Italian Thoracic Society (ITS-AIPO) position paper. *Respiration* 2021;100:1027-1037. <https://doi.org/10.1159/000516332>
- ³⁹ Sreenan C, Lemke RP, Hudson-Mason A, Osioviich H. High-flow nasal cannulae in the management of apnea of prematurity: a comparison with conventional nasal continuous positive airway pressure. *Pediatrics* 2001;107:1081-1083. <https://doi.org/10.1542/peds.107.5.1081>
- ⁴⁰ Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir Care* 2010;55:408-413.
- ⁴¹ Sztrymf B, Messika J, Mayot T, et al. Impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on intensive care unit patients with acute respiratory failure: a prospective observational study. *J Crit Care* 2012;27:324.e9-e13. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.07.075>
- ⁴² Renda T, Corrado A, Iskandar G, et al. High flow nasal oxygen therapy in intensive care and anaesthesia. *Br J Anaesth* 2018;120:18-27. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.010>
- ⁴³ Crimi C, Pierucci P, Renda T, et al. High-flow nasal cannula and COVID-19: a clinical review. *Respir Care* 2022;67:227-240. <https://doi.org/10.4187/respcare.09056>
- ⁴⁴ Lee MK, Choi J, Park B, et al. High flow nasal cannulae oxygen therapy in acute-moderate hypercapnic respiratory failure. *Clin Respir J* 2018;12:2046-2056. <https://doi.org/10.1111/crj.12772>
- ⁴⁵ Ovtcharenko N, Ho E, Alhazzani W, et al. High-flow nasal cannula versus non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2022;26:348. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04218-3>
- ⁴⁶ Storgaard LH, Hockey HU, Laursen BS, Weinreich UM. Long-term effects of oxygen-enriched high-flow nasal cannula treatment in COPD patients with chronic hypoxemic respiratory failure. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:1195-1205. <https://doi.org/10.2147/copd.s159666>
- ⁴⁷ Nagata K, Horie T, Chohnabayashi N, et al.; FLOCOP study investigators. Home high-flow nasal cannula oxygen therapy for stable hypercapnic COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;206:1326-1335. <https://doi.org/10.1164/rccm.202201-0199oc>
- ⁴⁸ Scala R, Renda T, Corrado A, Vaghi A. Italian pulmonologist units and COVID-19 outbreak: "mind the gap"! *Crit Care* 2020;24:381. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03087-y>