

studio riporta una ben strutturata metodologia, anche in termini di tecnica ecografica, tale da proporre delle interessanti e significative ripercussioni cliniche. La tecnica va tuttavia testata su altri *setting* riabilitativi e su pazienti con caratteristiche differenti.

Il terzo articolo interessa la riabilitazione precoce in area critica³. Questo tema, forse sempre poco affrontato per problematiche culturali, può realmente fare la differenza nel paziente. Si tratta di uno studio francese randomizzato-controllato, singolo cieco, *crossover* e sebbene sia più di pertinenza intensivologica (19 pazienti sedati, intubati e ventilati) con un approccio fisiologico, credo che meriti attenzione non solo per la rilevanza scientifica, ma anche per gli importanti e futuri spunti clinici che può dare al nostro paziente respiratorio critico. In ogni caso, su 19 pazienti considerati 4 erano affetti da polmonite severa ed uno da riacutizzazione di BPCO. L'obiettivo era quello di confrontare gli effetti fisiologici di quattro comuni tipologie di esercizi eseguiti a letto per 10 minuti ciascuno (movimenti passivi, cicloergometria passiva, stimolazione elettrica del quadricipite e stimolazione elettrica funzionale-FES in pedivella) al fine di valutare quale metodica producesse gli effetti maggiori in termini di gittata cardiaca. Per evitare fattori confondenti sulla gittata (es. dolore o ansia) sono stati selezionati solo pazienti in sedazione profonda. L'obiettivo secondario riguardava la funzionalità del

cuore destro, le pressioni polmonari e sistemiche durante esercizio e la microcircolazione del muscolo vasto laterale. La FES, che interessava la stimolazione dei quadricipiti sincronizzata con l'estensione del ginocchio, risultava essere l'unica tecnica efficace, idonea ad incrementare già dopo 3 minuti la gittata cardiaca fino ad arrivare ad un miglioramento del 15% (1 L/m); questo dato si associava ad una variazione della microcircolazione muscolare come segno di vantaggio per questo distretto. Nessun effetto sistemico e muscolare era evidente con le altre metodiche. Tuttavia, l'effetto muscolare a lungo termine e l'efficacia prognostica di questa metodica dovranno essere obiettivi di studi futuri.

Bibliografia

- 1 Perez-Bogerd S, Wuyts W, Barbier V, et al. *Short and long-term effects of pulmonary rehabilitation in interstitial lung diseases: a randomised controlled trial*. *Respir Res* 2018;19:182.
- 2 Crimi C, Heffler E, Augelletti T, et al. *Utility of ultrasound assessment of diaphragmatic function before and after pulmonary rehabilitation in COPD patients*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:3131-9.
- 3 Medrinal C, Combret Y, Prieur G, et al. *Comparison of exercise intensity during four early rehabilitation techniques in sedated and ventilated patients in ICU: a randomised cross-over trial*. *Crit Care* 2018;22:110.

Terapia Intensiva Respiratoria

Gli articoli selezionati si riferiscono a tre interessanti studi pubblicati nel 2018 relativi a importanti tematiche della terapia intensiva respiratoria: l'impiego della Procalcitonina (PCT) come biomarcatore nella gestione terapeutica delle gravi riacutizzazioni di Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), l'utilizzo del bicarbonato di sodio nel trattamento dell'acidosi metabolica e l'applicazione della ossigenoterapia ad alto flusso nell'insufficienza respiratoria acuta ipossiémica in pazienti con immunodeficienza di varia origine.

BPCOTrea Study

Diversi studi clinici hanno dimostrato che l'integrazione della PCT negli algoritmi diagnostici e terapeutici consente una migliore gestione di pazienti affetti da infezioni batteriche e sepsi clinicamente rilevanti favorendo un utilizzo mirato sia delle risorse (antibiotici) che delle tecniche diagnostiche (emoculture, colturali, *imaging*) disponibili. È stato dimostrato che fino al 30-40% degli antibiotici somministrati ai pazienti ospedalizzati potrebbe non essere necessario e che la durata del

trattamento supera spesso quella raccomandata.

La determinazione dei livelli plasmatici di PCT potrebbe rappresentare uno strumento utile per affrontare le numerose "zone grigie" relative alla prescrizione di antibiotici, in particolare in quelle situazioni in cui non vi siano chiare evidenze di infezione quali le riacutizzazioni di pazienti affetti da BPCO. Il ruolo della PCT in queste condizioni risulta tuttora controverso.

In uno studio multicentrico, randomizzato e controllato Daubin e collaboratori hanno verificato se una strategia di gestione della terapia antibiotica guidata dalla PCT non fosse inferiore rispetto alla terapia standard per le gravi riacutizzazioni della BPCO². Sono stati arruolati 302 pazienti affetti da grave riacutizzazione di BPCO, con o senza polmonite, che venivano ammessi in Unità di Terapia Intensiva (UTI). L'*outcome* primario era la mortalità a 3 mesi, il secondario la durata della terapia antibiotica (in UTI e per tutta la degenza ospedaliera). La mortalità a tre mesi non differiva significativamente tra il gruppo la cui terapia era stata guidata



Teresa Renda

Pneumologia e Fisiopatologia Toracopolmonare, Terapia Intensiva Pneumologica, Dipartimento Cardioracovasculari, AOU Careggi, Firenze



Teresa Renda
rendateresa@hotmail.it

(inizio e sospensione) dai livelli di PCT rispetto al gruppo di controllo (20% vs 14%). Anche la durata della terapia antibiotica non era differente nei due gruppi. Tuttavia, nel sottogruppo di pazienti che non erano in terapia antibiotica all'inizio, la mortalità a 3 mesi era significativamente più alta nel gruppo PCT, dimostrando una inferiorità della strategia basata sulla determinazione della PCT (31% vs 12%, $p = 0,015$).

I risultati di questo studio suggeriscono due messaggi chiave: il comprovato beneficio legato all'utilizzo degli antibiotici nelle gravi riacutizzazioni della BPCO e il ruolo della determinazione della PCT nel guidare la sospensione antibiotica piuttosto che l'inizio del trattamento. Esperienze e studi futuri relativi all'uso combinato di parametri clinici e biomarcatori dovrebbero consentire di razionalizzare la terapia antimicrobica, spesso guidata dall'empirismo, in diversi scenari clinici.

BICAR-ICU trial

Nei pazienti in condizioni critiche, l'acidosi metabolica persistente si associa a prognosi sfavorevole, tuttavia l'impiego del bicarbonato di sodio è tuttora oggetto di discussione. Recentemente è stato pubblicato il primo grande studio randomizzato atto a valutarne l'efficacia sugli *outcome* clinici. In questo studio multicentrico di fase 3 *open-label* sono stati arruolati 389 pazienti adulti ricoverati in UTI con acidosi severa ($\text{pH} \leq 7,20$, $\text{PaCO}_2 \leq 45$ mmHg, $\text{NaHCO}_3 \leq 20$ mmol/L) e punteggio *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) ≥ 4 o una concentrazione arteriosa di lattato ≥ 2 mmol/L². I pazienti sono stati randomizzati nel gruppo che riceveva bicarbonato di sodio (gruppo bicarbonato: NaHCO_3 4,2% in 30 min) e in un gruppo controllo. L'*outcome* composito primario consisteva nella morte per ogni causa al ventottesimo giorno e nell'insufficienza di almeno un organo al settimo giorno. Nessuna differenza in termini di *outcome* primario è stata osservata tra il gruppo bicarbonato e il gruppo di controllo (66% vs 71%; $p = 0,24$). Tuttavia, analizzando il sottogruppo di pazienti con punteggio AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) di 2-3, si evidenzia che nel gruppo bicarbonato rispetto al gruppo di controllo l'*outcome* primario si è verificato meno frequentemente (70% vs 82%; $p = 0,0462$) e la sopravvivenza al ventottesimo giorno era più elevata (63% vs 46%, $p = 0,0283$). La necessità di tecniche di sostituzione renale durante la permanenza in UTI era più bassa nel gruppo bicarbonato rispetto al gruppo di controllo sia per la popolazione complessiva (35% vs 52%; $p < 0,0001$) sia per la casistica con AKIN pre-specificato (51% vs 73%; $p = 0,0020$). Non sono state riportate complicanze potenzialmente mortali, tuttavia nei pazienti trattati con bicarbonato erano più frequenti alcalosi metabolica, ipernatremia e ipercalcemia.

In sintesi, i risultati di questo studio attestano che l'infusione di bicarbonato di sodio nei pazienti critici con

acidosi metabolica non migliora la sopravvivenza e non influenza la mortalità a 28 giorni né l'insufficienza d'organo al settimo giorno, mentre un beneficio clinico significativo è riscontrabile nei pazienti che presentano danno renale acuto. Il messaggio chiave è che questo trattamento deve essere individualizzato nel contesto clinico.

HIGH trial

Nei pazienti immunocompromessi l'Insufficienza Respiratoria Acuta (IRA) rappresenta la causa principale di ammissione in UTI ed è gravata da alti tassi di mortalità in particolare se si ricorre alla ventilazione meccanica invasiva. Nell'ultimo decennio si è progressivamente diffuso l'utilizzo dell'ossigenoterapia ad alto flusso erogata tramite cannule nasali (HFNC) per il trattamento dell'IRA ipossiémica negli adulti, ma il suo ruolo nei pazienti immunocompromessi non è chiaro.

Nel recente *HIGH trial* sono stati reclutati e randomizzati 776 pazienti immunocompromessi con IRA ipossiémica per ricevere HFNC o ossigenoterapia convenzionale³. I risultati dello studio attestano che in questa popolazione la HFNC, rispetto alla ossigenoterapia standard, non ha determinato alcun beneficio in termini di mortalità ($p = 0,94$), tasso di intubazione ($p = 0,17$), durata della degenza, infezioni in UTI e comfort da parte dei pazienti.

Negli ultimi anni alcuni studi, eterogenei nel loro disegno sperimentale (osservazionale prospettico, analisi post-hoc, confronto tra gruppi, retro-prospettico) hanno confrontato l'utilizzo della HFNC vs l'ossigenoterapia convenzionale e/o la ventilazione meccanica non invasiva (NIV) con risultati contrastanti rispetto alle evidenze iniziali dell'utilizzo della HFNC e della NIV nell'IRA ipossiémica. Questi risultati spingono a un'intrigante domanda: quali pazienti con IRA ipossiémica beneficiano della HFNC?

I dati della letteratura su questa popolazione "fragile" suggeriscono che sono necessarie ulteriori ricerche per valutare e stratificare parametri clinici predefiniti per l'applicazione dei supporti non invasivi in questa categoria di pazienti; tuttavia la scelta di ciascuna tecnica potrebbe essere condizionata sia dall'*expertise* del centro che dalla tollerabilità del paziente per la tecnica usata.

Bibliografia

- 1 Daubin C, Valette X, Thiollère F, et al.; BPCTrea Study Group. *Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study*. Intensive Care Med 2018;44:428-37.
- 2 Jaber S, Paugam C, Futier E, et al. *Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial*. Lancet 2018;392:31-40.
- 3 Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, et al. *Effect of high-flow nasal oxygen vs standard oxygen on 28-day mortality in immunocompromised patients with acute respiratory failure. The HIGH Randomized Clinical Trial*. JAMA 2018;320:2099-107.