

La ventilazione meccanica non invasiva nel paziente con ARDS da COVID-19

Noninvasive ventilation in COVID-19 associated ARDS

Marco Carpano, Gabriele Corsi, Lucia Neri, Federico Tagariello, Lara Pisani

Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale (DIMES), Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Bologna. Unità Operativa di Pneumologia e Terapia Intensiva Respiratoria, IRCCS-Azienda Ospedaliera Universitaria - S. Orsola-Malpighi

Riassunto

Il virus SARS-CoV-2 ha causato milioni di ricoveri e decessi per ARDS, da subito è stato evidente che l'ARDS in corso di COVID-19 presentasse caratteristiche diverse rispetto all'ARDS classica.

Nonostante la ventilazione meccanica invasiva (IMV) rappresenti il cardine della terapia dell'ARDS non è infrequente l'utilizzo della ventilazione non invasiva (NIV).

Seppur ci siano vari studi clinici promettenti in termini di sicurezza e mortalità, attualmente non ci sono linee guida o forti evidenze scientifiche sull'utilizzo della NIV nella ARDS secondaria a malattia da COVID-19, pertanto un attento monitoraggio clinico durante NIV è obbligatorio per non ritardare l'intubazione e la ventilazione protettiva, soprattutto nei pazienti con deficit di scambio severo ($PaO_2/FiO_2 < 200$).

Parole chiave: NIV, ARDS, COVID-19, SARS-CoV-2

Summary

SARS-CoV-2 virus caused millions of admissions to the hospital and deaths due to ARDS; it was immediately clear that ARDS in COVID was different to classical ARDS.

Despite invasive mechanical ventilation should be the key of ARDS treatment it's not unusual to use noninvasive ventilation (NIV).

Today, although there are several promising studies about mortality and safety, there are no guidelines or strong evidences about the use of the NIV in COVID-19 ARDS, therefore careful monitoring it's important during the use of the NIV not to delay intubation and protective ventilation especially in patients with severe respiratory exchange deficit ($PaO_2/FiO_2 < 200$).

Key words: non invasive mechanical ventilation (NIV), ARDS, SARS-CoV-2

Il virus SARS-CoV-2 è stato isolato nel novembre 2019 nella regione cinese di Wuhan e da allora si è rapidamente diffuso nel mondo provocando oltre 400 milioni di casi e quasi 6 milioni di morti. Ciò ha messo sotto grande pressione le strutture sanitarie a causa dell'elevato numero di pazienti che si presentavano in Pronto Soccorso con quadri di insufficienza respiratoria acuta (IRA) ¹.

In accordo con la definizione di Berlino ², per sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) si intende una condizione caratterizzata dall'insorgenza, entro sette giorni da un evento clinico scatenante, di insufficienza respiratoria acuta e da infiltrati radiologici polmonari bilaterali non legati a edema polmonare cardiogeno.

Nonostante la ventilazione meccanica invasiva (IMV) rappresenti il cardine

Ricevuto il 2-3-2022

Accettato il 8-3-2022

Corrispondenza

Lara Pisani

Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Padiglione 15,
via Massarenti 8, 40138 Bologna
lara.pisani@unibo.it

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo:

Carpano M, Corsi G, Neri L, et al. La ventilazione meccanica non invasiva nel paziente con ARDS da COVID-19. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2022;37:137-140. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-A098>

© 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>

Tabella I. NIV e COVID-19.

Titolo	Tipo di studio	Setting	End point primario	Numero pazienti	Trattamento	Mortalità	IOT	Risultato principale
Case characteristics resource use, and outcomes of 10021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. Karangiannidis et al. 2020 ¹⁰	Studio retrospettivo	TI e non	Descrivere la gestione delle risorse e gli outcome dei pazienti ospedalizzati affetti da SARS-CoV-2	10.021 pazienti	8294 (82%) pazienti trattati senza necessità di IMV/NIV 145 solo NIV (3%) 1459 IMV (15%)	45% per i pazienti trattati unicamente con NIV	49%	Mortalità elevata per pazienti anziani (> 80 aa) e per quelli in trattamento dialitico
Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia. Franco et al. 2020 ⁹	Multicentrico osservazionale	Reparto di degenza ordinaria	Valutare la fattibilità dell'utilizzo della NIV al di fuori della TI	670 pazienti	HFNC 163 (25%) CPAP 330 (49%) NIV 177 (26%)	30% nei pazienti trattati con NIV (27% globale)	28%	L'utilizzo della NIV è fattibile, preoccupazione riguardo al rischio di contagio tra il personale sanitario
Noninvasive ventilatory support of patients with COVID-19 outside the intensive care units. Bellani et al. 2021 ¹¹	Osservazionale	Non TI	Descrivere la prevalenza e le caratteristiche cliniche dei pazienti trattati con supporti non invasivi al di fuori della TI	8.753 pazienti	798 pazienti trattati con NIV + CPAP	Mortalità globale 25%	38% (ma fallimento della NIV pari al 53%)	Circa il 10% per pazienti ricoverati al di fuori delle TI è stato trattato con supporti non invasivi. P/F e livello di PCR predittori di fallimento della NIV

NIV: ventilazione meccanica non invasiva; CPAP: pressione positiva continua delle vie aeree; IMV: ventilazione meccanica invasiva; HFNC: alti flussi umidificati e riscaldati; TI: terapia intensiva

della terapia dell'ARDS non è infrequente l'utilizzo della ventilazione non invasiva (NIV). I potenziali vantaggi di quest'ultima sono legati alla prevenzione delle complicanze legate alla sedazione, alla paralisi muscolare e all'uso del ventilatore (VILI/VAP). Tuttavia, le attuali linee guida non supportano l'utilizzo routinario della NIV in corso di insufficienza respiratoria acuta "de novo" trovandone una potenziale collocazione soltanto nella fase precoce della malattia, raccomandando sia uno strettissimo monitoraggio del paziente che il pronto ricorso all'intubazione laddove necessario ⁴.

Malgrado le scarse evidenze, lo studio "Lung Safe" ha mostrato come, in un'ampia coorte di pazienti affetti da ARDS, la NIV sia stata utilizzata come supporto iniziale in circa il 15% dei casi ³. Tra i 436 pazienti trattati con NIV o pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP), il fallimento si è verificato nel 30,5% dei casi con percentuali di successo correlabili al diverso grado di severità di malattia: 78% per ARDS lieve, 58% per ARDS moderata e 53% per ARDS grave. L'utilizzo della NIV sembra essere correlato a un aumento della mortalità in terapia intensiva (ICU) e il suo fallimento ha un importante impatto prognostico negativo. Da qui la necessità di un'attenta selezione dei pazienti che possono essere trattati con NIV ³.

Sebbene i meccanismi responsabili del fallimento della NIV rimangano poco chiari, Tonelli et al. hanno dimostrato che una riduzione significativa dello sforzo inspiratorio (misurato in termini di variazione di pressione esofagea, o "Delta Pes") entro le prime due ore di NIV sia un predittore precoce e accurato di successo. L'ipotesi è che lo sforzo inspiratorio possa determinare un

aumento incontrollato nella pressione transpolmonare dinamica con conseguente insorgenza del *self-induced lung injury* (SILI) ⁵.

Parallelamente, da subito è stato evidente che l'ARDS in corso di COVID-19 presentasse caratteristiche diverse rispetto all'ARDS classica. In particolare, seppure con quadri ipossiemicici severi, le misure di meccanica respiratoria apparivano diverse da quelle abituali, almeno in una prima fase della malattia. Da qui l'ipotesi dell'esistenza di due fenotipi. Un fenotipo L, tipico delle prime fasi, caratterizzato da valori di compliance relativamente elevati, basso peso polmonare (dovuto a presenza di opacità tipo ground glass) e bassa reclutabilità e un fenotipo H, evoluzione del quadro precedente, con compliance ridotta e peso polmonare aumentato ⁶.

Utilizzando misurazioni di meccanica respiratoria, Tonelli e colleghi ⁷ hanno analizzato l'entità dello sforzo inspiratorio all'ingresso in terapia intensiva e dopo l'applicazione della NIV nei pazienti affetti da SARS-CoV-2 paragonandoli a una coorte storica di pazienti con ARDS non COVID-19. I primi presentavano valori di sforzo inspiratorio inferiori e compliance dinamica maggiore rispetto all'altro gruppo sia al baseline che dopo l'applicazione della NIV. Sebbene l'utilizzo della NIV comportasse una significativa riduzione dello sforzo inspiratorio e della frequenza respiratoria, la pressione transpolmonare risultava aumentata, mettendo così in discussione il momento ottimale per iniziare la ventilazione ⁷.

Durante la pandemia da COVID-19, la NIV è stata utilizzata sia come terapia di prima linea che come "rescue therapy" dopo gli alti flussi (HFNC) in pazienti con diversa severità di malattia, anche al di fuori del setting intensivo ⁸.

In uno studio osservazionale prospettico su 670 pazienti con ARDS moderato-severa, trattati al di fuori della Terapia Intensiva, Franco e collaboratori hanno dimostrato una mortalità totale a 30 giorni di circa il 27%, non significativamente differente a seconda del supporto respiratorio non invasivo utilizzato (HFNC, CPAP o NIV). Questo studio ha evidenziato inoltre un tasso di infezione acuta tra il personale sanitario coinvolto dell'11,1% ⁹.

A oggi, i tre trial clinici osservazionali retrospettivi più grandi riportano coerentemente tassi di fallimento della NIV attorno al 40-50%, in un setting non intensivo o misto. È da segnalare che, nella maggior parte degli studi riportati in questa serie non sono specificati né il tipo di interfaccia utilizzato, né i dati di settaggio del ventilatore e neppure è noto, in alcuni casi, se la CPAP è codificata, e quindi compresa, nel gruppo NIV ⁸⁻¹¹ (Tab. I).

Recentemente, uno studio multicentrico condotto in 25 Terapie Intensive Venete durante la prima ondata ha mostrato una mortalità nei pazienti sottoposti a intubazione (IOT) dopo fallimento della NIV simile a quella dei pazienti sottoposti a IOT senza un precedente trial di NIV (42% vs 43% rispettivamente). Tuttavia, la durata della NIV prima del ricovero in terapia intensiva e l'età sono risultati predittori indipendenti di mortalità intraospedaliera ¹².

Infine, l'unico trial randomizzato e controllato attualmente disponibile ha confrontato l'utilizzo della NIV con casco e gli HFNC, in pazienti con COVID-19 con un rapporto PaO₂/FiO₂ iniziale < 200. Nonostante un outcome primario negativo (giorni liberi da supporti respiratori)

e una mortalità intraospedaliera sovrapponibile, la NIV applicata con il casco ha ridotto significativamente il tasso di intubazione (30% vs 51% rispettivamente NIV vs HFNC) e i giorni liberi da ventilazione meccanica invasiva nei primi 28 giorni dall'arruolamento ¹³.

Key messages

Attualmente non ci sono linee guida o forti evidenze scientifiche sull'utilizzo della NIV nella ARDS secondaria a malattia da COVID-19, così come nella ARDS "classica".

L'entità dello sforzo inspiratorio durante la NIV è il parametro più precoce e accurato che ne predice il fallimento. Tuttavia, il monitoraggio della pressione esofagea attraverso misurazioni di meccanica respiratoria resta una metodica invasiva appannaggio di centri esperti. Nonostante studi clinici promettenti in termini di sicurezza e mortalità, la scelta e il timing del supporto respiratorio non invasivo resta dibattuto.

Nei pazienti con ARDS secondaria a infezione da SARS-CoV-2 un attento monitoraggio clinico durante NIV è obbligatorio per non ritardare l'intubazione e la ventilazione protettiva, soprattutto nei pazienti con deficit di scambio severo (PaO₂/FiO₂ < 200).

Bibliografia

- 1 Da: <https://covid19.who.int/>
- 2 ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-2533. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
- 3 Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al.; LUNG SAFE Investigators;

- ESICM Trials Group. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:67-77. <https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1306OC>
- 4 Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017;50:1602426. <https://doi.org/10.1183/13993003.02426-2016>
 - 5 Tonelli R, Fantini R, Tabbi L, et al. Early inspiratory effort assessment by esophageal manometry predicts noninvasive ventilation outcome in *de novo* respiratory failure. A pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:558-567. <https://doi.org/10.1164/rccm.201912-2512OC>
 - 6 Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020;46:1099-1102. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>.
 - 7 Tonelli R, Busani S, Tabbi L, et al. Inspiratory effort and lung mechanics in spontaneously breathing patients with acute respiratory failure due to COVID-19: a matched control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:725-728. <https://doi.org/10.1164/rccm.202104-1029LE>
 - 8 Menga LS, Berardi C, Ruggiero E, et al. Noninvasive respiratory support for acute respiratory failure due to COVID-19. *Curr Opin Crit Care* 2022;28:25-50. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000902>
 - 9 Franco C, Facciolongo 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>
 - 10 Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:853-862. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30316-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30316-7)
 - 11 Bellani G, Grasselli G, Cecconi M, et al. Noninvasive ventilatory support of patients with COVID-19 outside the Intensive Care Units (WARD-COVID). *Ann Am Thorac Soc* 2021;18:1020-1026. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202008-1080OC>
 - 12 Boscolo A, Pasin L, Sella N, et al.; FERS, for the COVID-19 VENETO ICU Network. Outcomes of COVID-19 patients intubated after failure of non-invasive ventilation: a multicenter observational study. *Sci Rep* 2021;11:17730. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96762-1>
 - 13 Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, et al.; COVID-ICU Gemelli Study Group. Effect of helmet noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen on days free of respiratory support in patients with COVID-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure: the HENIVOT randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325:1731-1743. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4682>