



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA

Direttore: Prof. Roberto Vettor

ISTITUTO DI ANESTESIA E RIANIMAZIONE

Direttore: Prof. Paolo Navalesi

TESI DI LAUREA

**EFFETTI FISIOLGICI DELL'OSSIGENOTERAPIA
AD ALTO FLUSSO TRAMITE CANNULE NASALI
ASIMMETRICHE E SIMMETRICHE IN PAZIENTI
CON INSUFFICIENZA RESPIRATORIA ACUTA
IPOSSIEMICA POST ESTUBAZIONE:
OPTIMARF STUDY**

RELATORE: Dott.ssa Annalisa Boscolo Bozza

CORRELATORE: Dott. Nicolò Sella

LAUREANDO: Irene Paiusco

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

INDICE

RIASSUNTO – ABSTRACT

1	INTRODUZIONE.....	pag. 1
1.1	Insufficienza respiratoria acuta (ARF).....	pag. 1
1.1.1	Insufficienza respiratoria acuta post estubazione.....	pag. 2
1.1.2	Fisiopatologia dell'estubazione.....	pag. 3
1.2	Sistema respiratorio.....	pag. 5
1.3	Indagini strumentali per lo studio del sistema respiratorio.....	pag. 5
1.3.1	Tomografia a impedenza elettrica (EIT).....	pag. 5
1.3.2	Ecografia diaframmatica (DUS).....	pag. 8
1.4	Tecniche di ventilazione.....	pag. 11
1.4.1	Ventilazione non invasiva (NIV).....	pag. 11
1.4.2	Ossigenoterapia ad alto flusso nasale (HFNO).....	pag. 12
1.4.3	Interfacce HFNO.....	pag. 15
1.4.4	Ossigenoterapia ad alto flusso con machera Venturi.....	pag. 19
2	SCOPO DELLO STUDIO.....	pag. 21
3	MATERIALI E METODI.....	pag. 22
3.1	Disegno dello studio.....	pag. 22
3.2	Pazienti arruolati.....	pag. 22
3.3	Procedure e interventi sperimentali.....	pag. 23
3.3.1	Criteri di interruzione del protocollo.....	pag. 25
3.4	Raccolta dati.....	pag. 26
3.4.1	Variabili cliniche.....	pag. 26
3.4.2	Variabili fisiologiche.....	pag. 26
3.5	Analisi statistica.....	pag. 30
4	RISULTATI.....	pag. 31
4.1	Caratteristiche della popolazione.....	pag. 31
4.2	Effetti sul lavoro respiratorio, ventilazione polmonare e omogeneità.....	pag. 32

4.3	Effetti sugli scambi respiratori, emodinamica, dispnea e discomfort.....	pag. 34
5	DISCUSSIONE.....	pag. 35
6	CONCLUSIONI.....	pag. 39
	Appendice 1	pag. 41
	Bibliografia.....	pag. 46

RIASSUNTO

Presupposti dello studio: L'insufficienza respiratoria acuta ipossiémica (acute hypoxemic respiratory failure, AHRF) è di comune riscontro nelle unità di terapia intensiva come diagnosi primaria o condizione medica. Il trattamento prevede un supporto ventilatorio meccanico invasivo, il cui svezzamento richiede l'estubazione che può avvenire a seguito del soddisfacimento di criteri prestabiliti. Tuttavia, la reintubazione è necessaria in circa il 15% dei casi e si associa a un elevato rischio di morbilità e mortalità. In caso di AHRF post-estubazione, il principale trattamento, per ridurre il rischio di reintubazione, è l'ossigenoterapia. Le ultime linee guida della European Respiratory Society del 2022 raccomandano l'uso dell'ossigenoterapia ad alto flusso nasale (High-Flow Nasal Oxygen, HFNO), rispetto l'ossigenoterapia convenzionale, nei pazienti a rischio o che sviluppano un'AHRF post-estubazione. HFNO prevede l'erogazione di un flusso di gas riscaldato e umidificato fino a 60 L/min, con una frazione inspiratoria di O₂ (FiO₂) titolata fino al 100%. L'alto flusso determina un aumento del wash-out dello spazio morto e clearance della CO₂, genera una pressione positiva di fine espirazione (positive end-expiratory pressure, PEEP) di 2-5cmH₂O che aumenta il reclutamento alveolare. Inoltre, il riscaldamento e l'umidificazione favoriscono l'espettorazione e aumentano il comfort. Recentemente è stato sviluppato un tipo di HFNC a rebbi asimmetrici (OptiflowTM+Duet), i cui dati preliminari suggeriscono che il flusso erogato dal rebbo a diametro inferiore favorirebbe una maggior clearance della CO₂ e wash-out dello spazio morto, mentre, dal rebbo a diametro superiore, si svilupperebbe un maggior effetto PEEP, e quindi consentirebbe di aumentare il volume polmonare di fine espirio (end-expiratory lung volume, EELV).

Scopo dello studio: Questo studio fisiologico ha lo scopo di valutare se, nei pazienti con AHRF post-estubazione, l'uso di OptiflowTM+Duet, rispetto HFNC convenzionali e maschera Venturi, sia associato a un aumento dell'EELV, stimato dal delta end-expiratory lung impedance (Δ EELI) ottenuto tramite tomografia a impedenza elettrica (electrical impedance tomography, EIT); e a una diminuzione del lavoro respiratorio, stimato mediante ecografia diaframmatica (diaphragmatic ultrasound, DUS). Gli outcome secondari sono scambi gassosi, volume corrente (V_T), eterogeneità della ventilazione, parametri vitali, dispnea e discomfort.

Materiali e metodi: In questo studio, interventistico monocentrico randomizzato controllato di tipo cross-over (#AOP2949, ClinicalTrial.gov NCT05838326), sono stati inclusi 20 pazienti adulti che entro 120 minuti dall'estubazione hanno sviluppato una AHRF (definita come rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg in maschera Venturi) e sono stati sottoposti ad almeno 24 ore di ventilazione meccanica invasiva, in assenza di storia di insufficienza respiratoria cronica che richieda ossigenoterapia o ventilazione a lungo termine o insufficienza cardiaca moderata-grave (New York Heart Association >2 o frazione di eiezione ventricolare sinistra $<50\%$) e negatività per infezione da SARS-Cov-2. Tutti i pazienti arruolati, dopo una fase 'baseline' di supporto respiratorio con maschera Venturi, sono stati sottoposti a due fasi consecutive di ventilazione secondo la sequenza randomizzata OptiflowTM+Duet e HFNO convenzionale della durata di 60 minuti. Negli ultimi 10 minuti di ciascuna fase sono stati raccolti i dati, in particolare, tramite EIT, la curva di variazione di impedenza elettrica (ΔEELI , minute ventilation (MV), corrected MV (MV_{corr}), eterogeneità della ventilazione), tramite DUS, la frazione di ispessimento diaframmatica (TFdi) e l'escursione diaframmatica (DE), tramite scala *Numerical Rating Scale* (NRS), discomfort e dispnea. Contestualmente sono stati raccolti dati sugli scambi gassosi con emogasanalisi arteriosa e parametri vitali.

Risultati: Le HFNC simmetriche, rispetto la maschera Venturi, incrementano il volume polmonare di fine espirio (EELV), stimato dall'aumento del ΔEELI globale pari al 29 [IQR 5.5- 46]% e riducono il lavoro respiratorio (WOB), mostrando un trend a favore di una diminuzione della DE ($p = 0.08$) e un significativo calo dell' MV_{corr} , indice surrogato dello spazio morto (pari al -11.4 [-19.3, -0.1]% per le HFNC asimmetriche e al -9.9 [-21, 2.7]% per le HFNC simmetriche), oltre che del MV (pari al -13.3 [-25.8, 1.3]% per le HFNC simmetriche) e della frequenza respiratoria (RR, pari al 22%). Inoltre, si ha un miglioramento, del $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e della saturazione arteriosa di O_2 (SatO_2). Sorprendentemente non si rilevano differenze sia fra gli outcome primari che secondari fra HFNC asimmetriche e simmetriche.

Conclusioni: L'HFNO, rispetto l'ossigenoterapia convenzionale, conferendo effetti fisiologici addizionali di riduzione del lavoro respiratorio, mediante riduzione della RR e maggior wash-out dello spazio morto e clearance della CO_2 , assicura una maggior efficienza della ventilazione in pazienti con AHRF.

ABSTRACT

Background: Acute hypoxemic respiratory failure (AHRF) is commonly encountered in the intensive care unit setting (ICU) and may be the primary diagnosis or a complication of a patient's medical condition. The treatment involves an invasive mechanical ventilatory support, the weaning of which requires extubation, that can take place upon fulfilment of predetermined criteria. However, reintubation is necessary in about 15% of cases and is associated with a high risk of morbidity and mortality. In the case of post-extubation AHRF, to reduce the risk of reintubation, the main treatment is oxygen therapy. The latest guidelines of the European Respiratory Society (ERS, 2022) recommend the use of High Flow Nasal Oxygen (HFNO) therapy, compared to conventional oxygen therapy (COT), in patients at risk or who developed post-extubation AHRF. HFNO delivers a high flow of heated and humidified gas of up to 70 L/min, with a set inspired oxygen fraction (FiO_2) titrated up to 100%. The high flow determines an increase on dead space wash-out and CO_2 clearance, generates a positive end-expiratory pressure (PEEP) of 2-5cmH₂O that increases alveolar recruitment. In addition, heating and humidification promote expectoration and increase comfort. Recently, an asymmetrical HFNC (Optiflow™+Duet) has been developed, whose preliminary data suggest that the flow delivered through the smaller size-prong would lead to a greater CO_2 clearance and dead space wash-out, whereas, using the larger size-prong, a greater PEEP effect could be developed, and therefore increase the end-expiratory lung volume (EELV).

Aims of the study: The purpose of this physiological study is to assess whether, in patients with post-extubation AHRF, the use of Optiflow™+Duet, compared to conventional HFNC and Venturi mask, is associated with an increase in EELV, estimated by delta end-expiratory lung impedance (delta EELI) obtained from electrical impedance tomography (EIT); and a decrease in respiratory work, estimated by diaphragmatic ultrasound (DUS). Secondary outcomes are gas exchanges, current volume, heterogeneity of ventilation, vital signs, dyspnea and discomfort.

Methods: In this intervention randomized controlled trial (cross-over type and single-centre) (#AOP2949, ClinicalTrial.gov NCT05838326), 20 adult patients were included. The inclusion criteria were the occurrence of AHRF (defined by $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio < 300 mmHg in Venturi mask) within 120 minutes from the extubation and duration exceeding 24 hours of invasive mechanical ventilation, in absence of chronic respiratory failure (that requiring long-term oxygen therapy or ventilation) or moderate-severe heart failure (defined by New York Heart Association > 2 or left ventricular ejection fraction $< 50\%$) and negative for SARS-Cov-2 infection. All enrolled patients, after a 'baseline' phase with Venturi mask as respiratory support, followed two consecutive 60-minutes ventilation phases according to the randomized sequence OptiflowTM+Duet and conventional HFNO. In the last 10 minutes of each phase, the data was collected, in particular, through EIT, the electric impedance variation curve (ΔEELI minute ventilation (MV), corrected MV, heterogeneity of ventilation), through DUS, the diaphragm thickness fraction (TFdi) and diaphragmatic excursion (DE), through *Numerical Rating Scale* (NRS), discomfort and dyspnea. At the same time, data was collected on gas exchanges through blood gas arterial analysis and vital signs.

Results: HFNC symmetrical, compared to the Venturi mask, present an increased in the end-expiratory lung volume (EELV), estimated by the increase in the global ΔEELI equal to 29 [IQR 5.5- 46]% and reduce work of breathing (WOB), showing a favorable trend on decrease in the DE ($p = 0.08$) and a significant decrease in the MV_{corr} , dead space's surrogate (equal to -9.9 [-21, 2.7]% for symmetrical HFNCs and -11.4 [-19.3, -0.1]% for asymmetric HFNCs), besides that in the MV (equal to -13.3 [-25.8, 1.3]% for symmetrical HFNCs) and in the respiratory rate (RR, equal to 22%). In addition, there is an improvement in the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio and arterial oxygen saturation (SatO_2). Surprisingly, no differences were found in both primary and secondary outcomes between HFNC asymmetrical and HFNC symmetrical.

Conclusions: HFNO, compared to conventional oxygen therapy, confers additional physiological benefits by decreasing work of breathing, respiratory rate and increasing dead space wash-out and CO_2 clearance. This ensures greater ventilation efficiency in patients with AHRF.

1. INTRODUZIONE

L'ossigenoterapia ad alto flusso (*Nasal High Flow*, NHF) è una tecnica di ventilazione non invasiva che viene largamente utilizzata nella gestione dei pazienti con insufficienza respiratoria acuta (*acute respiratory failure*, ARF).

1.1 Insufficienza respiratoria acuta (ARF)

L'insufficienza respiratoria acuta (ARF) viene definita come l'incapacità del sistema respiratorio di garantire l'ossigenazione, la ventilazione e l'equilibrio dello status metabolico¹. La si riscontra comunemente nelle unità di terapia intensiva (*intensive care unit*, ICU) e può essere la diagnosi primaria o una complicanza delle condizioni mediche del paziente.

L'ARF si classifica in due tipologie: la tipo 1 viene definita come insufficienza respiratoria ipossiémica ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ o $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$, *acute hypoxemic respiratory failure*, AHRF)², mentre la tipo 2 come insufficienza respiratoria ipercapnica con o senza ipossiémia ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$)¹.

Molte possono essere le cause, comprendendo danni a carico del polmone (*lung failure*), come polmoniti, interstiziopatie o atelettasie; o dei muscoli respiratori, come disordini neuromuscolari o alterazioni osteoarticolari come gravi cifoscoliosi (*pump failure*), riportati più nel dettaglio in Tabella I.

Lung Failure	Pump Failure
Sistema respiratorio ARDS Polmoniti Polmonite da aspirazione Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) Atelettasia / Bronchiectasia Fibrosi cistica Interstiziopatie	Sistema nervoso Sclerosi multipla Miastenia gravis e crisi colinergica Tetano e poliomielite Sclerosi laterale amiotrofica (SLA) Distrofia muscolare Sindrome di Guillan-Barré Overdose di sedativi/ipnotici Ipoventilazione centrale alveolare
Sistema cardiovascolare Edema polmonare cardiogeno Patologia polmonare veno-occlusiva Sovraccarico di volume	Alterazioni della gabbia toracica Cifoscoliosi gravi Spondilite anchilosante Fibrotorace post-attinico
Cause sistemiche Sepsi	Sistema muscolare Distrofia di Duchenne/di Beker

Tabella I. Comuni cause di ARF

I meccanismi fisiopatologici sottostanti l'insorgenza di ipossiemia possono essere l'ipoventilazione alveolare, il mismatch ventilo-perfusorio (V/Q), la presenza di shunt (intrapolmonare o intracardiaco) e l'alterazione della diffusione.

Il mismatch V/Q è il meccanismo che maggiormente si riscontra nella fisiopatologia di un AHRF; anche l'alterazione della diffusione assume un ruolo importante nei contesti di tachicardia, elevato output cardiaco e capacità diffusiva predittiva inferiore al 25%. La maggior parte di tali meccanismi richiede un trattamento con ossigenoterapia supplementare, eccetto la presenza di shunt, in cui la PaO₂ continuerà a persistere bassa indipendentemente dal supporto di ossigeno. Un esempio di shunt intracardiaco è lo shunt destro-sinistro in presenza di forame ovale pervio (PFO), mentre l'intrapolmonare lo si può ritrovare in corso di polmoniti o sindrome da distress respiratorio acuto (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS).

L'ipercapnia invece può derivare da una combinazione di una di tre alterazioni cliniche: aumento della produzione di CO₂, diminuzione della ventilazione o aumento dello spazio morto¹.

1.1.1 Insufficienza respiratoria acuta post-estubazione

L'estubazione rappresenta un momento cruciale nella gestione del paziente critico². La transizione dal supporto ventilatorio completo al respiro spontaneo richiede una forza muscolare adeguata al mantenimento dell'equilibrio degli scambi gassosi, infatti, nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica invasiva per ARF, l'estubazione viene eseguita al superamento della fase acuta della malattia e a seguito del soddisfacimento di criteri prestabiliti³. Tuttavia, la reintubazione è necessaria in circa il 15% dei casi^{2,4}.

L'estubazione fallita viene definita come la necessità di reintubazione che si verifica entro 2-7 giorni dopo un'estubazione pianificata⁵, comportando una serie di conseguenze come aumentato rischio di morbidità e mortalità (25-50%), prolungata ventilazione meccanica e incrementato rischio di sviluppare polmoniti associate alla ventilazione (*ventilator-associated pneumonia*, VAP)⁶.

Frequentemente, la reintubazione si correla con un'insufficienza delle vie aeree (tosse inefficace, aspirazione o ostruzione delle vie aeree), con il fallimento dello svezzamento (insufficienza respiratoria primaria, scompenso cardiaco congestizio, insorgenza di sepsi, sindrome coronarica acuta o compromissione neurologica), o a complicanze chirurgiche (come sanguinamenti o deiscenze anastomotiche)^{5,6}.

Dunque, per i pazienti che sviluppano un'ARF post-estubazione il principale trattamento di supporto per ridurre il rischio di reintubazione è l'ossigenoterapia. In particolare, l'ossigenoterapia convenzionale (COT) viene spesso utilizzata, sebbene detenga solamente dei minimi effetti sui meccanismi fisiopatologici che entrano in gioco nell'ARF post-estubazione. In realtà, la ventilazione non invasiva (NIV) e l'ossigenoterapia nasale ad alto flusso (HFNO), oggi, sono stati implementati come efficaci approcci alternativi alla COT^{5,7}.

1.1.2 Fisiopatologia dell'estubazione

Numerose sono le alterazioni fisiopatologiche substrato, da sole o in associazione, del fallimento di un'estubazione. Queste possono riguardare le vie aeree e/o lo svezzamento cardiorespiratorio, che congloba la ventilazione polmonare, l'emodinamica e la funzione neuromuscolare⁵.

1.1.2.1 Effetti sulle vie aeree

Per quanto riguarda le vie aeree, l'ostruzione post-estubazione può derivare da una riduzione del diametro delle vie aeree, da un eccesso di secrezioni tracheobronchiali o da una maggior suscettibilità delle vie aeree infiammate ai riflessi faringei, determinati rispettivamente dell'edema laringeo o dal laringospasmo. Questi possono essere conseguenti a traumi meccanici, tubi endotracheali di dimensioni inadeguate o pressioni della cuffia troppo elevate. Il diametro ridotto delle vie aeree determina a sua volta un aumento delle resistenze che può portare a distress respiratorio^{5,8,9}.

1.1.2.2 Svezzamento cardiorespiratorio

Lo svezzamento cardiorespiratorio congloba tre importanti target implicati nella fisiopatologia: la ventilazione polmonare, l'emodinamica e la funzione neuromuscolare.

1.1.2.2.1 Effetti sulla ventilazione polmonare

L'interruzione della ventilazione meccanica potrebbe causare la perdita della ventilazione polmonare, con conseguente riduzione della compliance polmonare, del mismatch V/Q e un effetto shunt. Atelettasia, trasudazione ed edema alveolare risultano essere i tre principali meccanismi fisiopatologici associati alla perdita della ventilazione alveolare⁵. In post-estubazione, durante il respiro spontaneo, la pressione transpolmonare di fine espirio diminuisce, comportando una riduzione del volume polmonare a valori tali da determinare la chiusura degli alveoli, con conseguente collasso e atelettasia¹⁰. Inoltre, lo shunt intrapolmonare nelle zone atelettasiche provoca una vasocostrizione ipossica, responsabile dell'aumento delle resistenze vascolari, con conseguente aumento della differenza tra la pressione capillare intravascolare e la pressione alveolare che comporta lo sviluppo di trasudato e edema⁵.

1.1.2.3 Effetti sull'emodinamica

Oltre la perdita della ventilazione polmonare, l'interruzione della ventilazione meccanica può determinare anche importanti effetti emodinamici, come aumento della pressione trasmurale del ventricolo sinistro e aumento del postcarico conseguenti alle oscillazioni della pressione negativa intratoracica durante gli sforzi inspiratori. Si può avere anche un aumento del ritorno venoso e del precarico ventricolare destro, per la presenza di un maggiore gradiente transdiaframmatico (differenza tra la pressione addominale e la pressione intratoracica) generato da un'escursione diaframmatica più grande in respiro spontaneo⁵. Per di più, durante l'estubazione, la stimolazione dei recettori delle vie aeree provoca un aumento dell'attività simpatica, che può causare ipertensione, aumento della frequenza cardiaca e aritmie¹¹.

1.1.2.4 Effetti sulla funzione neuromuscolare

La funzione neuromuscolare è fondamentale per superare l'impedenza del sistema respiratorio; infatti, lo svezzamento difficile è spesso correlato a debolezza e atrofia

diaframmatica, che si verificano rapidamente in pazienti critici⁵. L'atrofia diaframmatica è conseguente a un'assistenza ventilatoria eccessiva che sopprime l'attività inspiratoria, contrariamente, un supporto ventilatorio insufficiente causa un carico muscolare eccessivo che genera infiammazione¹². Questo squilibrio tra la capacità di contrazione dei muscoli respiratori e il carico, determina l'insorgenza di distress respiratorio che porta ad aumento della CO₂, diminuzione dell'O₂, reclutamento della muscolatura accessoria, respiro paradossale e superficiale. La persistenza di tale squilibrio si traduce infine in un esaurimento muscolare e ARF. Inoltre, l'ipossia e l'acidosi metabolica compromettono la funzionalità dei muscoli respiratori e quella cardiaca, innescando un circolo vizioso che, in assenza di adeguate misure terapeutiche, può portare all'arresto cardiorespiratorio⁵.

1.2 Sistema respiratorio

Il sistema respiratorio svolge una delle funzioni fondamentali nella sopravvivenza dell'organismo: l'ossigenazione e la rimozione della CO₂. La ventilazione polmonare è uno dei processi attraverso cui si attua la respirazione. Il volume polmonare, precisamente il volume corrente (*Tidal volume*, V_T), corrispondente al volume di aria inspirata o espirata ad ogni atto, aumenta o diminuisce attraverso due meccanismi: (1) lo spostamento craniale (espirazione) o caudale (inspirazione) del diaframma, comportando rispettivamente una diminuzione e aumento dell'altezza della cavità toracica, e (2) l'elevazione o abbassamento delle coste, che rispettivamente determinano un aumento e diminuzione dei diametri antero-posteriore e latero-laterale della cavità toracica¹³.

1.3 Indagini strumentali per lo studio del sistema respiratorio

1.3.1 Tomografia a impedenza elettrica (EIT)

La tomografia a impedenza elettrica (*electrical impedance tomography*, EIT) è un'indagine strumentale funzionale non invasiva e non emittente radiazioni ionizzanti che consente lo studio real-time della ventilazione, perfusione e

funzionalità regionale del polmone a letto del paziente¹⁴. È una tecnica di recente invenzione (circa 30 anni fa) il cui interesse sta rapidamente emergendo.

La ricostruzione delle immagini in EIT è basata sulla stima delle variazioni di impedenza che avvengono durante la respirazione. L'incremento dell'impedenza, in inspirazione, si correla con l'aumentato ostacolo che il passaggio della corrente elettrica incontra a causa dell'assottigliamento ed elongazione dei setti alveolari.

In più, tramite un bolo endovenoso di soluzione salina ipertonica, è possibile studiare la distribuzione del flusso sanguigno polmonare¹⁵.

La strumentazione EIT si compone di tre componenti fondamentali: una cintura toracica sulla cui superficie sono disposti degli elettrodi (la quale non deve essere posizionata più caudalmente del sesto spazio intercostale, in quanto durante l'analisi ci potrebbe essere l'interferenza dell'escursione diaframmatica¹⁴), un software, che elabora il segnale proveniente dagli elettrodi e un display che mostra i risultati dell'analisi, raffigurati in Fig.1.

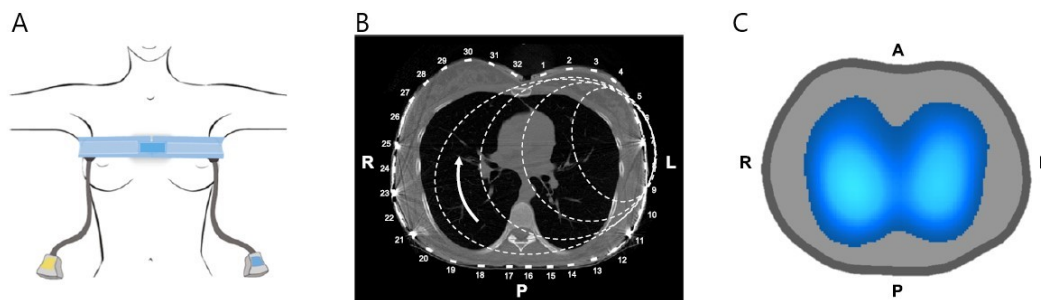


Fig. 1: EIT. A: posizionamento cintura, B: rappresentazione schematica delle pathway di corrente elettrica che attraversano il torace, C: immagine funzionale ricostruita utilizzando una scala di colori: più chiaro è il blu, maggiore è la ventilazione regionale.

Durante l'esame, una corrente elettrica alternata a bassa densità viene applicata da una coppia di elettrodi, mentre, gli elettrodi rimanenti leggono il voltaggio prodotto, che rappresenta la distribuzione dell'intensità di corrente all'interno del torace. Tutti i valori di voltaggio che vengono raccolti durante un ciclo di corrente alternata, vengono elaborati da un algoritmo che, a partire dalle onde EIT (EIT waveforms), ricostruisce un'immagine (raw EIT images o frame) comparando i dati appena raccolti con un baseline. Le immagini si ottengono in un riquadro di 32 x 32 pixels, in cui ogni pixel rappresenta la variazione di impedenza in un intervallo di tempo. L'orientamento delle immagini è identico alla tomografia computerizzata (TC): lato

destro del torace sul lato sinistro dell'immagine e parte anteriore in alto. Per ciascuna immagine è poi possibile selezionare una regione di interesse (*region of interest*, ROI) e in ogni ROI, l'onda EIT mostra i cambiamenti a breve e a lungo termine dell'impedenza elettrica locale¹⁵.

Per quantificare e comparare i dati che si ottengono dall'EIT a posteriori, sono stati elaborati degli indici che vengono sfruttati in vari contesti clinici come la stima del collasso e sovradistensione nel reclutamento alveolare in pazienti con ARF¹⁶, il monitoraggio della ventilazione meccanica (dissincronia paziente-ventilatore), e la valutazione della funzionalità e perfusione polmonare. Questi indici sono: il global inhomogeneity (GI) index e la regional ventilation delay (RVD) index. Fra i più importanti dati che, sempre a posteriori ma direttamente, si estrapolano dall'EIT si hanno il delta end-expiratory lung impedance (Δ EELI) e il Tidal Volume (V_T)¹⁵.

Il Δ EELI corrisponde alla variazione di impedenza elettrica a fine espirazione, e viene sfruttato come stima del volume polmonare di fine espirio (end-expiratory lung volume, EELV). Alcuni studi hanno infatti dimostrato che esiste una significativa correlazione fra la variazione di impedenza e corrispondenti cambiamenti nel volume polmonare valutati mediante TC, e altrettanto forte correlazione c'è fra l'EELV (valutato mediante analisi del wash-out dell'azoto) e l'impedenza polmonare a fine espirazione (EELI)^{17,18,19}.

1.3.1.1 Global inhomogeneity (GI) index

Il global inhomogeneity (GI) index è un indice che misura la variazione di impedenza in ciascun pixel tra la fine dell'inspirazione e la fine dell'espirazione. Viene calcolato secondo la formula:

$$GI = \frac{\sum_{x,y \in lung} |DI_{xy} - median(DI_{lung})|}{\sum_{x,y \in lung} DI_{xy}}$$

in cui DI indica il valore differenziale dell'impedenza, DI_{xy} è nel pixel di una specifica area polmonare, DI_{lung} è comprensivo di tutti i pixel nell'interna area polmonare¹⁵.

Questo indice viene utilizzato per quantificare indirettamente l'eterogeneità della ventilazione, per scegliere il migliore valore di PEEP che garantisca la ventilazione più omogenea¹⁶ e può essere utilizzato come predittore del fallimento d'estubazione in pazienti a rischio¹⁵.

1.3.1.2 Regional ventilation delay (RVD) index

Il regional ventilation delay (RVD) index è un indice che correla con la stima del reclutamento alveolare e viene calcolato come:

$$RDV_i = (\Delta t_{RVD} / \Delta t_{max-min}) \times 100$$

Viene utilizzato per quantificare il tempo necessario per una determinata regione polmonare per raggiungere una specifica variazione di impedenza. Da questo, derivando il RVD inhomogeneity index è possibile quantificare l'eterogeneità temporale della ventilazione che correla con il potenziale reclutamento alveolare²⁰. Inoltre, può essere sfruttato anche nei pazienti durante l'estubazione con difficile svezzamento¹⁵.

1.3.2 Ecografia diaframmatica (DUS)

L'ecografia diaframmatica è una tecnica semplice, non invasiva, che permette lo studio dell'anatomia e funzionalità del diaframma, cioè del principale muscolo della respirazione.

Gli indici ecografici che si ricavano sono due: l'escursione diaframmatica (diaphragmatic excursion, DE) e la frazione di ispessimento diaframmatica (diaphragm thickness fraction, TFdi)²¹.

1.3.2.1 Escursione diaframmatica (DE)

La mobilità del diaframma viene valutata indagando l'emidiaframma attraverso l'area sottocostale (SCA), elettivamente anteriore, sfruttando, a destra e sinistra, rispettivamente la finestra acustica epatica e splenica. L'emidiaframma, in B-mode (due dimensioni), appare come una linea ispessita, curva e iperecogena, in M-mode (una dimensione), con M-mode line posizionata il più possibile perpendicolare, si

può misurare quantitativamente l'escursione del diaframma, come è rappresentato in Fig.2. In particolare, l'ampiezza viene misurata posizionando il calibro dal fondo all'apice della pendenza inspiratoria, in altri termini si quantifica la discesa del diaframma in direzione cranio-caudale²¹.

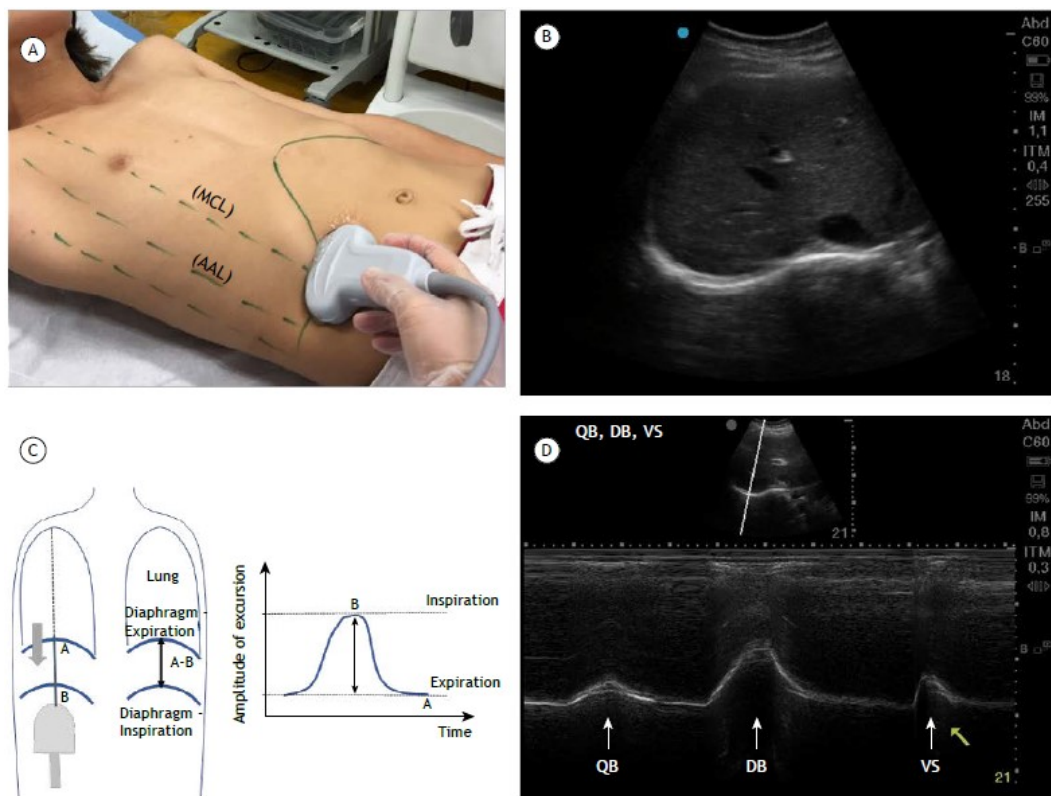


Fig. 2: DUS-DE. A: La SCA, viene individuata mediante due linee di reperi: l'emiclaveare (MCL) e l'ascellare anteriore (AAL), e viene sfruttata una sonda convex. B: Visualizzazione del diaframma in B-mode (linea bianca iperecogena, sottostante il fegato). C: Rappresentazione schematica dell'escursione diaframmatica in inspirazione (B) ed espirazione (A), viene quantificata dalla distanza A-B. D: Visualizzazione del diaframma in M-mode in respiro spontaneo (quiet breathing, QB), respiro profondo (deep breathing) e respiro volontario (voluntary sniff, VS).

La DE può essere sfruttata per diagnosticare una paralisi e fatica diaframmatica, valutando l'assenza di mobilità durante un respiro spontaneo e un respiro profondo e la presenza di un movimento paradossale durante il respiro profondo²².

Un'escursione diaframmatica < 1 cm è il criterio che più spesso viene utilizzato per diagnosticare una disfunzione diaframmatica nei pazienti critici²¹.

1.3.2.2 Frazione di ispessimento diaframmatico (TFdi)

La frazione di ispessimento del diaframma (TFdi) è un indice che viene calcolato mediante la formula:

$$TF_{di} = \frac{Tdi_{ins} - Tdi_{exp}}{Tdi_{exp}} \times 100$$

in cui Tdi-insp rappresenta lo spessore del diaframma a fine inspirazione, mentre Tdi-exp, lo spessore a fine espirazione.

Il Tdi è una misura ricavata dalla DUS attraverso la zona di apposizione (ZOA), tramite cui il diaframma è identificabile come una struttura a tre layer consistente in un layer ipoecogeno (muscolo) circondato esternamente da due layer iperecogene: inferiormente il peritoneo, superiormente la pleura²².

Ciò che si va a valutare è l'accorciamento e ispessimento del diaframma, in particolare la misura viene fatta, in B-mode e M- mode, dal centro della linea pleurica al centro della linea peritoneale, alla fine dell'espirazione e poi alla fine dell'inspirazione²¹, come descritto in Fig. 3.

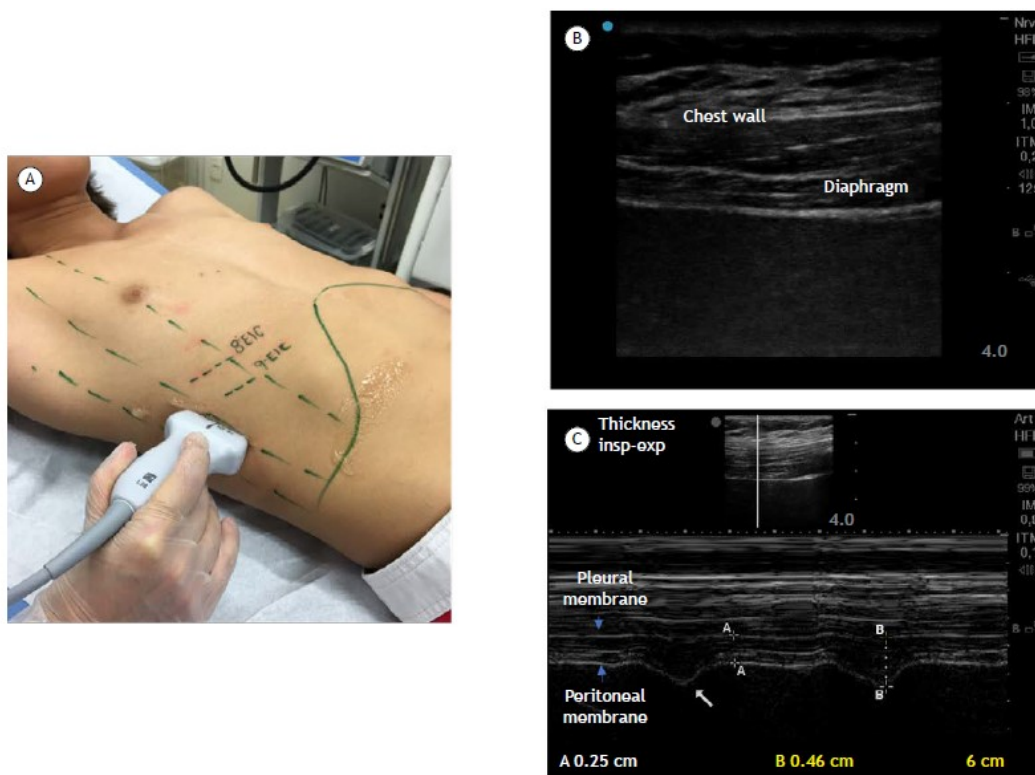


Fig. 3: DUS-TFdi. A: La ZOA, viene individuata mediante due linee di repere: l'ascellare anteriore e l'ascellare media, al nono spazio intercostale, e viene sfruttata una sonda lineare. B: Visualizzazione del diaframma in B-mode (strato dei tre layer). C: Visualizzazione del diaframma in M-mode con misura del Tdi-exp data dalla distanza A-A, e Tdi-insp data dalla distanza B-B.

La Tdi e la TFdi vengono usate nella valutazione dell'atrofia e contrazione diaframmatica¹². In particolare, il Tdi-exp mostra una relazione lineare con l'incidenza di atrofia, alcuni studi hanno infatti dimostrato che questa aumenta già con una diminuzione del Tdi-exp pari al 6-7%²³. Inoltre, un valore di TFdi inferiore al 20%/30% rappresenta un fattore predittivo di fallimento dello svezzamento^{24,25}.

Inoltre, la DUS può essere considerata un surrogato del lavoro respiratorio (WOB), infatti dei recenti studi hanno dimostrato che la TFdi correla con la pressione diaframmatica ed esofagea²¹.

1.4 Tecniche di ventilazione

Le tecniche che vengono utilizzate per supportare l'ossigenazione e la ventilazione sono varie e possono essere generalmente distinte in invasive o non invasive (*non-invasive ventilation*, NIV). Quest'ultima viene sfruttata soprattutto con lo scopo di proteggere il paziente nella fase d'estubazione dal rischio di sviluppare un'ARF⁵.

1.4.1 Ventilazione non invasiva (NIV)

La ventilazione non invasiva è una tecnica di supporto ventilatorio che non richiede una via aerea artificiale (tubo endotracheale o tracheostomia – ventilazione invasiva) ma sfrutta varie interfacce come maschere, caschi o cannule²⁶. Il termine NIV può includere due modalità di ventilazione diversa: a pressione positiva continua (CPAP) o a pressione positiva a due livelli, che eroga una pressione di supporto (*pressure support ventilation*, PSV) e una pressione positiva di fine espirazione (*positive end-expiratory pressure*, PEEP)⁵. La CPAP fornisce una pressione positiva costante delle vie aeree durante l'intero ciclo respiratorio (sia inspirazione che espirazione), senza fornire alcuna assistenza allo sforzo inspiratorio del paziente.

La NIV ha numerosi effetti fisiologici coinvolgenti sia il sistema respiratorio che cardiovascolare, in particolare, è in grado di prevenire la chiusura delle vie aeree e il collasso alveolare alla fine dell'espirazione, promuovendo così il reclutamento alveolare, aumentando il volume polmonare aerato, diminuendo il mismatch ventilo-perfusorio e migliorando l'ipossiemia. L'applicazione di una PEEP supporta

la fase inspiratoria aumentando il volume corrente e la ventilazione alveolare. Inoltre, rispetto alla respirazione spontanea, riduce il precarico, il postcarico e la compliance del ventricolo sinistro nei soggetti sani⁵.

1.4.2 Ossigenoterapia ad alto flusso nasale (HFNO)

L'HFNO è una metodica di ventilazione non invasiva nella quale si fornisce un flusso elevato di gas umidificato e riscaldato (dai 20 ai 70 L/min), con una frazione inspiratoria di ossigeno (FiO_2) titolata anche fino al 100%. È stata ampiamente e rapidamente adottata nelle unità di terapia intensiva (*intensive care unit*, ICU) ancor prima di uno studio approfondito dei suoi effetti fisiologici²⁷.

In particolare, l'HFNO è stata testata come trattamento di prima linea in pazienti con insufficienza respiratoria acuta ipossiémica, rilevando una riduzione della mortalità in ICU e a 90 giorni²⁸; come metodica di preossigenazione nell'intubazione endotracheale, presentando, rispetto la maschera facciale (con reservoir senza rirespirazione, *non rebreathing bag reservoir*, NRM) una significativa maggiore ossigenazione (SpO_2 HFNC: 100% vs SpO_2 NRM: 94%) e prevenzione dell'ipossiémia pericolosa per la vita²⁹. Infine, è stata testata anche come metodica di svezzamento dalla ventilazione meccanica, dimostrando una ridotta ARF post estubazione³⁰.

Per di più, le ultime linee guida della European Respiratory Society del 2022 raccomandano l'utilizzo dell'HFNO, rispetto all'ossigenoterapia convenzionale, nei pazienti con ARF ipossiémica, nei pazienti non chirurgici a rischio basso o moderato di fallimento d'estubazione e, al pari della ventilazione non invasiva, nei pazienti chirurgici ad alto rischio di complicanze respiratorie dopo l'estubazione³¹.

1.4.2.1 Effetti fisiologici HFNO

Gli effetti fisiologici dell'HFNO che includono l'aumento della pressione delle vie aeree (Paw), del volume polmonare di fine espirazione (*end-expiratory lung volume* (EELV) e dell'ossigenazione, sembrano ottimali a flussi più elevati (60-70 L/min); mentre gli effetti sul wash-out dello spazio morto, sul lavoro respiratorio (WOB), e

la frequenza respiratoria (RR) si possono ottenere anche a flussi intermedi (20-45 L/min)²⁷ come indicato in Fig. 4.

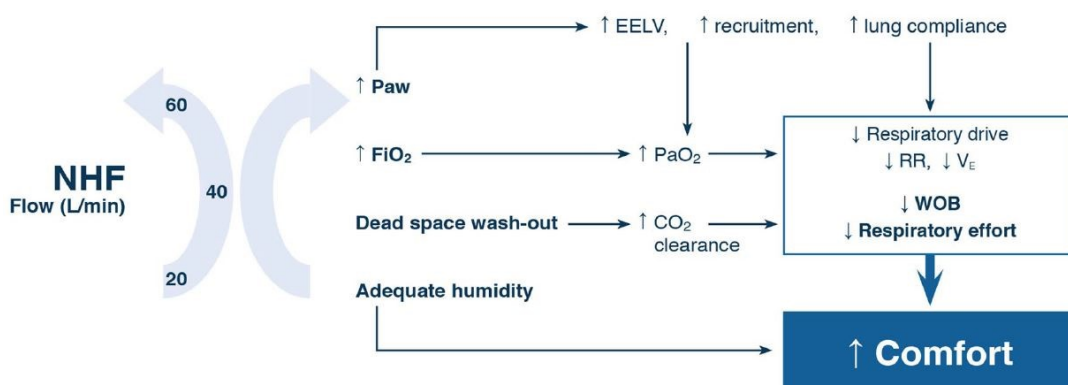


Fig. 4: Effetti fisiologici dell'HFNO. Paw: pressione delle vie aeree; FiO₂: frazione inspiratoria di ossigeno; PaO₂: pressione parziale di O₂ arteriosa; EELV: volume polmonare di fine espirazione; RR: frequenza respiratoria; VE: volume minuto; WOB: lavoro respiratorio

È stato dimostrato che esiste una forte correlazione tra l'aumento della pressione delle vie aeree (Paw) e l'EELV ($r = 0,7$), suggerendo quindi che attraverso il reclutamento alveolare e la prevenzione del collasso, migliori il rapporto V/Q e l'ossigenazione^{27, 31}.

Infatti, la pressione positiva di fine espirazione (positive end-expiratory pressure, PEEP) di 2-5 cmH₂O che l'HFNO eroga determina un aumento del 57% del contenuto globale di gas polmonare rispetto il valore basale di Volume corrente (tidal volume, V_T). Per di più, l'indice di disomogeneità globale (GI index) della ventilazione (valutato mediante tomografia a impedenza elettrica, EIT) è risultato significativamente diminuito, dimostrando così che l'HFNO favorisce una distribuzione più omogenea della ventilazione polmonare e degli addensamenti polmonari³².

L'HFNO sembra inoltre modificare la compliance polmonare, definita come la variazione di volume polmonare in seguito a variazioni unitarie di pressione¹³. La diminuzione del picco di flusso espiratorio (peak expiratory flow, PEF), soprattutto delle regioni polmonari dipendenti (indagate mediante EIT) potrebbe essere considerato un segno indiretto di miglioramento della compliance polmonare³².

Altro effetto fisiologico è l'aumento della clearance della CO₂ correlata al wash-out delle vie aeree superiori. In particolare, la rimozione della CO₂ è direttamente proporzionale al flusso erogato dal sistema. Tale effetto, assieme alla diminuzione

del drive ipossico per il miglioramento dell'ossigenazione, spiga anche la riduzione dello sforzo inspiratorio e della frequenza respiratoria (RR)⁵. Uno studio riguardante pazienti adulti con fibrosi cistica sembra inoltre conferire all'HFNO maggiori benefici fisiologici, in particolare riduzione della ventilazione minuto (VM) e della RR, diventando quindi un'interessante alternativa o supplemento alla NIV³³.

L'HFNO, per di più, erogando gas riscaldato e umidificato favorisce l'espettorazione delle secrezioni grazie al mantenimento della funzione mucociliare delle cellule epiteliali, che invece viene persa con l'inspirazione di gas freddi. Molto migliore è anche il comfort rispetto all'ossigenoterapia convenzionale³⁴.

1.4.2.2 Limitazioni HFNO

I vantaggi fisiologici associati a questi dispositivi hanno tuttavia delle limitazioni. Il livello di PEEP si riduce nei pazienti che respirano a bocca aperta e si azzerava durante la fase inspiratoria^{35,36}, limitandone l'utilità nei pazienti che maggiormente potrebbero beneficiare del mantenimento di una pressione positiva continua durante l'intero ciclo respiratorio, come i pazienti affetti da edema polmonare o atelettasia. In questi pazienti l'erogazione di una pressione positiva continua nelle vie aeree (continuous positive airway pressure, CPAP) mediante maschera facciale o casco è più efficace rispetto la maschera Venturi (e potrebbe essere più efficace dell'HFNO) grazie al reclutamento di aree polmonari atelettasiche³⁷, alla riduzione del ritorno venoso e alla riduzione dello sforzo inspiratorio³⁸. L'utilizzo del casco come interfaccia, solitamente più tollerato rispetto alla maschera oro-facciale, è gravato da due principali rischi: sviluppo di condensa (effetto nebbia, correlata all'umidificazione dei gas inalati)³⁹ e accumulo, all'interno dell'interfaccia, di CO₂, esitando in un maggior lavoro respiratorio. La rirespirazione conseguente di CO₂ può essere controllata, in altri termini ridotta, regolando il flusso; infatti, tanto più il flusso sarà elevato tanto più wash-out di CO₂ avverrà⁴⁰. Alcuni studi fisiologici suggeriscono un flusso minimo di almeno 35 L/min, il range ottimale è compreso fra 40 L/min e 60 L/min⁴¹.

D'altra parte, un elevato livello di PEEP, derivante da un alto flusso e alta resistenza conseguente all'occlusione completa della narice, associato con la chiusura della

bocca, potrebbe comportare un aumento della pressione nelle vie aeree (Paw) che compromette la capacità di respirare tramite il naso. Un eventuale barotrauma è una complicanza estremamente rara^{36, 42}, e in letteratura, sino ad ora è stato riportato un unico caso nell'adulto⁴³ e isolati casi pediatrici⁴⁴.

Per superare tali limitazioni e combinare gli effetti benefici di HFNO e CPAP con casco, è stato recentemente ideato e studiato un casco da CPAP provvisto di un alloggiamento per l'inserimento dell'HFNO. Su volontari sani, è stato dimostrato che questa combinazione è in grado di fornire un livello di CPAP stabile (con una PEEP compresa fra 5 e 15 cmH₂O) e un efficace lavaggio della CO₂ dalle vie aeree superiori⁴⁵. Sempre in volontari sani è stato inoltre evidenziato che l'aumento della PEEP è maggiore e proporzionale al flusso nel sistema casco HFNO + CPAP, rispetto la sola HFNO. Questa differenza è meno evidente quando i soggetti respirano a bocca aperta, come generalmente accade in corso di distress respiratorio e dispnea. Inoltre, mediante DUS, si è osservato un incremento del 25% dello spessore di fine espirio e del 45% dello spessore di fine inspirio a seguito di una CPAP pari a 10 cmH₂O, testimoniando quindi l'influenza sulla lunghezza delle fibre diaframmatiche e sulla cinetica muscolare. Ulteriori incrementi sia dello spessore alla fine dell'espirazione che dello spessore alla fine dell'inspirazione sono stati osservati con CPAP + HFNO a 40 L/min e a 50 L/min, ma non 30 L/min⁴⁶. Questa tecnica soffre tuttavia di alcune limitazioni. L'utilizzo di un'interfaccia come il casco richiede esperienza nel posizionamento, nel ridurre le complicanze legate a decubiti e rumore e nel prevenire il rischio di rirespirazione della CO₂³⁹. Inoltre, la combinazione di HFNO e CPAP potrebbe risultare indaginosa, soprattutto in contesti che richiedono la disponibilità di presidi di semplice utilizzo, come i pronti soccorsi e i reparti non intensivi⁴⁶.

1.4.3 Interfacce HFNO

1.4.3.1 Cannule nasali ad alto flusso (HFNC) simmetriche

Le cannule nasali ad alto flusso (high-flow nasal cannula, HFNC) sono l'interfaccia che comunemente viene sfruttata nell'HFNO. Vengono prodotte in misure differenti per il paziente neonato, pediatrico o adulto. In particolare, per il paziente adulto sono disponibili tre taglie di cannule (piccola, media e grande), che, secondo

le indicazioni del costruttore, vanno inserite nella narice del paziente senza occluderla completamente³².

1.4.3.2 Cannule nasali ad alto flusso (HFNC) asimmetriche

Recentemente è stata sviluppata una cannula di HFNO a rebbi asimmetrici (Optiflow™+Duet, Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, Nuova Zelanda), riportata in Fig.5.



Fig. 5. Cannule Optiflow™ + Duet a rebbi asimmetrici, taglia S, M, L.

Questa nasce dal tentativo di superare le limitazioni dell'HFNO, infatti, la cannula a rebbi simmetrici, con sezione maggiormente occludente la narice, concorre (a bocca chiusa) ad incrementare la PEEP con conseguente aumento incontrollabile della pressione nelle vie aeree (Paw). Per quanto riguarda invece il wash-out dello spazio morto, sono stati condotti studi usando sempre cannule simmetriche ma con rebbi di piccole dimensioni (non occludenti), i cui risultati sono stati però contrastanti. In realtà, da tali studi è emerso che la velocità dei gas, rispetto le cannule occludenti, aumentava, ma la Paw diminuiva per l'incremento dello sfiato (leak)⁴⁷.

L'ipotesi di funzionamento delle cannule Optiflow™+Duet, dai dati in vitro, è che l'aumento dell'occlusione asimmetrica delle narici porti ad un miglioramento della clearance dello spazio morto (che si traduce in una riduzione della rirespirazione di CO₂) e che l'aumento della PEEP sia maggiormente regolato, mitigando il rischio di aumento incontrollato della Paw nel caso di occlusione completa⁴².

1.4.3.2.1 Effetti sulla cinetica del flusso e sul wash-out dello spazio morto

I dati in vitro hanno dimostrato che l'uso di HFNC asimmetriche porterebbe ad un maggior wash-out dello spazio morto rispetto HFNC simmetriche nei pazienti con ARF. In particolare, la rimozione dell'espriato dalle cavità nasali avviene prevalentemente alla fine dell'espriazione e il tempo d'espriazione (T_e) è vincolato alla frequenza respiratoria (RR), infatti, tanto più la RR è alta, tanto più breve sarà il T_e . Nei pazienti con ARF, il tempo disponibile per il wash-out è estremamente corto. L'efficacia del NHF deriva proprio dal fatto che, incrementando il flusso (L/min), a parità di T_e basso, si riesce ad ottenere l'eliminazione dell'espriato dalle cavità nasali molto più rapidamente⁴⁷.

Inoltre, l'occlusione asimmetrica e il flusso prodotto dai rebbi a sezione differente crea una pressione differenziale fra le cavità nasali tale da determinare un'alterazione nella cinetica del flusso, precisamente un'inversione di flusso, osservabile in Fig. 6.

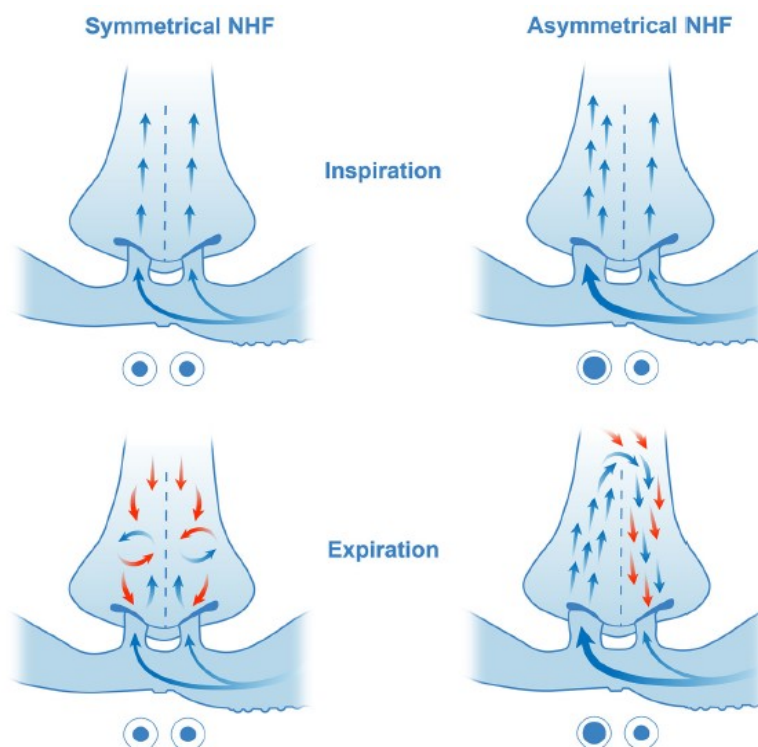


Fig. 6: Cinetica del flusso in inspirazione e espriazione con HFNC simmetriche e asimmetriche.

Le frecce blu indicano l'alto flusso (NHF), le frecce arancioni il flusso espiratorio. Nelle HFNC simmetriche, in inspirazione, l'NHF è equamente distribuito nelle due cavità nasali, mentre nelle asimmetriche è maggiore nel rebbi a sezione più grande. In espriazione, nelle HFNC simmetriche, il flusso espiratorio si mescola e svuota attraverso entrambe le narici, invece, nelle asimmetriche si svuota nella narice meno occlusa. In quest'ultimo caso, il flusso espiratorio è costituito da due componenti: l'espriato del paziente + il flusso inverso proveniente dal rebbi a sezione maggiore.

Durante l'espiazione, nella narice più occlusa, l'area della perdita (leak) si riduce e il flusso viene deviato verso il lato controlaterale, garantendo una maggior eliminazione del gas espirato attraverso la narice meno occlusa. Questo svuotamento unidirezionale porta ad un aumento del wash-out dello spazio morto nelle vie aeree superiori del 20/30% in più rispetto HFNC simmetriche, tanto che alcuni studi hanno dimostrato che il livello di occlusione gioca un ruolo minore rispetto al flusso asimmetrico⁴².

1.4.3.2.2 Effetti sulla clearance della CO₂

L'aumento della clearance della CO₂ viene ottenuta proprio dalla differente cinetica del flusso espiratorio presente nell'occlusione asimmetrica; difatti, tramite il rebbio a diametro inferiore l'effetto di lavaggio della CO₂ dello spazio morto nasofaringeo, e quindi di riduzione dello spazio morto anatomico, è maggiore. Inoltre, l'eliminazione della CO₂ avviene nella fase iniziale del ciclo respiratorio, contrariamente nell'occlusione simmetrica avviene (tramite entrambe le narici) prima della fase finale dell'espiazione⁴².

1.4.3.2.3 Effetti sulla PEEP

Alcuni dati preliminari in vitro suggeriscono che un aumento del rapporto cannula/narice possa incrementare la pressione nasofaringea di fine espirio tramite un aumento delle resistenze inspiratorie ed espiratorie⁴⁷. La relazione fra grado di occlusione della narice e flusso, nel generare una pressione positiva nelle vie aeree (Paw), non è lineare, infatti, a mano a mano che aumenta l'occlusione, aumenta significativamente la Paw per una maggior resistenza al flusso in uscita dalla narice⁴⁸.

La PEEP, negli alti flussi, dipende quindi da due principali variabili: il flusso (L/min) e le resistenze al flusso (determinate dall'occlusione della narice). I più recenti studi in vitro hanno dimostrato che, il flusso, tramite il rebbio a diametro superiore, risultando maggiormente occludente, potrebbe sviluppare un maggior effetto PEEP, e quindi aumentare il volume polmonare di fine espirio (end-expiratory lung volume, EELV) e ridurre lo shunt, rispetto al controlaterale⁴².

1.4.4 Ossigenoterapia ad alto flusso con maschera Venturi

L'ossigenoterapia con maschera Venturi è una metodica di ventilazione non invasiva in grado di erogare un flusso che eccede la domanda inspiratoria del paziente, in altri termini eroga un alto flusso³⁴. Il principio su cui si basa il funzionamento è il cosiddetto 'effetto Venturi' che descrive l'aumento della velocità di un fluido al passaggio in un lume ristretto, come espresso dalla seguente equazione di continuità:

$$Q = VA$$

dove Q identifica la portata, V la velocità del flusso e A l'area che il flusso deve attraversare. Siccome la portata è costante, per qualsiasi decremento di area si ha un corrispondente aumento di velocità. Secondo poi il principio di Bernoulli, l'aumento della velocità avviene in concomitanza della diminuzione della pressione.

La maschera facciale è provvista di una valvola, chiamata appunto valvola Venturi, tramite cui passa il flusso di ossigeno a una velocità specifica. Essendo il lume della valvola ristretto, il flusso aumenta di velocità e la pressione diminuisce a valori subatmosferici tale da determinare l'aspirazione di aria ambiente tramite l'orifizio laterale della valvola. In questo modo, il flusso di ossigeno viene miscelato con l'aria ambiente a una velocità costante e prevedibile. Sulla base delle dimensioni del foro e al corrispettivo valore di pressione che si raggiunge, è possibile calcolare la FiO₂ erogata per ciascun flusso impostato⁴⁹.

Questo sistema consente di ottenere però una FiO₂ nominale, cioè teorica, fino al 60%; infatti, la concentrazione finale di O₂ che raggiunge il paziente può essere inferiore alla FiO₂ impostata (FiO₂ set) in quanto dipendente dalle richieste ventilatorie del paziente stesso^{34, 50}.

1.4.4.1 Limitazioni Maschera Venturi

Vari studi hanno messo in evidenza la superiorità dell'HFNO rispetto la maschera Venturi, in particolare nell'AHRF post-estubazione è stata dimostrata una migliore ossigenazione a parità di FiO₂ set e una riduzione della RR, discomfort ed episodi di desaturazione e/o necessità di reintubazione³⁴.

Il meccanismo che può spiegare la miglior ossigenazione sembra essere riconducibile all'erogazione di un alto flusso che eccedendo il picco inspiratorio del paziente garantisce una FiO_2 costante. Oltretutto, la miscelazione del flusso con aria ambiente a livello della valvola Venturi determina una diluizione dell' O_2 inspirato⁵¹.

La riduzione della RR, si spiega invece considerando che l'HFNO, aumentando il wash-out dello spazio morto e la clearance della CO_2 , porta ad una riduzione del lavoro respiratorio (WOB) che si rende quindi clinicamente evidente rispetto la maschera Venturi³⁴. Uno studio che ha comparato HFNO versus maschera Venturi in pazienti sottoposti a lobectomia toracotomica, sebbene non abbia dimostrato una riduzione statisticamente significativa nell'incidenza di ipossiemia postoperatoria ha in realtà evidenziato una significativa riduzione dell'ipercapnia postoperatoria. In particolare, l'HFNO sembra portare allo sviluppo di ipercapnia ($PaCO_2 > 45$ mmHg) nel 17% dei casi a fronte invece del 46% della maschera Venturi, con una differenza di $PaCO_2$ fra i due gruppi pari a 2 mmHg⁵⁰.

Molti studi hanno inoltre evidenziato il miglior comfort nell'uso delle HFNO correlato alla riduzione della secchezza nelle vie aeree rispetto la maschera Venturi³⁴.

2. SCOPO DELLO STUDIO

Sino ad oggi la maggior parte delle evidenze sugli effetti fisiologici delle HFNC asimmetriche proviene da studi in vitro⁴², considerando inoltre la loro recente approvazione, pochissimi sono i dati clinici noti⁵².

Questo studio fisiologico coinvolgente pazienti adulti con insufficienza respiratoria acuta ipossiémica post-estubazione presenta come outcome primario la valutazione dell'aumento del volume polmonare di fine espirazione (end-expiratory lung volume, EELV) e la diminuzione del lavoro respiratorio (work of breathing, WOB) nell'utilizzo di HFNC asimmetriche OptiflowTM+Duet rispetto HFNC simmetriche e maschera Venturi. L' aumento dell'EELV viene stimato dal delta end-expiratory lung impedance ($\Delta EELI$) ricavato da tomografia a impedenza elettrica (EIT); mentre, la diminuzione del WOB viene stimato mediante l'escursione diaframmatica (DE) e la frazione di ispessimento ($TF_{di} = \text{spessore del diaframma a fine inspirio (T}_{di\text{-insp}} - \text{spessore a fine espirio (T}_{di\text{-exp}}) / (\text{T}_{di\text{-exp}})$) ricavati dall'ecografia diaframmatica (DUS).

Gli outcomes secondari indagati sono invece la ventilazione minuto (VM), la corrected minute ventilation (MV_{corr}), l'eterogeneità della ventilazione, gli scambi gassosi, il volume corrente (V_T), la dispnea e il discomfort.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Disegno dello studio

Questo è uno studio fisiologico interventistico monocentrico randomizzato controllato di tipo cross-over. È stato approvato dal Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica della Provincia di Padova (reference #AOP2949), registrato su ClinicalTrial.gov (NCT05838326) e per ogni paziente arruolato è stato acquisito il consenso informato scritto.

Lo studio è stato condotto presso la terapia intensiva “Rianimazione Giustiniani IST.A.R. 3” dell’Unità Operativa Complessa Istituto di Anestesia e Rianimazione dell’Azienda Ospedale-Università di Padova da Febbraio 2023 a Maggio 2023.

3.2 Pazienti arruolati

I pazienti arruolati sono stati selezionati sulla base dei seguenti criteri di inclusione:

- Età maggiore di 18 anni;
- Ventilazione meccanica invasiva di durata maggiore di 24 ore;
- AHRF post estubazione, definita come rapporto tra pressione parziale arteriosa di ossigeno (PaO_2) e FiO_2 minore di 300 mmHg^2 in corso di ossigenoterapia con maschera Venturi entro 120 minuti dall’estubazione;
- Assenza di storia di insufficienza respiratoria cronica che richieda ossigenoterapia o ventilazione a lungo termine o insufficienza cardiaca da moderata a grave (New York Heart Association maggiore di 2 o frazione di eiezione ventricolare sinistra minore del 50%);
- Negatività per infezione da Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2.

I criteri di esclusione sono stati invece:

- Stato di gravidanza;
- Presenza di tracheostomia;
- Necessità di ventilazione non-invasiva dopo l’estubazione secondo le indicazioni poste dall’intensivista curante;

- Intubazione endotracheale secondaria a riacutizzazione di asma bronchiale, broncopneumopatia cronica ostruttiva o scompenso cardiaco;
- Controindicazioni al posizionamento della cintura da impedenzometria;
- Anomalie facciali che controindichino l'utilizzo delle cannule nasali;
- Inclusione in altri protocolli di studio o ricerca.

Tutti i pazienti arruolati sono stati precedentemente candidati all'esecuzione di uno *spontaneous breathing trial* (SBT), che è il miglior test predittore diagnostico per il successo dell'estubazione. L'SBT viene definito dalla presenza dei seguenti criteri⁵³:

- Miglioramento o risoluzione della causa sottostante dell'insufficienza respiratoria acuta;
- Quadro neurologico caratterizzato da stato di veglia e capacità di comunicazione compatibili con l'estubazione;
- $PaO_2 \geq 60$ mmHg con $FiO_2 \leq 40\%$ e $PEEP \leq 5$ cmH₂O;
- Temperatura corporea $\leq 38^\circ\text{C}$;
- Concentrazione di emoglobina ≥ 70 g/L;
- Pressione arteriosa sistolica ≥ 100 mmHg e ≤ 180 mmHg o pressione arteriosa media ≥ 65 mmHg o in assenza di noradrenalina $>0,1$ mcg/kg/min, dopamina >5 mcg/kg/min, dobutamina >5 mcg/kg/min o adrenalina a qualsiasi dosaggio;
- Assenza di aritmia cardiache o segni di ischemia cardiaca.

Il successo dell'SBT trial viene definito secondo i seguenti criteri alla fine del test: frequenza respiratoria minore di 35 atti/min, saturazione periferica di ossigeno (SpO_2) maggiore o uguale a 90%, frequenza cardiaca minore di 120 bpm, pressione arteriosa sistolica maggiore di 90 e minore di 160 mmHg, tosse adeguata^{5,53}.

3.2 Procedure e interventi sperimentali

I pazienti arruolabili, dopo aver superato con successo l'SBT, sono stati sottoposti a procedura di estubazione e successivo avvio di ossigenoterapia ad alto flusso con maschera Venturi (baseline) con FiO_2 titolata per mantenere una SpO_2 compresa fra il 92% e il 98% e flusso di ossigeno impostato secondo le raccomandazioni del produttore.

Entro 120 minuti dall'estubazione, tutti i pazienti inclusi, sono stati poi sottoposti a randomizzazione secondo disegno cross-over mediante una sequenza generata da software statistico e assegnati a due periodi di ventilazione consecutivi di 60 minuti ciascuno con HFNC asimmetriche Optiflow™+Duet o HFNC simmetriche, come rappresentato in Figura 7.

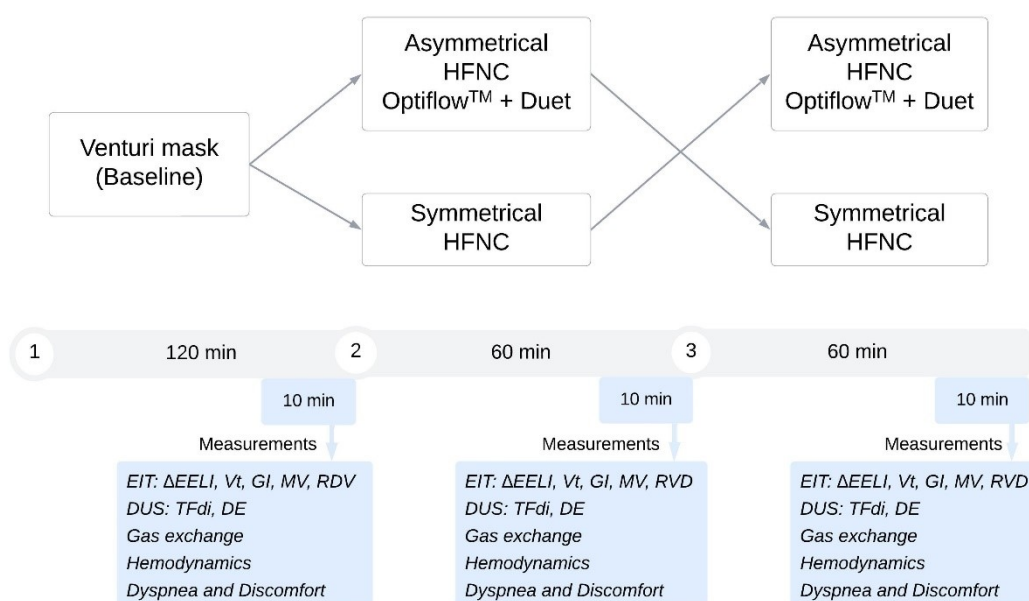


Figura 7. Disegno dello studio. EIT: tomografia a impedenza elettrica; $\Delta EELI$: delta end-expiratory lung impedance; V_t : tidal volume; GI : global inhomogeneity index, MV = minute ventilation, RVD = regional ventilation delay. DUS: ecografia diaframmatica; TF : frazione di ispessimento del diaframma; DE : escursione diaframmatica.

L'HFNO è stato somministrato attraverso un device dedicato (AIRVO2, Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, Nuova Zelanda) o tramite un ventilatore meccanico provvisto di modalità HFNO. In entrambi i gruppi, la FiO_2 impostata è stata titolata per mantenere una SpO_2 tra il 92% e il 98% ed è stato utilizzato un flusso di gas inspiratorio a 60 L/min (50 L/min nelle cannule di dimensione piccola) e una temperatura dell'umidificatore di 37°C (con umidità assoluta 44 mgH₂O/L), eventualmente ridotta per migliorare il comfort del paziente⁵⁴.

I pazienti sono stati assistiti in posizione semi-seduta e monitorati mediante elettrocardiogramma (ECG), SpO_2 , misurazione cruenta della pressione arteriosa (IBP) e temperatura corporea.

È stata inoltre mantenuta, a seconda delle necessità e su indicazione dell'intensivista curante, la somministrazione di agenti sedativi o analgesici, avendo come obiettivo una *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS) compresa tra -1 e +1 e una scala *Numerical Rating Scale* (NRS) per il dolore < 4 . La RASS risulta essere la più accurata scala validata per la valutazione dello stato di sedazione dei pazienti in ICU che tiene in considerazione la dose somministrata di eventuali sedativi e analgesici e distingue le componenti della coscienza e dello stato di delirium rispetto lo stato di sedazione⁵⁵. Analogamente, la *Numerical Rating Scale* (NRS) per il dolore, è stata validata, assieme alla *Visual Analogue Scale* (VAS) e alla *Borg scale* modificata, per la valutazione della dispnea⁵⁶.

3.2.1 Criteri di interruzione del protocollo

I criteri determinanti l'interruzione del protocollo e la necessità di ventilazione meccanica non-invasiva o invasiva sono prestabiliti^{5, 53}:

- Segni di persistenza o peggioramento dell'insufficienza respiratoria, definiti da almeno due dei seguenti criteri:
 - a) frequenza respiratoria (RR) > 40 atti/min,
 - b) distress respiratorio,
 - c) secrezioni tracheali ingestibili,
 - d) acidosi con un pH $< 7,30$,
 - e) SpO₂ $< 85\%$ per più di 5 minuti;
- Instabilità emodinamica, definita come pressione arteriosa sistolica ≤ 100 mmHg e ≥ 180 mmHg o pressione arteriosa media ≤ 65 mmHg; o utilizzo di vasopressori al di sopra dei seguenti valori: noradrenalina $> 0,1$ mcg/kg/min, dopamina > 5 mcg/kg/min, dobutamina > 5 mcg/kg/min o adrenalina a qualsiasi dosaggio;
- Glasgow Coma Scale (GCS) < 12 con deterioramento del quadro neurologico e diminuzione dello stato di veglia;
- Aritmie cardiache instabili o segni elettrocardiografici di ischemia miocardica.
- Intolleranza HFNO, definita da un valore di NRS per dispnea e discomfort pari a 10 su 10.

3.3 Raccolta dati

3.3.1 Variabili cliniche

Dalla documentazione clinica dei pazienti inclusi sono state raccolte le seguenti variabili in modo retrospettivo:

- Caratteristiche anagrafiche e antropometriche: età, genere, peso, altezza, indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI), peso corporeo predetto (Predicted body weight, PBW);
- Caratteristiche anamnestiche: diagnosi di ingresso, durata della ventilazione meccanica invasiva, durata dell'eventuale precedente ricovero in altra ICU, durata della permanenza in ICU (length of stay, LOS), mortalità in ICU;
- SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score II* è uno score (da 0 a 142 punti) includente 17 variabili che vengono raccolte durante le prime 24 ore di ricovero in ICU e fornisce una stima del rischio di mortalità ospedaliera e mortalità a 90 giorni⁵⁷;
- SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*, è uno score (da 0 a 24 punti) che indaga il peggior valore di 6 variabili sistemiche per le prime 24 ore di ricovero in ICU (o successivamente) e fornisce anch'esso una stima del rischio di mortalità ospedaliera⁵⁷. È stato calcolato all'arruolamento;
- Terapia: dosaggio dei farmaci analgo-sedativi o vasopressori in infusione continua o a bolo;
- Eventuale sondino-nasogastrico (SNG): occupazione eminarice

3.3.2 Variabili fisiologiche

Negli ultimi 10 minuti di ciascun periodo di ventilazione (Venturi mask, Asymmetrical HFNC, Symmetrical HFNC) sono state raccolte variabili fisiologiche emodinamiche, emogasanalitiche, da EIT, da DUS, discomfort e dispnea, maggiormente dettagliate di seguito.

3.3.2.1 Variabili emodinamiche

Tramite il monitoraggio in continuo si sono ricavati i seguenti dati: frequenza cardiaca (HR, bpm), pressione arteriosa sistolica e diastolica cruenta (IBP, mmHg),

temperatura corporea (T, °C), frequenza respiratoria (RR, atti/min), saturazione periferica dell'ossigeno (SpO₂, %).

Dalla documentazione clinica si sono poi ricavati gli eventuali dosaggi di farmaci analgo-sedativi o vasopressori in infusione continua o a bolo, in particolare Dexmedetomidina (agonista del recettore α_2 selettivo), Propofol (antagonista recettore NMDA-*N-metil-D-aspartato* e agonista recettore GABA-*acido gamma aminobutirrico*), Remifentanyl (agonista recettore μ), Noradrenalina (agonista del recettore α_1 e β_1), Dobutamina (agonista del recettore β_1), o altri presenti.

3.3.2.2 Variabili emogasanalitiche

Mediante emogas analisi arteriosa (EGA) si sono ricavate tutte le seguenti variabili: pH, pressione parziale arteriosa di anidride carbonica (PaCO₂), pressione parziale arteriosa di ossigeno (PaO₂), saturazione arteriosa di ossigeno (SaO₂), bicarbonati (HCO₃⁻) e lattati (Lac). Si è contestualmente ricavato il PaO₂/ FiO₂.

3.3.2.3 Variabili da EIT

La tomografia a impedenza elettrica è stata effettuata posizionando la cintura per EIT con 16 elettrodi di misura appropriata attorno al torace dei pazienti tra il 4° ed il 6° spazio intercostale ed è stata connessa al dispositivo Dräger PulmoVista 500 (Draeger, Lubecca, Germania). Dopo la calibrazione del segnale, la posizione della cintura EIT è stata marcata sulla cute tramite una matita dermografica, così da garantire il corretto posizionamento durante tutto il periodo di studio¹⁴ ed è stata avviata negli ultimi 10 minuti di ciascun periodo di ventilazione la registrazione delle curve di variazione di impedenza per l'analisi a posteriori.

Le variabili ricavate dalla registrazione sono state:

- Variazione dell'impedenza di fine espirio (Delta end-expiratory lung impedance, Δ EELI)^{15, 45}: in particolare è stata ricavata la variazione globale (Global Δ EELI) e regionale (EELI dependent e EELI non-dependent);
- Volume corrente (Tidal Volume, V_T)^{15, 58}: nel dettaglio volume globale (Global V_T) e regionale (V_T dependent e V_T non-dependent / V_T ventrale e V_T dorsale)
- Eterogeneità della ventilazione: rapporto tra V_T ventrale e V_T dorsale,
- Indice di disomogeneità globale (Global Inhomogeneity, GI)^{15, 58};

- Ritardi nella ventilazione regionale (Regional ventilation delay, RVD)^{15,20}: globale (Global RVD) e regionale (RVD_{dependent} e RVD_{non-dependent})
- Ventilazione minuto (Minute Ventilation, MV): ricavata dalla formula⁵²

$$\text{Global } V_T \times \text{RR (A. u./min)}$$

dove Global V_T è il volume globale (misurato in A.u., unità arbitrarie), e RR è la frequenza respiratoria.

- Corrected minute ventilation: viene utilizzata come surrogato della misura dello spazio morto durante l'HFNO in AHRF e la ventilazione meccanica in ARDS. Viene calcolata dalla formula^{32,59}

$$\frac{\text{MV} \times \text{PaCO}_2}{\text{PBW} \times 100 \times 37.5}$$

dove PBW identifica il predicted body weight – peso corporeo predetto, MV la ventilazione minuto e la PaCO_2 la pressione parziale arteriosa di anidride carbonica.

3.3.2.4 Variabili da DUS

L'ecografia diaframmatica è stata effettuata sfruttando due diverse aree, la sottocostale (SCA) e la zona di apposizione (ZOA).

Per quanto riguarda la SCA, tramite una sonda convex da 3,5-5 MHz, posizionata sotto il margine costale sulla linea medioclaveare e diretta medialmente e in senso cefalico e dorsale, si è valutata l'escursione diaframmatica (DE) in modalità M-mode.

Per quanto riguarda la ZOA invece, tramite una sonda lineare da 13 MHz tra il 9° e il 10° spazio intercostale, sulla linea ascellare media, si è ricavato lo spessore del diaframma a fine inspirazione (Tdi_{ins}) e lo spessore a fine espirazione (Tdi_{exp}), sfruttati successivamente per calcolare la frazione di ispessimento (TFdi), secondo la formula²¹:

$$TF_{di} = \frac{Tdi_{ins} - Tdi_{exp}}{Tdi_{exp}} \times 100$$

Tutte le misurazioni (tre per ogni variabile Tdi_{ins} , Tdi_{exp} , DE) sono state effettuate in maniera indipendente da due ricercatori al termine di ogni fase di studio e le immagini sono state registrate per una valutazione a posteriori.

Il valore della variabile utilizzato nello studio è stato ottenuto poi come media delle tre misure raccolte da ogni ricercatore e successiva media delle misure ottenute dai due ricercatori.

A causa del disegno dello studio né i ricercatori che hanno raccolto i dati né i pazienti sono stati all'oscuro sul trattamento applicato. Tuttavia, per ridurre il confondimento legato a questo limite intrinseco, tutte le variabili derivate da EIT ed ecografia diaframmatica sono state analizzate a posteriori da ricercatori non coinvolti nella raccolta dati.

3.3.2.5 Variabili discomfort e dispnea

La valutazione di discomfort e dispnea è stata effettuata mediante scale *Numerical Rating Scale* (NRS), riportate in figura 8 e 9. A tutti i pazienti, prima dell'inizio del protocollo di studio, sono state spiegate le scale di valutazione e istruiti a indicare un numero da 0 (assenza di discomfort/dispnea) e 10 (discomfort/dispnea del livello peggiore che si possa immaginare).

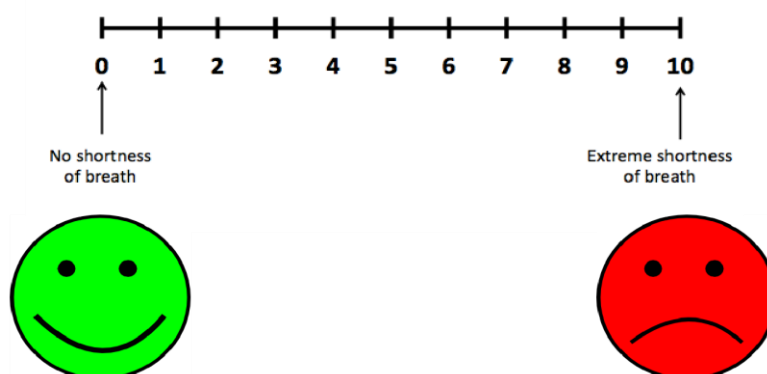


Figura 8. Scala NRS per dispnea

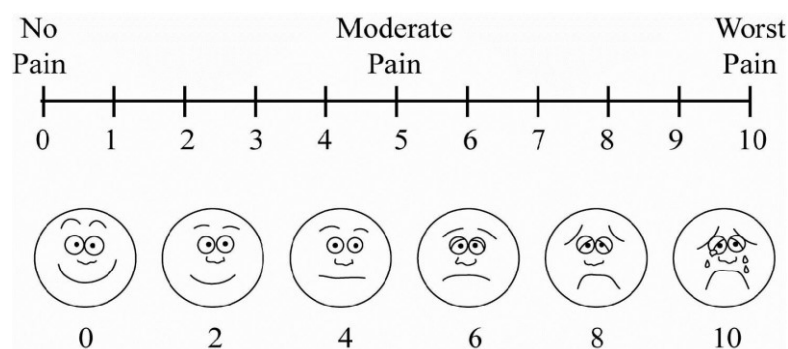


Figura 9. Scala NRS per discomfort

3.4 Analisi statistica

Al momento, questo studio pilota è stato intrapreso in assenza di robuste evidenze sugli effetti fisiologici delle HFNC asimmetriche⁴² e in presenza di pochissimi dati clinici⁵². Pertanto, non essendo possibile derivare una stima accurata della numerosità campionaria necessaria, si è deciso, in maniera arbitraria, di arruolare 12 pazienti, con l'ipotesi che tale numero possa essere sufficiente per determinare cambiamenti significativi negli outcome studiati.

Le variabili quantitative sono state descritte mediante mediana e range interquartile (interquartile range, IQR), mentre quelle qualitative come frequenza e percentuale. Il confronto tra variabili quantitative è stato effettuato mediante test di Wilcoxon dei ranghi con segno, mentre quelle qualitative mediante test di McNemar. Viene considerato significativo un valore di $p < 0,05$, calcolato dal test ANOVA e con analisi Bonferroni post-hoc. Per le analisi statistiche è stato utilizzato il programma statistico RStudio versione 2021.09.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

4. RISULTATI

4.1 Caratteristiche della popolazione

Le principali caratteristiche della popolazione presente in tale studio sono riportate di seguito in Tabella II.

N	Gender	Age (years)	BMI (Kg/m ²)	SAPS II	ICU admission	IMV (hours)	ICU LOS (days)	PaO ₂ /FiO ₂ (Venturi mask)
1	F	52	27	21	Trauma	84	7	173
2	M	84	25	52	Shock settico	131	5	263
3	F	77	26	47	Shock settico	281	14	169
4	M	54	29	49	Shock settico	320	14	145
5	F	53	21	34	Chirurgia addominale	26	2	283
6	M	60	27	23	Neurochirurgia	24	3	176
7	M	73	26	40	Chirurgia addominale	27	1,5	279
8	F	77	27	40	Sanguinamento gastrointestinale	24	14	213
9	F	73	21	48	Chirurgia addominale	24	2	184
10	M	65	26	38	Trauma	24	1,5	194
11	M	59	27	18	Tiroidectomia	24	1,5	219
12	M	85	28	34	Chirurgia vertebrale	24	2	186
13	F	69	22	34	Chirurgia addominale	28	1,5	245
14	M	68	27	38	Chirurgia addominale	24	1,5	196
15	M	33	41	40	Trauma	29	1,5	183
16	M	52	28	26	Sanguinamento gastrointestinale	288	4,0	225
17	M	79	27	40	Chirurgia toracica	83	4,0	180
18	F	64	26	29	Chirurgia addominale	25	1,0	290
19	M	63	29	45	Mastoidectomia	36	3,0	163
20	M	60	33	18	Chirurgia addominale	24	1,0	272
Tot 20	F(35%) M(65%)	65 [55-76]	27 [26-29]	38 [27-44]	-	27 [24-84]	2 [1,5-5]	195 [177-259]

Tabella II. Caratteristiche della popolazione. Le variabili sono espresse come mediana, fra parentesi quadre range interquantile, IQR. *Abbreviazioni:* N, numero paziente; Tot, totale; BMI, body mass index; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II all'ingresso in ICU; ICU, unità di terapia intensiva; IMV, ventilazione meccanica invasiva; LOS, length of stay - tempo di permanenza; PaO₂, pressione parziale arteriosa di ossigeno; FiO₂, frazione inspiratoria di ossigeno.

Dei 20 pazienti inclusi, 7 pazienti (35%) erano donne e 13 pazienti (65%) uomini, con una età mediana [IQR] di 65 [55-76] anni e un BMI mediano [IQR] di 27 [26-29] kg/m².

L'eziologia d'ingresso (ICU admission) maggiormente frequente è stata la chirurgia addominale (35%), a seguire lo shock settico (15%) e trauma (15%). Queste assieme costituiscono più della metà delle casistiche.

Il tempo di ventilazione meccanica invasiva è stato per una mediana [IQR] di 27 [24-84] ore, con una mediana [IQR] di permanenza in ICU di 2 [1,5-5] giorni.

Inoltre, il $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ al baseline in maschera Venturi risulta avere una mediana [IQR] di 195 [177-259] mmHg.

Per quanto riguarda il SAPS II all'ingresso in ICU la mediana [IQR] è pari a 38 [27-44]. Un solo paziente è deceduto durante il ricovero in ICU.

4.2 Effetti sul lavoro respiratorio, ventilazione polmonare e omogeneità

Per quanto riguarda i dati ricavati dalla DUS, osservabili in tabella III, l'escursione diaframmatica (DE) presenta una tendenza (p-value di 0.08) alla riduzione sia con le HFNC asimmetriche che HFNC simmetriche rispetto la maschera Venturi senza tuttavia raggiungere una significatività statistica. Non si osservano invece differenze nella frazione di ispessimento (TFdi) (p-value > 0.05).

Viceversa, per i dati ricavati dall'EIT, riportati sempre in tabella III, si osserva una differenza significativa nel ΔEELI (delta end-expiratory lung impedance) globale, surrogato del volume polmonare di fine espirio (end-end-expiratory lung impedance (EELI)), con una variazione mediana [IQR] di aumento % fra HFNC simmetriche e maschera Venturi pari al 29 [5.5- 46] % (p-value di 0.023).

Anche per la minute ventilation (MV) si osserva una riduzione significativa con le HFNC simmetriche rispetto la maschera Venturi (p-value di 0.041) pari al -13% mentre un trend di significatività (p-value di 0.06) si nota con le HFNC asimmetriche (Figura 12, Appendice 1). Si ricorda che la MV è stata calcolata come prodotto fra $V_T \times \text{RR}$ e la sua diminuzione potrebbe essere spiegata dalla sottostante riduzione significativa di RR (p-value < 0.0001) a fronte di apparenti assenti variazioni nel V_T . Anche Vieira et al.³⁶ tramite il suo studio sugli effetti fisiologici delle HFNC simmetriche versus CPAP dimostra che a bocca chiusa, nonostante l'alto flusso nasale generi una resistenza espiratoria addizionale, il lavoro respiratorio non aumenta per la contestuale diminuzione della RR e del minute ventilation.

Ulteriore variazione significativa (p -value < 0.05) risulta essere presente nella corrected minute ventilation (MV_{corr}), indice surrogato dello spazio morto anatomico, per il quale si ha una variazione mediana [IQR] di riduzione % fra HFNC simmetriche e maschera Venturi pari al -9.9 [-21, 2.7] % e fra HFNC asimmetriche e maschera Venturi pari al -11.4 [-19.3, -0.1] %, quindi per entrambi i dispositivi HFNO si ha una riduzione significativa dello spazio morto anatomico rispetto la maschera Venturi, ma apparentemente non variazioni rilevanti fra HFNC simmetriche e asimmetriche.

Anche il global inhomogeneity (GI) index e la regional ventilation delay (RVD), indici dell'omogeneità della ventilazione, non presentano variabilità significative.

Variabile	Venturi mask °	Symmetrical HFNC *	p- value (° vs *)	Asymmetrical HFNC **	p-value (° vs **)	p-value (* vs **)
TFdi, %	28 [18-41]	25 [22-34]	0.999	24 [20-30]	0.975	0.999
DE, cm	1.54 [0.81-2.21]	1.28 [0.62-2.03]	0.08	0.86 [0.65-1.83]	0.08	0.999
Global $\Delta EELI$ (change from °), %	-	29 [5.5- 46]	0.023	-0.5 [-16.5, 21.5]	0.999	0.149
$EELI_{non-dep}$ (change from °), %	-	-1 [-16.5, 9.5]	0.999	-0.5 [-23, 45]	0.999	0.999
$EELI_{dep}$ (change from °), %	-	27 [0.5-56]	0.124	2.5 [-35.8, 23]	0.999	0.248
MV (change from °), %	-	-13.3 [-25.8, 1.3]	0.041	-12.3[-18.1,-1.7]	0.06	0.652
Corrected MV (change from °), %	-	-9.9 [-21, 2.7]	0.027	-11.4 [-19.3, -0.1]	0.006	0.999
Global V_T , (change from °), %	-	106 [87-130]	0.874	100 [94-113]	0.927	0.999
$V_{T non-dep}$, %	53 [42-60]	57 [31-66]	0.845	58 [41-66]	0.438	0.999
$V_{T dep}$, %	48 [41-59]	51 [37-68]	0.999	51 [39-57]	0.999	0.999
Ratio $V_{T non-dep/dep}$	1.1 [0.8-1.5]	1.04 [0.60-1.49]	0.661	1.12 [0.71-1.53]	0.558	0.999
GI index	49 [42-73]	48 [38-51]	0.330	49 [45-65]	0.330	0.999
Global RVD, %	11 [7-16]	10.8 [7.7-17.2]	0.999	12 [8-18]	0.931	0.840
$RVD_{non-dep}$, %	13 [9-21]	14 [11-20]	0.999	14 [9-24]	0.988	0.143
RVD_{dep} , %	9 [6-11]	9 [6-13]	0.999	9 [7-13]	0.990	0.988

Tabella III. Effetti delle HFNC simmetriche e asimmetriche sul lavoro respiratorio, ventilazione polmonare e omogeneità. Le variabili sono espresse come mediana, fra parentesi quadre range interquantile, IQR. *Abbreviazioni:* HFNC, high-flow nasal cannula; DE, escursione diaframmatica; TFdi, frazione di ispessimento del diaframma; V_T , tidal volume; dep, dependent; non-dep, non-dependent; $\Delta EELI$, delta end-expiratory lung impedance; GI, global inhomogeneity; RVD, regional ventilation delay; PWB, predictive body weight; MV, minute ventilation.

4.3 Effetti sugli scambi respiratori, emodinamica, dispnea e discomfort

In tabella IV sono riportati i dati riguardo gli scambi gassosi, l'emodinamica, la dispnea e discomfort. Per quanto riguarda gli scambi gassosi, il PaO₂/FiO₂ risulta essere migliorato, con un aumento della mediana con HFNC asimmetriche pari a + 21% rispetto la maschera Venturi (p-value di 0.001) e pari a + 18% con le HFNC simmetriche (p-value di 0.004). Inoltre, anche la saturazione arteriosa di ossigeno (SatO₂) e la frequenza respiratoria (RR) presentano un miglioramento statisticamente significativo. In particolare, la SatO₂ sia con le HFNC asimmetriche che simmetriche rispetto la maschera Venturi presentano una mediana [IQR] rispettivamente del 97 [97-98] % con p-value di 0.003, 97 [96-98] % con p-value di 0.001 e 96 [94-97] %. La frequenza respiratoria (RR), surrogato del lavoro respiratorio, risulta anch'essa diminuita con le HFNC (sia asimmetriche che simmetriche) rispetto la maschera Venturi con una mediana [IQR] di 14 [10-18] atti/min (p-value di 0.001). Non si osservano invece significative differenze nei parametri emodinamici o emogasanalitici, mentre un trend di riduzione è presente per il discomfort. Il flusso di ossigeno erogato, così come la FiO₂ impostata, sono risultati omogenei (p-value > 0.05) e costanti durante il protocollo.

Variabile	Venturi mask °	Symmetrical HFNO *	p-value (* vs. °)	Asymmetrical HFNO **	p-value (** vs. °)	p-value (* vs **)
Set FiO ₂ , %	40 [40-40]	40 [40-40]	0.660	40 [38-40]	0.999	0.999
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	195 [177-259]	237 [211-322]	0.004	247 [225-300]	0.0001	0.740
PaCO ₂ , mmHg	41 [39-43]	42 [39-44]	0.999	42 [39-45]	0.999	0.999
pH	7.43 [7.41-7.46]	7.46 [7.43-7.48]	0.984	7.46 [7.42-7.50]	0.809	0.999
SatO ₂ , %	96 [94-97]	97 [96-98]	0.001	97 [97-98]	0.003	0.790
RR, bpm	18 [13-19]	14 [10-16]	<0.0001	14 [11-18]	0.0001	0.281
SBP, mmHg	135 [126-164]	135 [122-152]	0.167	138 [122-158]	0.667	0.999
DBP, mmHg	65 [59-72]	63 [55-72]	0.421	64 [56-71]	0.999	0.999
HR, bpm	83 [71-96]	79 [70-92]	0.453	79 [70-97]	0.999	0.999
Discomfort (range 0-10)	2 [0-4]	2 [1-3]	0.999	0 [0-3]	0.253	0.156
Dyspnea (range 0-10)	0 [0-2]	0 [0-1]	0.999	0 [0-1]	0.092	0.775

Tabella IV. Effetti sugli scambi respiratori, emodinamica, dispnea e discomfort. Le variabili sono espresse come mediana, fra parentesi quadre range interquantile, IQR. Abbreviazioni: HFNC, high-flow nasal cannula-cannule nasali ad alto flusso; PaO₂, pressione parziale arteriosa di ossigeno; FiO₂, frazione inspiratoria di ossigeno; SBP, pressione arteriosa sistolica; DBP, pressione arteriosa diastolica; RR, frequenza respiratoria; HR, frequenza cardiaca; bpm, battiti per minuto; SatO₂, saturazione arteriosa di ossigeno.

5. DISCUSSIONE

Questo studio interventistico monocentrico randomizzato controllato di tipo cross-over includente 20 pazienti con insufficienza respiratoria acuta ipossiémica post-estubazione mostra, come principale risultato, che l'uso di interfacce HFNC, rispetto le interfacce convenzionali (maschera Venturi), è associato ad una riduzione del lavoro respiratorio (WOB) e un maggior wash-out dello spazio morto e clearance della CO₂, suggerendo quindi una miglior efficienza della ventilazione con gli alti flussi nasali.

Fra gli outcome primari ricercati in tale studio, aumento dell'EELV (che si ricorda essere stato stimato dal delta end-expiratory lung impedance (Δ EELI, derivato dall'EIT) e diminuzione del lavoro respiratorio (stimato da TFDi e DE ricavati dalla DUS), significativo è risultato il primo (Figura 10, Appendice 1), mentre un trend senza raggiungimento di significatività è presente nel secondo (Figura 11, Appendice 1). In particolare, l'aumento dell'impedenza polmonare a fine espirazione (Δ EELI) globale, indice surrogato del volume polmonare di fine espirazione (EELV), risultante nel nostro studio pari al 29% con le HFNC simmetriche rispetto la maschera Venturi, conferma la presenza dell'effetto PEEP con gli alti flussi nasali. Tale risultato avvalorà i dati riportati da Ricard et al²⁷, secondo cui la generazione di una pressione positiva di fine espirazione (PEEP) favorisce il reclutamento alveolare e il miglioramento dell'ossigenazione. Analoghi risultati sono stati trovati anche da Mauri et al.³² che ha studiato gli effetti fisiologici dell'HFNO in pazienti con insufficienza respiratoria acuta ipossiémica, ottenendo un aumento del Δ EELI globale pari al 51 ± 57 % con HFNC versus ossigenoterapia convenzionale con maschera facciale. Sempre Mauri et al.³¹ ha inoltre studiato come variano gli effetti dell'HFNO con l'incremento del flusso erogato, dimostrando che l'effetto PEEP è dipendente dal flusso, in particolare un valore ottimale pari a 60 L/min, generando una maggior pressione positiva a fine espirio, implementa il reclutamento polmonare (Δ EELV pari a 230 ± 237 ml, p-value < 0.01) rispetto l'ossigenoterapia convenzionale, mentre flussi più bassi (45 L/min e 30 L/min) non dimostrano variabilità significativa.

Per quanto riguarda il lavoro respiratorio (WOB), fra gli outcome primari studiati, si rileva solamente un trend a favore di una riduzione dell'escursione diaframmatica (DE) ma senza un raggiungimento di significatività (p-value pari a 0.08), mentre

nessuna differenza si è rilevata nella TFdi fra HFNC e maschera Venturi. Analoghi risultati sono stati trovati da Sklar et al.³³ che ha indagato gli effetti fisiologici dell'HFNO versus NIV in pazienti con fibrosi cistica, la cui riduzione del lavoro respiratorio risulta essere compresa fra il 15% e il 25% (stimato dal minute ventilation e RR) e assenti variazioni nella TFdi. La spiegazione di quest'ultimo dato, per noi sostanzialmente uguale a Sklar et al., potrebbe derivare effettivamente dal fatto che al baseline (maschera Venturi) all'inizio del protocollo di studio i pazienti presentavano una mediana [IQR] di TFdi pari al 28 [18-41] %, suggestivo di una stabilizzazione del paziente prima dell'arruolamento.

Tuttavia, fra gli outcomes secondari indagati, una significatività importante è stata trovata nella riduzione del corrected minute ventilation (MV_{corr}), surrogato dello spazio morto anatomico e nella riduzione della frequenza respiratoria (RR), suggerendo quindi l'effettiva diminuzione del lavoro diaframmatico totale per minuto con gli alti flussi nasali. I dati ottenuti in questo studio, con una riduzione dell' MV_{corr} pari al 15% (Figura 12, Appendice 1) e della RR pari al 22% (Figura 13, Appendice 1) per HFNO versus maschera Venturi, supportano gli effetti fisiologici enunciati da Ricard et al.²⁷ di maggior wash-out dello spazio morto e clearance della CO_2 . Infatti, non sono presenti apparentemente incrementi significativi nella $PaCO_2$ (Figura 13, Appendice 1, p-value > 0.05). Questo suggerisce che il miglioramento nell'eliminazione della CO_2 , grazie alla riduzione dello spazio morto, riduce il lavoro respiratorio (WOB). Analoghi risultati sono stati trovati anche da Mauri et al.³² che riporta una riduzione dell' MV_{corr} pari al $15 \pm 18\%$ e della RR pari a circa il 10% per le HFNC versus ossigenoterapia convenzionale con maschera facciale.

Inoltre, statisticamente significativo risulta essere anche il miglioramento, pari a circa il $21 \pm 18\%$, del PaO_2/FiO_2 con le HFNC versus la maschera Venturi e della saturazione arteriosa di O_2 ($SatO_2$) (Figura 14, Appendice 1). Tale miglioramento con HFNC potrebbe rispecchiare una delle caratteristiche più importanti dell'alto flusso nasale, cioè la presenza di una FiO_2 set titolata che garantisce una FiO_2 alveolare costante e precisa e quindi una miglior ossigenazione.

Per quanto riguarda invece studi che confrontano HFNC asimmetriche versus HFNC simmetriche, ad oggi, sono noti solamente dati in vitro e uno studio clinico. In particolare, Tatkov et al.⁴² ha studiato l'interfaccia asimmetrica su un modello

artificiale di vie aeree superiori dimostrando un miglioramento del wash-out dello spazio morto ed eliminazione della CO₂. L'ipotesi è che l'inversione di flusso, data dalla differente pressione differenziale fra le cavità nasali ottenuta dai rebbi a diversa sezione, favorisca lo svuotamento unidirezionale tramite la narice meno occlusa e quindi maggior wash-out dello spazio morto anatomico. Tramite invece la narice più occlusa, dovrebbe generarsi un maggior effetto PEEP tale da aumentare il reclutamento alveolare. Analoghi risultati sono stati trovati anche da Pinkham et al.⁴⁷, il quale studiando le HFNC simmetriche, ha dimostrato che il flusso e la sezione dei rebbi (occludenti la narice o meno) influenzano in maniera significativa la clearance della CO₂ e lo spazio morto, oltre che la pressione positiva nelle vie aeree (effetto PEEP).

I nostri dati non sembrano però supportare appieno i risultati di Tatkov et al.⁴², infatti, il nostro MV_{corr}, surrogato dello spazio morto, presenta un p-value > 0.05 fra HFNC asimmetriche e simmetriche, come anche, il minute ventilation (MV). Quest'ultimo dato risulta essere difforme rispetto ciò che ha ottenuto Slobod et al.⁵², unico studio clinico ad oggi presente, che confronta HFNC asimmetriche versus HFNC simmetriche a differenti flussi in pazienti ipossiemicici, il quale riporta una variazione nel MV con HFNC asimmetriche vs simmetriche pari al -13.2 [-19.4, -4.5]% a 40 L/min (p = 0.006) e pari al -19.6 [-28.0,-7.5]% a 60 L/min (p = 0.002).

Concordanza sembra invece esserci nell'assenza dell'effetto PEEP tramite il rebbo a sezione maggiore (occludente la narice), che dovrebbe determinare un aumento del volume polmonare di fine espirio (EELV). I nostri dati, analoghi a Slobod et al.⁵², non evidenziano variazioni significative nel Δ EELI (end-expiratory lung impedance), surrogato dell'EELV (end-expiratory lung volume), e nel global inhomogeneity (GI) index, in altri termini nel reclutamento alveolare.

Per quanto riguarda il discomfort, un trend di riduzione è presente fra HFNC asimmetriche e HFNC simmetriche, senza tuttavia raggiungimento di significatività. Analoghi risultati sono stati ottenuti da Sklar et al.³³ e Slobd et al.⁵², e probabilmente, questo potrebbe rispecchiare una stabilità dei pazienti con alti comfort scores prima dell'arruolamento. Oltretutto, il tempo di studio è stato breve (60 minuti circa per interfaccia) e non si può escludere che un tempo più prolungato di utilizzo potrebbe portare a differenze significative.

Il nostro studio presenta delle limitazioni. La prima riguarda il numero esiguo di pazienti studiati (12). La seconda riguarda le immagini EIT, le quali, riportando e indagando solo una parte dei polmoni (uso della sola cintura toracica) non ha consentito la determinazione di un eventuale aumento del volume polmonare lungo l'asse verticale. Oltretutto, durante il nostro trial non è stato possibile controllare il potenziale impatto che eventuali spostamenti spontanei in pazienti non sedati e mobilizzazioni per necessità assistenziali abbiano creato artefatti; infatti, la maggior parte dei dati presenti in letteratura sono stati rilevati in setting differenti (pazienti intubati e sedati o soggetti non umani)^{14,15,16}. Tuttavia, numerosa letteratura dimostra una correlazione lineare fra le misure derivate dall'EIT di variazione dell'impedenza polmonare e la stima del V_T e minute ventilation rispetto la rilevazione mediante metodi validati di tali variabili^{15, 16, 32, 52}. La terza riguarda il potenziale impatto che l'eventuale respiro a bocca aperta possa aver alterato lo sviluppo dell'effetto PEEP con le HFNC. La quarta riguarda la stima del lavoro respiratorio mediante DUS. In particolare, la maggior parte degli studi sugli effetti fisiologici dell'HFNO stima il lavoro respiratorio mediante la curva di variazione della pressione esofagea^{31, 32, 36, 52}, da noi non rilevata, quindi inevitabilmente, la comparazione risulta essere più difficoltosa. Nonostante questo, però, la DUS risulta essere una tecnica non invasiva e di facile apprendimento dotata di alta riproducibilità tale da poter essere considerata una valida alternativa alla pressione esofagea, più invasiva^{21, 33}. Allo stesso tempo però l'ecografia è una tecnica operatore dipendente, e sebbene il protocollo impostato di studio prevedesse più rilevazioni da operatori differenti, non si può escludere un potenziale impatto. Considerando il limite di risoluzione interno degli ultrasuoni (circa 0.1mm), la possibile variazione nel contesto della TFDi può essere stato pari al 5-10%²¹.

6. CONCLUSIONI

L'alto flusso nasale (HFNO) sembra esercitare numerosi effetti fisiologici in pazienti con insufficienza respiratoria acuta ipossiémica post-estubazione (AHRF). In particolare, sia mediante cannule nasali (HFNC) asimmetriche che simmetriche, si ha una riduzione del lavoro respiratorio (WOB), una diminuzione della frequenza respiratoria (RR) e un miglioramento degli scambi gassosi, dati da una aumentata saturazione arteriosa di ossigeno (SatO₂), un miglior rapporto PaO₂/FiO₂ e un maggior effetto di wash-out dello spazio morto e clearance della CO₂, rispetto l'ossigenoterapia convenzionale. Tutto questo è quindi suggestivo di una maggior efficienza della ventilazione che potrebbe influenzare positivamente l'outcome dei pazienti con AHRF.

Inaspettatamente però, rispetto a quanto atteso, fra le HFNC asimmetriche e HFNC simmetriche non sembrano osservarsi variazioni significative negli effetti fisiologici sebbene un trend nella riduzione del discomfort sia presente.

Ulteriori studi interventistici, con maggior numerosità campionaria, sono sicuramente necessari, infatti, gli esigui dati oggi disponibili non consentono di confermare i maggiori benefici fisiologici ottenuti in vitro delle cannule asimmetriche rispetto le simmetriche.

APPENDICE 1

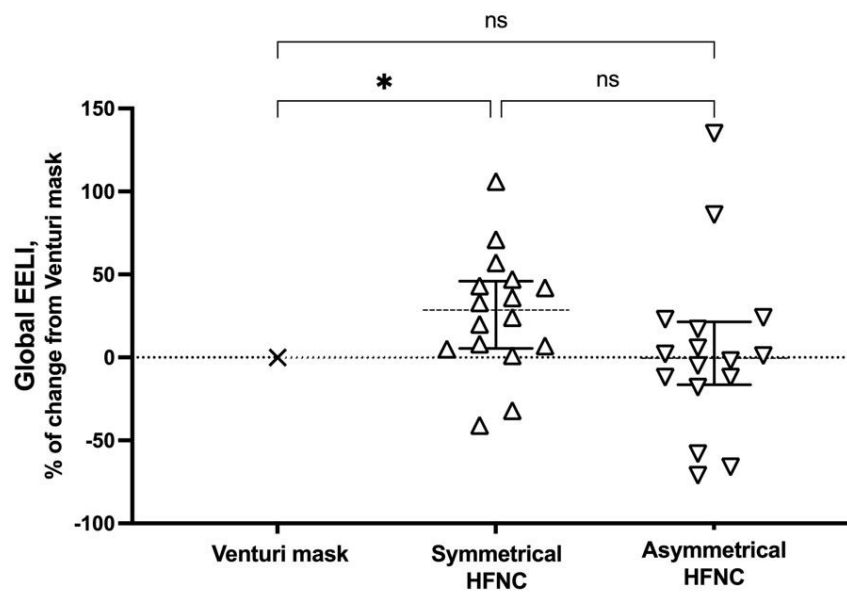


Figura 10. Impedenza polmonare di fine espirio (EELI). Variazione del global EELI significativo ($p < 0.05$) fra HFNC simmetriche versus maschera Venturi. Abbreviazioni: ns = non significativo.

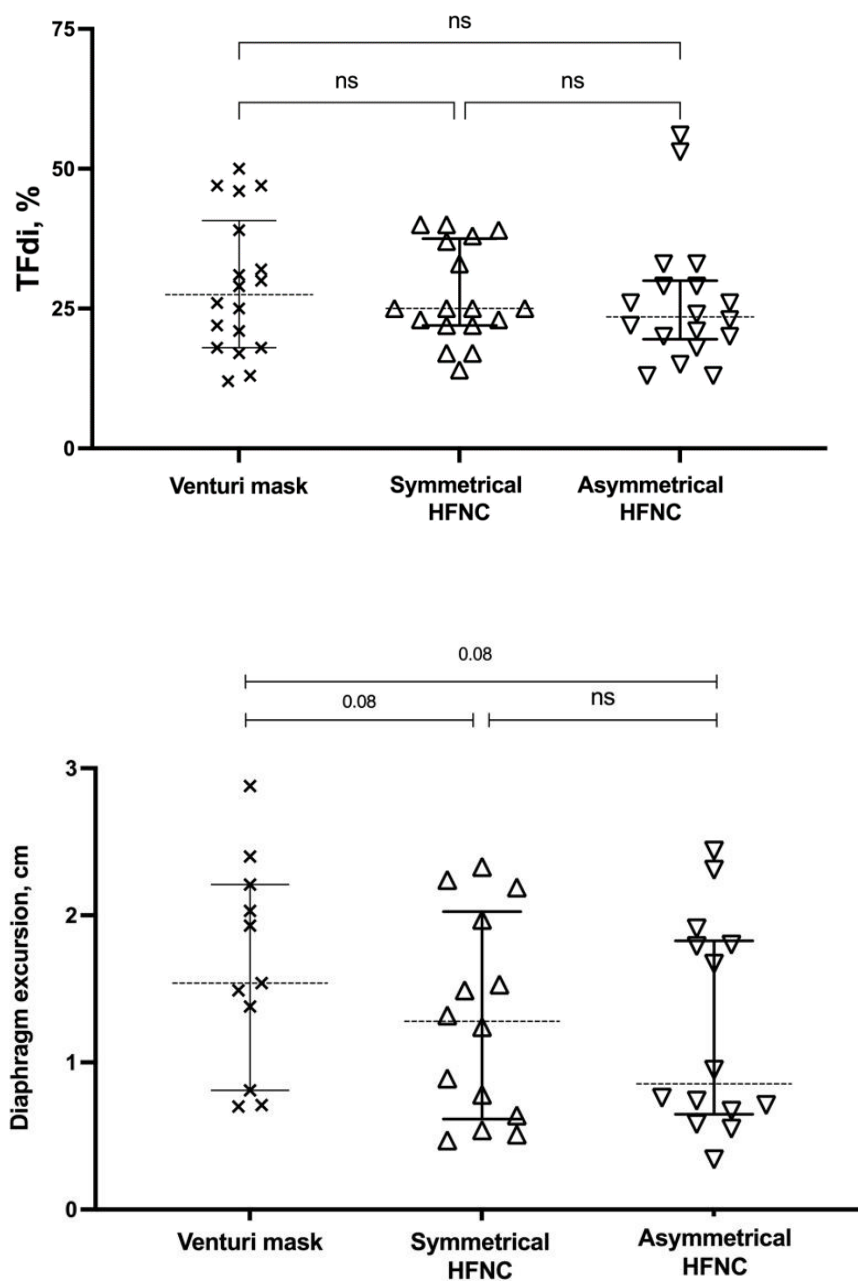


Figura 11. Frazione di ispessimento diaframmatico (TFdi) e escursione diaframmatica (DE). Trend ($p = 0.08$) a favore di una riduzione dell'escursione diaframmatica (DE) ma senza un raggiungimento di significatività delle HFNC versus machera Venturi. Abbreviazioni: ns = non significativo.

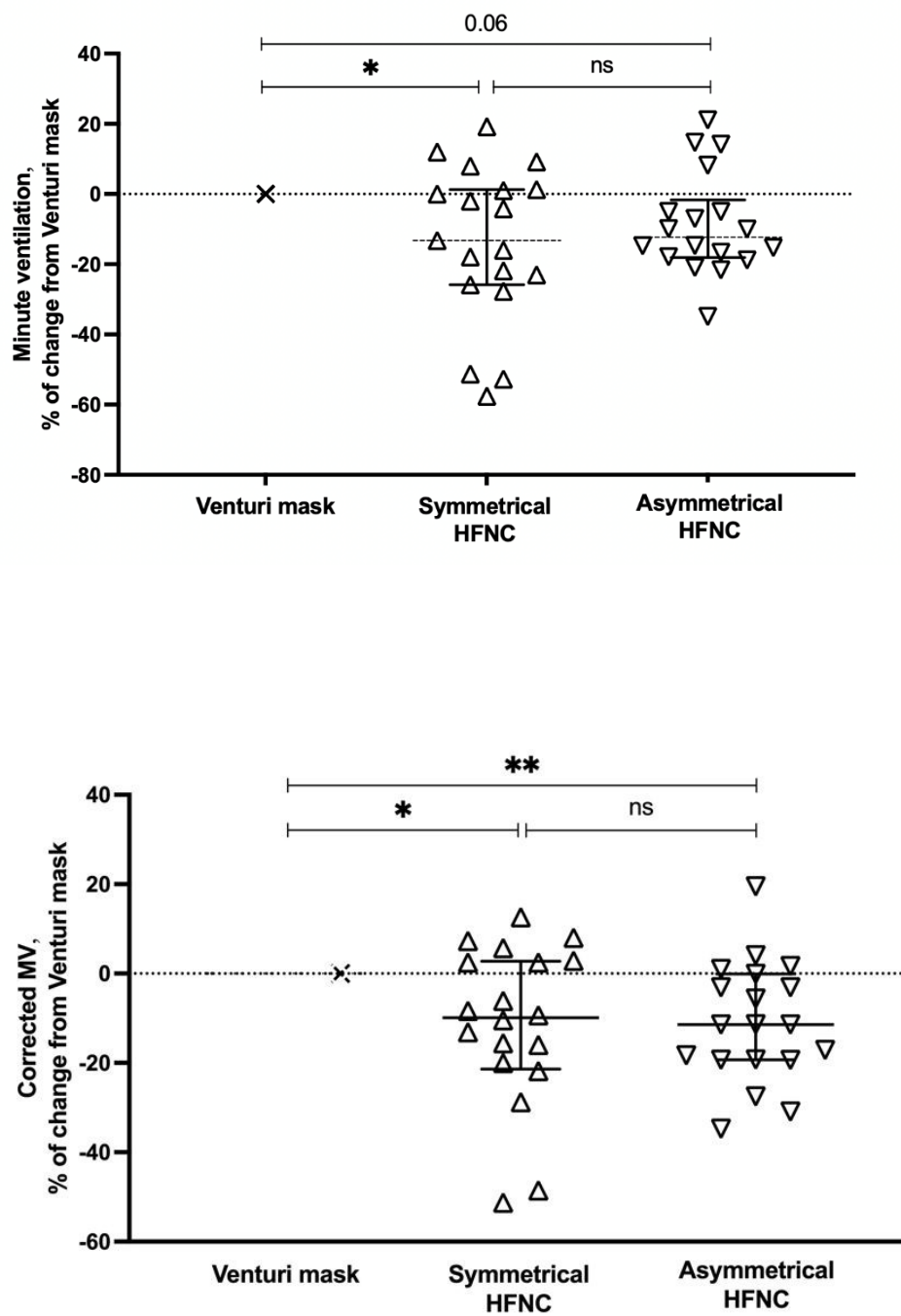


Figura 12. Minute ventilation e Corrected minute ventilation. Statisticamente significativo (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$) risulta essere la riduzione del corrected minute ventilation (surrogato spazio morto) delle HFNC versus maschera Venturi. Abbreviazioni: ns = non significativo.

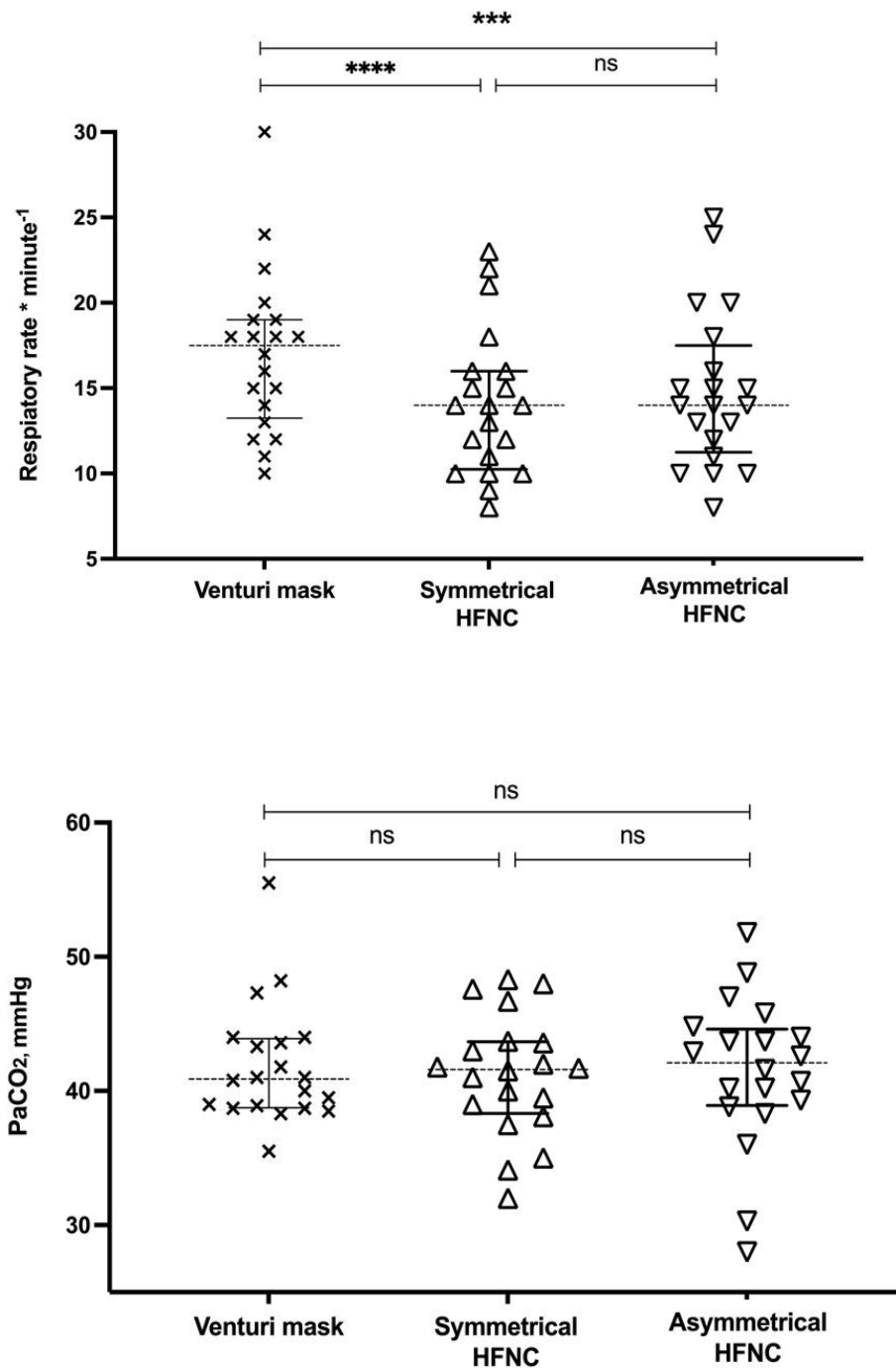


Figura 13. RR e PaCO_2 . Statisticamente significativo (***) $p < 0.001$, ****) $p < 0.0001$) risulta essere la riduzione della frequenza respiratoria (RR) a fronte di assenti variazioni nella pressione parziale arteriosa di anidride carbonica (PaCO_2) delle HFNC versus machera Venturi. Abbreviazioni: ns = non significativo.

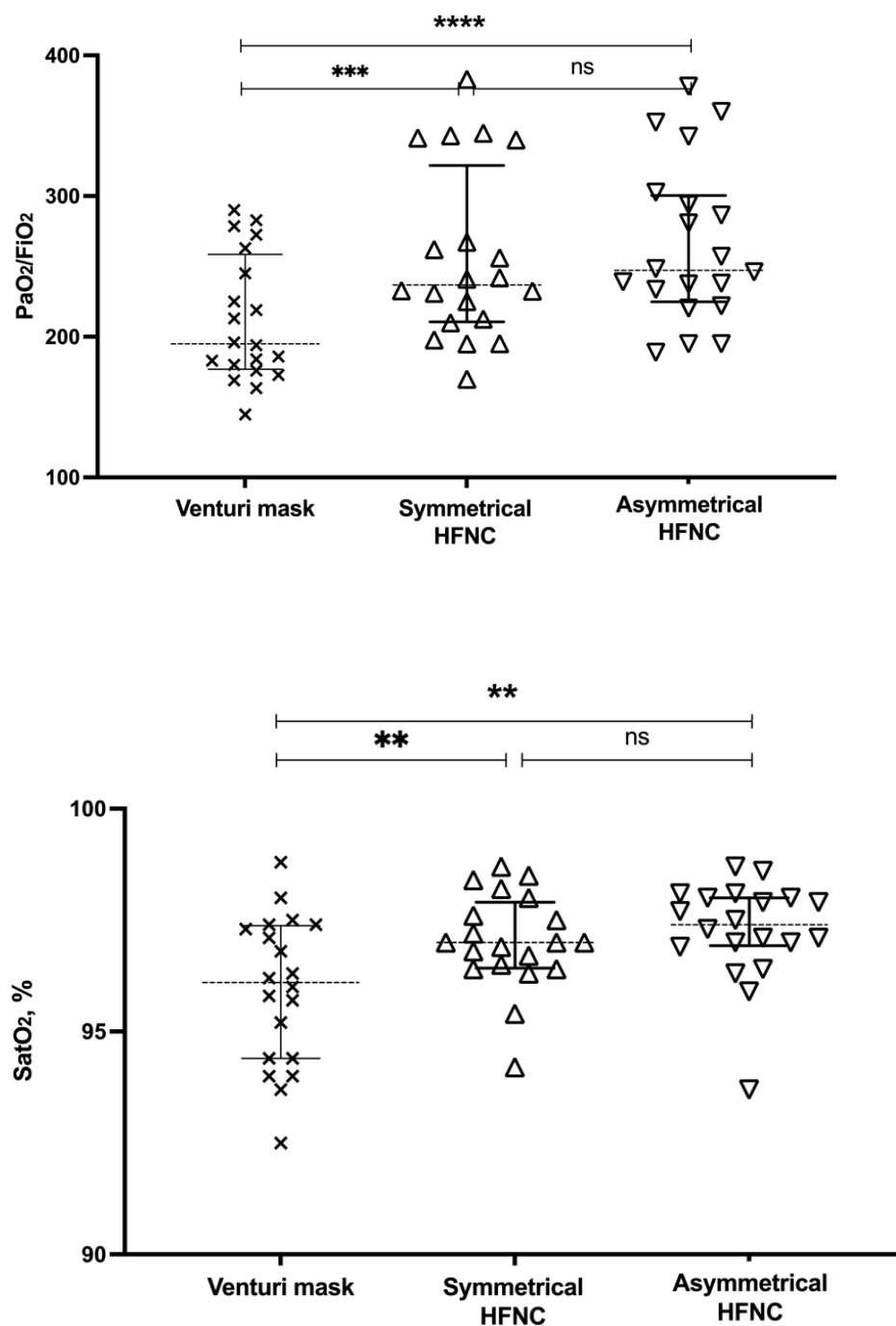


Figura 14. PaO_2/FiO_2 e $SatO_2$. Statisticamente significativo (***) $p < 0.001$, ****) $p < 0.0001$) risulta essere la riduzione del rapporto pressione parziale arteriosa di ossigeno (PaO_2) su frazione inspiratoria di ossigeno (FiO_2); e miglioramento (** $p < 0.01$) della saturazione arteriosa di ossigeno ($SatO_2$) delle HFNC versus maschera Venturi. Abbreviazioni: ns = non significativo.

BIBLIOGRAFIA

1. David P., Gurka, Robert A., Balk, Chapter 38 – Acute Respiratory Failure, Editor(s): Joseph E. Parrillo, R. Phillip Dellinger, *Critical Care Medicine* (Third Edition), Mosby, 2008, Pages 773-794, ISBN 9780323048415
2. Maggiore SM, Jaber S, Grieco DL, Mancebo J, Zakynthinos S, Demoule A, et al. High-Flow Versus VenturiMask Oxygen Therapy to Prevent Reintubation in Hypoxemic Patients after Extubation: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 dicembre 2022;206(12):1452–62.
3. McConville JF, Kress JP. Weaning Patients from the Ventilator. *N Engl J Med*. 6 dicembre 2012;367(23):2233–9.
4. Casey JD, Vaughan EM, Lloyd BD, Billas PA, Jackson KE, Hall EJ, et al. Protocolized Postextubation Respiratory Support to Prevent Reintubation: A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 agosto 2021;204(3):294–302.
5. Maggiore SM, Battilana M, Serano L, Petrini F. Ventilatory support after extubation in critically ill patients. *The Lancet Respiratory Medicine*. Dicembre 2018;6(12):948–62.
6. Thille AW, Harrois A, Schortgen F, Brun-Buisson C, Brochard L. Outcomes of extubation failure in medical intensive care unit patients*: *Critical Care Medicine*. Dicembre 2011;39(12):2612–8.
7. Schmidt GA, Girard TD, Kress JP, Morris PE, Ouellette DR, Alhazzani W, et al. Official Executive Summary of an American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline: Liberation from Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 gennaio 2017;195(1):115–9.
8. Straus C, Louis B, Isabey D, Lemaire F, Harf A, Brochard L. Contribution of the Endotracheal Tube and the Upper Airway to Breathing Workload. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 gennaio 1998;157(1):23–30.
9. Pluijms WA, Van Mook WN, Wittekamp BH, Bergmans DC. Postextubation laryngeal edema and stridor resulting in respiratory failure in critically ill adult patients: updated review. *Crit Care*. 1 dicembre 2015;19(1):295.

10. Soummer A, Perbet S, Brisson H, Arbelot C, Constantin JM, Lu Q, et al. Ultrasound assessment of lung aeration loss during a successful weaning trial predicts postextubation distress*: *Critical Care Medicine*. Luglio 2012;40(7):2064–72.
11. Harnaya Y. mimences in Cardiovascular Response to Airway Stimulation at Dizerent Sites and Blockade of the Responses by Lidocaine. 2000;93(1).
12. Goligher EC, Dres M, Fan E, Rubenfeld GD, Scales DC, Herridge MS, et al. Mechanical Ventilation–induced Diaphragm Atrophy Strongly Impacts Clinical Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 gennaio 2018;197(2):204–13.
13. Hall J.,Guyton A., *Fisiologica medica. Ventilazione polmonare*. 13^a ed., Milano: Edra; 2106. 533-5454
14. Frerichs I, Amato MBP, Van Kaam AH, Tingay DG, Zhao Z, Grychtol B, et al. Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the Translational EIT 47prile47ment 47pril group. *Thorax*. Gennaio 2017;72(1):83–93.
15. Bachmann MC, Morais C, Bugedo G, Bruhn A, Morales A, Borges JB, et al. Electrical impedance tomography in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. Dicembre 2018;22(1):263.
16. Costa ELV, Borges JB, Melo A, Suarez-Sipmann F, Toufen C, Bohm SH, et al. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive Care Med*. Giugno 2009;35(6):1132–7.
17. Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN, Matos GFJ, Tucci MR, Carames MPR, et al. Imbalances in Regional Lung Ventilation: A Validation Study on Electrical Impedance Tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 aprile 2004;169(7):791–800.
18. Hinz J, Hahn G, Neumann P, Sydow M, Mohrenweiser P, Hellige G, et al. End-expiratory lung impedance change enables bedside monitoring of end-expiratory lung volume change. *Intensive Care Med*. Gennaio 2003;29(1):37–43.

19. Grivans C, Lundin S, Stenqvist O, Lindgren S. Positive end-expiratory pressure-induced changes in end-expiratory lung volume measured by spirometry and electric impedance tomography: Estimation of changes in EELV. *Acta Anaesthesiol Scand*. Ottobre 2011;55(9):1068–77.
20. Wrigge H, Zinserling J, Muders T, Varelmann D, Günther U, Von Der Groeben C, et al. Electrical impedance tomography compared with thoracic computed tomography during a slow inflation maneuver in experimental models of lung injury*. *Critical Care Medicine*. Marzo 2008;36(3):903–9.
21. Vieira Santana P, Zumpano Cardenas L, Pereira De Albuquerque AL, Ribeiro De Carvalho CR, Caruso P. Diaphragmatic ultrasound: a review of its methodological aspects and clinical uses. *J Bras Pneumol*. 2020;46(6):e20200064–e20200064.
22. Boon AJ, Harper CJ, Ghahfarokhi LS, Strommen JA, Watson JC, Sorenson EJ. Two-dimensional ultrasound imaging of the diaphragm: quantitative values in normal subjects. *Muscle Nerve*. 2013 Jun;47(6):884-9. Doi: 10.1002/mus.23702. Epub 2013 Apr 29. PMID: 23625789.
23. Zambon M, Beccaria P, Matsuno J, Gemma M, Frati E, Colombo S, et al. Mechanical Ventilation and Diaphragmatic Atrophy in Critically Ill Patients: An Ultrasound Study. *Critical Care Medicine*. Luglio 2016;44(7):1347–52.
24. Jung B, Moury PH, Mahul M, De Jong A, Galia F, Prades A, et al. Diaphragmatic dysfunction in patients with ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure. *Intensive Care Med*. 48prile 2016;42(5):853–61.
25. DiNino E, Gartman EJ, Sethi JM, McCool FD. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. *Thorax*. Maggio 2014;69(5):431–5.
26. Perkins GD, Mistry D, Lall R, Gao-Smith F, Snelson C, Hart N, et al. Protocolised non-invasive compared with invasive weaning from mechanical ventilation for adults in intensive care: the Breathe RCT. *Health Technol Assess*. Settembre 2019;23(48):1–114.
27. Ricard JD, Roca O, Lemiale V, Corley A, Braunlich J, Jones P, et al. Use of nasal high flow oxygen during acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. Dicembre 2020;46(12):2238–47.

28. Vourc'h M, Asfar P, Volteau C, Bachoumas K, Clavieras N, Egreteau PY, et al. High-flow nasal cannula oxygen during endotracheal intubation in hypoxemic patients: a randomized controlled clinical trial. *Intensive Care Med.* Settembre 2015;41(9):1538–48.
29. Miguel-Montanes R, Hajage D, Messika J, Bertrand F, Gaudry S, Rafat C, et al. Use of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy to Prevent Desaturation During Tracheal Intubation of Intensive Care Patients With Mild-to-Moderate Hypoxemia*: *Critical Care Medicine.* Marzo 2015;43(3):574–83.
30. Hernández G, Vaquero C, González P, Subira C, Frutos-Vivar F, Rialp G, et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Conventional Oxygen Therapy on Reintubation in Low-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 5 aprile 2016;315(13):1354.
31. Mauri T, Alban L, Turrini C, Cambiaghi B, Carlesso E, Taccone P, et al. Optimum support by high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure: effects of increasing flow rates. *Intensive Care Med.* Ottobre 2017;43(10):1453–63.
32. Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, Bellani G, et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 maggio 2017;195(9):1207–15.
33. Sklar MC, Dres M, Rittayamai N, West B, Grieco DL, Telias I, et al. High-flow nasal oxygen versus noninvasive ventilation in adult patients with cystic fibrosis: a randomized crossover physiological study. *Ann Intensive Care.* Dicembre 2018;8(1):85.
34. Maggiore SM, Idone FA, Vaschetto R, Festa R, Cataldo A, Antonicelli F, et al. Nasal High-Flow versus Venturi Mask Oxygen Therapy after Extubation. Effects on Oxygenation, Comfort, and Clinical Outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 agosto 2014;190(3):282–8.
35. Parke RL, McGuinness SP. Pressures Delivered By Nasal High Flow Oxygen During All Phases of the Respiratory Cycle. *Respir Care.* Ottobre 2013;58(10):1621–4.
36. Vieira F, Bezerra FS, Coudroy R, Schreiber A, Telias I, Dubo S, et al. High-flow nasal cannula compared with continuous positive airway pressure: a bench and physiological study. *Journal of Applied Physiology.* 1 giugno 2022;132(6):1580–90.

37. Cammarota G, Vaschetto R, Turucz E, Dellapiazza F, Colombo D, Blando C, et al. Influence of lung collapse distribution on the physiologic response to recruitment maneuvers during noninvasive continuous positive airway pressure. *Intensive Care Med.* Luglio 2011;37(7):1095–102.
38. Grieco DL, Maggiore SM, Roca O, Spinelli E, Patel BK, Thille AW, et al. Non-invasive ventilatory support and high-flow nasal oxygen as first-line treatment of acute hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Intensive Care Med.* Agosto 2021;47(8):851–66.
39. Nava S, Navalesi P, Gregoretti C. Interfaces and Humidification for Noninvasive Mechanical Ventilation. *Respiratory care.* 2009;54(1).
40. Patroniti N, Foti G, Manfio A, Coppo A, Bellani G, Pesenti A. Head helmet versus face mask for non-invasive continuous positive airway pressure: a physiological study. *Intensive Care Medicine.* 1 ottobre 2003;29(10):1680–7.
41. Taccone P, Hess D, Caironi P, Bigatello LM. Continuous positive airway pressure delivered with a “helmet”: Effects on carbon dioxide rebreathing*. *Critical Care Medicine.* Ottobre 2004;32(10):2090–6.
42. Tatkov S, Rees M, Gulley A, Van Den Heuvel LGT, Nilius G. Asymmetrical nasal high flow ventilation improves clearance of CO₂ from the anatomical dead space and increases positive airway pressure. *Journal of Applied Physiology.* 1 febbraio 2023;134(2):365–77.
43. Chauhan Z, Deonarain U, Esteves AR, Asif H, Hernandez F, Ferrer G. Recognizing barotrauma as an unexpected complication of high flow nasal cannula. *Chest.* Ottobre 2019;156(4):A1875–6.
44. Piastra M, Morena TC, Antonelli M, Conti G. Uncommon barotrauma while on high-flow nasal cannula. *Intensive Care Med.* Dicembre 2018;44(12):2288–9.
45. Mauri T, Spinelli E, Mariani M, Guzzardella A, Del Prete C, Carlesso E, et al. Nasal High Flow Delivered within the Helmet: A New Noninvasive Respiratory Support. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 gennaio 2019;199(1):115–7.

46. Garofalo E, Bruni A, Pelaia C, Cammarota G, Murabito P, Biamonte E, et al. Evaluation of a New Interface Combining High-Flow Nasal Cannula and CPAP. *Respir Care*. Ottobre 2019;64(10):1231–9.
47. Pinkham MI, Domanski U, Franke KJ, Hartmann J, Schroeder M, Williams T, et al. Effect of respiratory rate and size of cannula on pressure and dead-space clearance during nasal high flow in patients with COPD and acute respiratory failure. *Journal of Applied Physiology*. 1 febbraio 2022;132(2):553–63.
48. Pinkham M, Tatkov S. Effect of flow and cannula size on generated pressure during nasal high flow. *Crit Care*. Dicembre 2020;24(1):248.
49. Soto-Ruiz KM, Peacock WF, Varon J. The men and history behind the venturi mask. *Resuscitation*. Marzo 2011;82(3):244–6.
50. Pennisi MA, Bello G, Congedo MT, Montini L, Nachira D, Ferretti GM, et al. Early nasal high-flow versus Venturi mask oxygen therapy after lung resection: a randomized trial. *Crit Care*. Dicembre 2019;23(1):68.
51. Chanques G, Riboulet F, Molinari N, Carr J, Jung B, Prades A, et al. Comparison of three high flow oxygen therapy delivery devices: a clinical physiological cross-over study. *Minerva anesthesiologica*. 2013;79(12).
52. Slobod D, Spinelli E, Crotti S, Lissoni A, Galazzi A, Grasselli G, et al. Effects of an asymmetrical high flow nasal cannula interface in hypoxemic patients. *Crit Care*. 18 aprile 2023;27(1):145.
53. Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *European Respiratory Journal*. 1 maggio 2007;29(5):1033–56.
54. Mauri T, Galazzi A, Binda F, Masciopinto L, Corcione N, Carlesso E, et al. Impact of flow and temperature on patient comfort during respiratory support by high-flow nasal cannula. *Crit Care*. Dicembre 2018;22(1):120.
55. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JWW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring Sedation Status Over Time in ICU Patients: Reliability and Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*. 11 giugno 2003;289(22):2983.

56. Wysham NG, Miriovsky BJ, Currow DC, Herndon JE, Samsa GP, Wilcock A, et al. Practical Dyspnea Assessment: Relationship Between the 0–10 Numerical Rating Scale and the Four-Level Categorical Verbal Descriptor Scale of Dyspnea Intensity. *Journal of Pain and Symptom Management*. Ottobre 2015;50(4):480–7.

57. Granholm A, Møller MH, Krag M, Perner A, Hjortrup PB. Predictive Performance of the Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II and the Initial Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score in Acutely Ill Intensive Care Patients: Post-Hoc Analyses of the SUP-ICU Inception Cohort Study. *Dowdy DW*, 22 dicembre 2016;11(12):e0168948.

58. Mauri T, Spinelli E, Scotti E, Colussi G, Basile MC, Crotti S, et al. Potential for Lung Recruitment and Ventilation-Perfusion Mismatch in Patients With the Acute Respiratory Distress Syndrome From Coronavirus Disease 2019*. *Critical Care Medicine*. 52prile 2020;48(8):1129–34.

59. Fusina F, Albani F, Bertelli M, Cavallo E, Crisci S, Caserta R, et al. Corrected Minute Ventilation Is Associated With Mortality in ARDS Caused by COVID-19. *Respir Care*. 52prile 2021;66(4):619–25.