

Ventilazione Artificiale nella Fibrosi Polmonare Idiopatica riacutizzata (AE-IPF): ventilazione non-invasiva o alti flussi di Ossigeno?

C. Mollica

Introduzione

La Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) è una malattia polmonare progressiva, su base infiammatoria, caratterizzata da una risposta scarsamente efficace alla terapia, e da una prognosi infausta, con una sopravvivenza dopo la diagnosi variabile dai due ai cinque anni, ed un tasso di sopravvivenza a cinque anni del 30-50%¹.

Sebbene nella maggior parte dei pazienti la IPF si presenti con un decorso gradualmente progressivo, si è visto che ogni anno il 10-20% circa di pazienti IPF va incontro ad un peggioramento acuto della dispnea non riconducibile ad una causa nota, in presenza di nuove alterazioni radiologiche alla tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRTC) del polmone (addensamenti bilaterali a tipo "ground glass"/consolidazioni) su un aspetto ("pattern") di *Usual Interstitial Pneumonia* (UIP)².

Descritta inizialmente nel 1993 da Kondoh et al.³ quale distinta entità nosografica, la Fibrosi Polmonare Idiopatica riacutizzata (AE-IPF) nel 2007 è stata proposta come "*an unexplained new or worsening shortness of breath within the past 30 days, along with new lung infiltrates and exclusion of any reversible and recognizable etiology causing lung injury*"⁴.

Una diagnosi d'esclusione, dunque, che si avvale in primis della HRTC del polmone, associata al lavaggio bronco-alveolare (BAL), quando non all'ecocardiogramma, al peptide natriuretico atriale e al Dimer test². Secondo tale definizione viene distinta in "*idiopatica*", allorché non possa esserne identificata alcuna causa cosiddetta "*estrinseca*" (quali, tra le più

comuni, l'insufficienza cardiaca, le infezioni, la biopsia o la trombo-embolia polmonare), ovvero secondaria ("*triggered*") alle più diverse cause, quali a es. il fumo di sigaretta (con il rischio di enfisema) ed il reflusso gastro-esofageo². Tuttavia per le difficoltà a definirne l'etiologia, come dimostrato da numerosi studi che ne descrivevano l'aspetto e la prognosi comuni (quando non sovrapponibili) ad altri fattori causa di peggioramento dei sintomi, ed in assenza di specifici fattori precipitanti, è stato enfatizzato il ruolo diagnostico della clinica, accoppiata all'aspetto di "*danno alveolare diffuso*" (DAD) presente alla HRTC⁵.

Aspetti istologici

L'aspetto distintivo della AE-IPF è il DAD su un pattern istologico di malattia interstiziale a pattern UIP¹⁻⁵. La perdita dell'unità alveolare con ammassamento degli alveoli e conseguente alterazione della fisiologica distensibilità del parenchima polmonare nella Fibrosi Polmonare fu evidenziata già da Gibson e Pride fin dal 1977⁶.

Tale pattern istologico si osserva di solito anche nei pazienti con "*Acute Respiratory Distress Syndrome*" (ARDS)⁷. DAD ha 2 fasi: una fase essudativa iniziale (acuta) seguita da una fase proliferativa dei fibroblasti, che evolve in fibrosi. Il danno iniziale è a carico della matrice extracellulare (ECM) con conseguente distruzione dell'architettura polmonare a livello dei setti inter-alveolari, per fenomeni infiammatori dovuti ad accumulo di neutrofili (oltre che di monociti ed eosinofili) e di macrofagi alveolari, questi ultimi verosimilmente conseguenti a ripetuti micro-traumi ("*microinjuries*") delle cellule

epiteliali di I tipo (Pneumociti I). L'infiammazione cronica e l'ipossia costituiscono forti stimoli alla neoangiogenesi⁸.

Infatti processi riparativi ("anarchici") conseguenti al coinvolgimento delle cellule epiteliali di II tipo (Pneumociti II) (apoptosi ed attivazione dei fibroblasti con differenziazione in mio-fibroblasti) conducono a distruzione della normale architettura del polmone con rimodellamento della stessa ed evoluzione in fibrosi⁹.

Nella patogenesi della IPF svolge un ruolo determinante anche l'opsonizzazione microbica del surfactante alveolare prodotto dai Pneumociti II, cui consegue aumento della tensione superficiale; il che favorisce il fenomeno di collasso alveolare¹⁰.

Fenomeno peraltro riscontrato dalle alterazioni quali-quantitative della frazione fosfolipidica nel liquido di lavaggio broncoalveolare¹¹.

La fisiologica omeostasi polmonare è assicurata dal ruolo di protezione contro i suddetti fenomeni di fibrogenesi svolto dal Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) sulla membrana capillare alveolare¹².

Si ricorda qui peraltro come il VEGF sia indiretto responsabile dell'ipossia da "mismatch" ventil/perfusorio (VA/Q) conseguente alla perdita del riflesso di vaso-costrizione ipossica¹³ dovuto verosimilmente, quest'ultimo, al danno del Pneumocita II¹⁴.

La lesione della membrana alveolo-capillare è considerata peraltro parte integrante della patogenesi della ARDS, della Polmonite da Ipersensibilità ("alveolite allergica estrinseca") e della Sclerosi sistemica, sebbene attraverso meccanismi patogenetici per alcuni versi differenti. Inoltre è riconosciuto il ruolo protettivo del VEGF nei confronti dell'integrità dell'endotelio polmonare, attraverso un meccanismo non-cellulo-mediato¹⁵.

Proprietà meccaniche del polmone fibrotico

La relazione esistente tra pressione di insufflazione e volume polmonare è rappresentata dalla curva pressione/volume (o curva della compliance). Questa curva ci dice quale pressione è necessaria ad ottenere un dato volume polmonare, ed è misura del lavoro della respirazione ("work of breathing": WoB)¹⁶.

Nella Fig. 1 è rappresentata la curva della compliance polmonare ("lung compliance": C_L) e della gabbia toracica ("chest-wall compliance": C_{CW}) rispettivamente, in inspirazione (I) ed espirazione (E). Modificazioni della meccanica respiratoria si verificano precocemente nella storia naturale del paziente con IPF, essendo strettamente correlate all'insorgenza e all'evoluzione della fibrosi¹⁷.

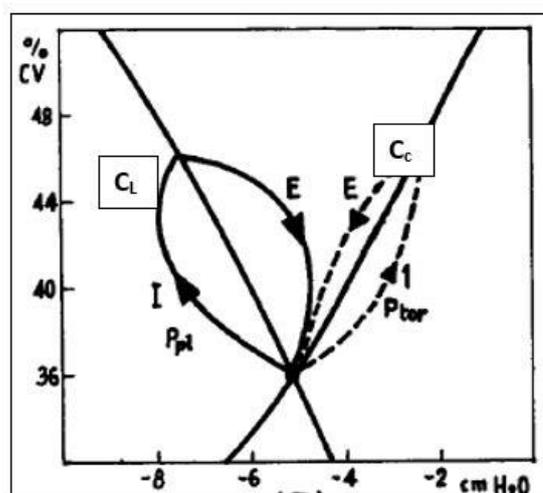


Fig. 1. Curve P/V del polmone e della parete toracica durante l'intero ciclo respiratorio. Da: Terzano C, Mollica C. *Meccanica Respiratoria*, In: Terzano C. *Malattie dell'apparato respiratorio*, Springer Verlag Italia 2006: 65 (col permesso di riproduzione) [spiegazione nel testo].

Nella fibrosi polmonare, la capacità polmonare totale (CPT) diminuisce per l'aumento della forza di retrazione elastica ("lung elastic recoil") del parenchima^(a). Anche la capacità funzionale residua (CFR) è determinata dalle opposte forze di retrazione del polmone e della gabbia toracica. Ad es., la C_L , misurata in 31 pazienti con IPF aventi in

media una Capacità Vitale (CV) di $79 \pm 17\%$ del predetto, risultava fortemente ridotta ($44 \pm 6\%$ pred: v.n. $285 \pm 105 \text{ mL} \cdot \text{cmH}_2\text{O}^{-1}$), correlandosi strettamente alla CV e CPT, ma non alla D_{LCO}^{18} .

Correlazione peraltro descritta da Nava e Rubini (*Thorax 1999*) in 7 pazienti con "end stage" IPF che necessitavano di ventilazione meccanica (VM), presentando una C_L dinamica (misurata cioè sull'intero ciclo respiratorio) di appena $19 \pm 2.4 \text{ mL} \cdot \text{cmH}_2\text{O}^{-1}$ ¹⁹.

L'effetto dell'aumento della forza di retrazione polmonare (determinata dalla trasformazione delle fibre elastiche in fibre connettive, non distensibili), con conseguente riduzione della compliance polmonare, si traduce nello spostamento a destra della curva pressione-volume (Fig. 2). Ne consegue che il WoB è molto aumentato. Va considerato altresì il modello ventilatorio del paziente fibrotico che respira a bassi volumi ed alte frequenze a causa delle proprietà meccaniche. L'incremento della frequenza respiratoria comporta altresì un incremento della pressione di ritorno elastico, dal momento che, all'aumentare della frequenza, la stessa quantità di aria si distribuisce in un volume polmonare più piccolo; il che comporta un incremento del WoB , sia di tipo elastico²⁰ (per vincere l'"elastic recoil"), sia di tipo flusso-resistivo a carico delle vie aeree²¹. (b).

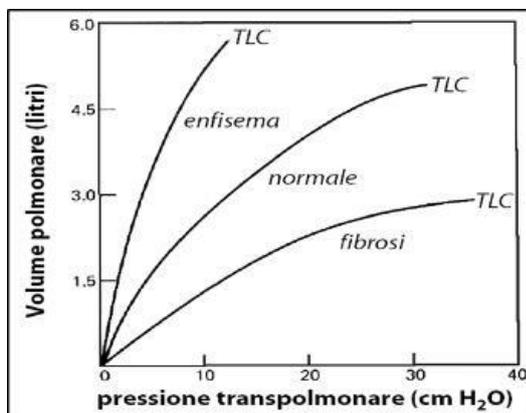


Fig. 2. Curva di compliance polmonare statica nel polmone fibrotico (a destra), confrontata con quelle del polmone enfisematoso (spostata a

sinistra), e del polmone normale. Da Terzano C, Mollica C. *Meccanica Respiratoria*, In. Terzano C. *Malattie dell'apparato respiratorio*. Springer Verlach Italia, 2006: 58 (col permesso di riprodurre) [spiegazione nel testo].

Nella Fig. 3 è rappresentato il WoB globale (del polmone e della gabbia toracica) durante inspirazione. Non viene evidenziato il WoB in espirazione poiché essendo questo assicurato dal "elastic recoil" (rispettivamente del polmone e della gabbia toracica) è pertanto di entità trascurabile²².

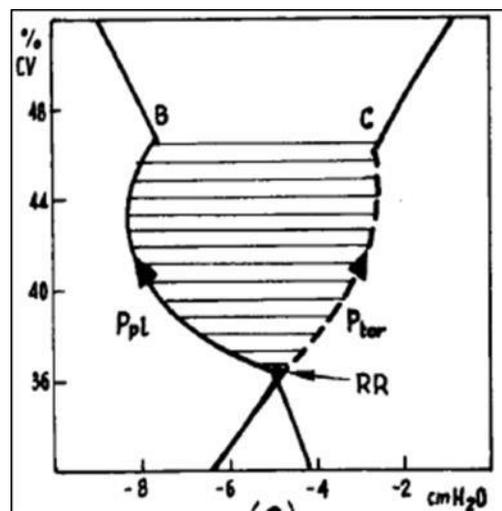


Fig. 3. Lavoro respiratorio (WoB) globale - elastico e resistivo - (area compresa dalle linee orizzontali) durante inspirazione (I), distinto in WoB della gabbia toracica (dal punto di riposo respiratorio (RR) al punto B), e del polmone (dal RR a C). Da Terzano C, Mollica C. *Meccanica Respiratoria*, In. Terzano C. *Malattie dell'apparato respiratorio*. Springer Verlach Italia, 2006: 66 (col permesso di riprodurre) [spiegazione nel testo].

Ventilazione Meccanica nel trattamento del paziente con AE- IPF

L'insufficienza respiratoria terminale è la prima causa di morte nell'IPF²³.

Nella AE-IPF l'insufficienza respiratoria acuta (ARF) (causa principale di ricovero ospedaliero), rende necessario intraprendere la VM per ridurre il WoB , oltre che per correggere i gas ematici.

La posizione che al riguardo assumeva nel 2011 la ATS/ERS/JRS/ALAT, secondo la quale

l'impiego della VM nei pazienti IPF era sconsigliato, se non in casi particolari e solo per pazienti in attesa di trapianto (testualmente: "... *mechanical ventilation should not be used in the majority of patients with IPF, but may be a reasonable choice in a minority.* "... Moreover"*Noninvasive positive pressure ventilation may be appropriate in some patients. In rare circumstances, mechanical ventilation may be appropriate as a bridge to lung transplantation.*"), si fondava su due assunti: la prognosi infausta e la coesistenza della destrutturazione dell'architettura parenchimale e delle cause di ARF; aspetti entrambi irreversibili e progressivi¹. Inoltre, la disomogeneità dell'architettura polmonare ("*patchy lesions*"), simile per molti aspetti a quella dell'ARDS, nonché la necessità di impiegare alti flussi ventilatori al fine di massimizzare il reclutamento alveolare, elevano di molto il rischio di baro/volutrauma. Ciò poiché i flussi erogati vanno inevitabilmente ad insufflare le poche aree polmonari ancora aperte agli scambi, con la conseguenza di un'iper-inflazione delle stesse, come si ha notoriamente nel polmone con ARDS. Nel polmone fibrotico, peraltro, la distribuzione irregolare delle lesioni, fa sì che la C_L non sia omogenea su tutto il polmone, ma sia maggiormente ridotta nelle regioni declivi, dove l'insufflazione di gas in corso di VM non arriverà, se non in misura molto ridotta (meccanismo del "*pendelluft*" alveolare)^(c) (Fig. 4, 5) come dimostrato su animali da esperimento a mezzo aerosols marcati con il Radio-Tecnezio99²⁴. Nell'ARDS, peraltro, il polmone non è rigido, ma essendo la sua funzione sostenuta da poche aree reclutabili, può essere assimilato ad un polmone "piccolo" ("*baby lung*")²⁵, e per certi aspetti ascrivibile al disordine dell'architettura polmonare propria della polmonite da Covid-19²⁶.

Infatti, differentemente da quanto si verifica per il polmone con IPF, recenti studi effettuati su polmoni colpiti da ARDS hanno

dimostrato che la compliance non è una funzione inversa della quota di tessuto non aerato; viceversa si correla direttamente alle aree polmonari ben aerate. Pertanto la compliance misura solo le aree polmonari che ricevono gas. Ne consegue che il polmone nell'ARDS non è rigido, ma essendo la sua funzione sostenuta da poche aree reclutabili, può essere assimilato ad un polmone "piccolo" ("*baby lung*")²⁵.

Il che non implica necessariamente che le aree che partecipano agli scambi siano sane, ma solo che siano coinvolte nella ventilazione, purché non sia presente una fibrosi o un deficit del surfactante. Ne è conseguito che la modificazione della distribuzione dei gas nel passaggio dalla posizione supina a quella prona ha portato a sviluppare il concetto di "*baby lung* funzionale"²⁶.

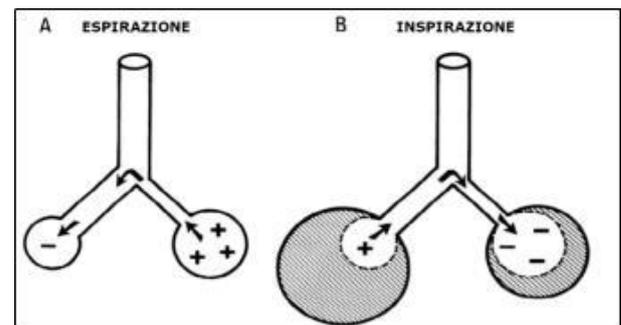


Fig. 4. Movimento dell'aria tra due unità alveolari (contigue) a diverse costanti di tempo durante la ventilazione ciclica (*pendelluft*). In presenza di alte frequenze respiratorie, la resistenza di diversa entità vigente nelle due unità ne regola il tempo di svuotamento (A) e di inflazione (B) come segue: A: l'unità lenta si svuota nell'unità veloce alla fine della espirazione; B: alla fine dell'inspirazione, l'unità lenta attirerà l'aria dall'unità veloce. I segni + e - indicano la pressione vigente in A e B all'interno delle due unità alveolari. L'ombreggiatura indica il cambio di volume. Da: Aiello F. L'utilizzo della ventilazione intrapolmonare percussiva in paziente con encefalomielite acuta disseminata: case report. In: Tesi di Laurea in Organizzazione Sanitaria. Bologna: ALMA MATER, 2020, Fig.7; pag.15 (col permesso di riprodurre) [spiegazione nel testo].

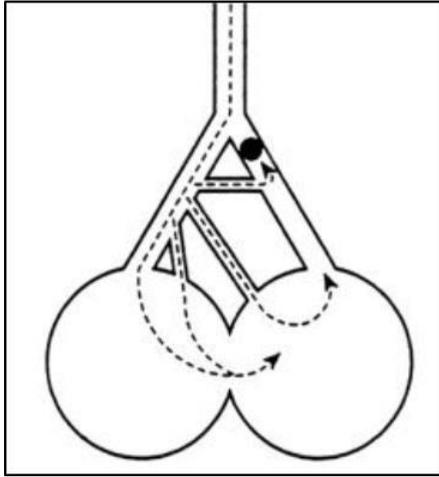


Fig. 5. Ventilazione collaterale. Passaggio di aria attraverso i poro-canali di Khon tra due unità alveolari contigue. Da: Aiello F. L'utilizzo della ventilazione intrapolmonare percussiva in paziente con encefalomielite acuta disseminata: case report. In: Tesi di Laurea in Organizzazione Sanitaria. Bologna: ALMA MATER, 2020, Fig.9; pag.16 (col permesso di riprodurre) [spiegazione nel testo].

Quanto al diverso andamento della curva di C_L nel polmone con IPF rispetto a quello con ARDS, occorre considerare che nel primo (IPF) l'assai consistente componente fibrotica (che determina lo "stress" alveolare, ove venga sottoposta a una forza traente sul parenchima) si traduce in un aspetto rettilineo senza punti di

flessione, come invece si verifica nell'ARDS, ove la presenza di aree polmonari ancora distensibili (e quindi reclutabili alla ventilazione) genera i 2 punti di flessione: inferiore ("low inflection point": LIP) e superiore ("upper inflection point": UIP). Nella Fig. 6 il sistema di fibre elastiche e connettive nel polmone normale, nell'enfisema e nell'ARDS/Fibrosi che ne caratterizzano la curva P/V (compliance): in evidenza il cosiddetto "punto di flesso" (inferiore) sulla linea della compliance²⁷. La distorsione dell'architettura polmonare o "strain" (quale si ottiene dal rapporto tra volume corrente ("Tidal Volume": TV) e CFR e lo "stress" (rappresentato dalla pressione transpolmonare) agiscono entrambi come ("stress raiser") a livello dell'interfaccia tra unità polmonari aperte e chiuse²⁸. Tali forze, applicate alla ECM cui sono ancorate sia le cellule epiteliali che le endoteliali, a causa della distorsione che determinano sulle stesse, inducono la liberazione di citochine infiammatorie, così segnando il passaggio dal volu/baro-trauma al bio-trauma^{29, 30}. Quanto esposto costituisce il meccanismo patogenetico del danno polmonare da ventilazione meccanica ("ventilator induced lung injury": V.I.L.I.)^{31, 32}.

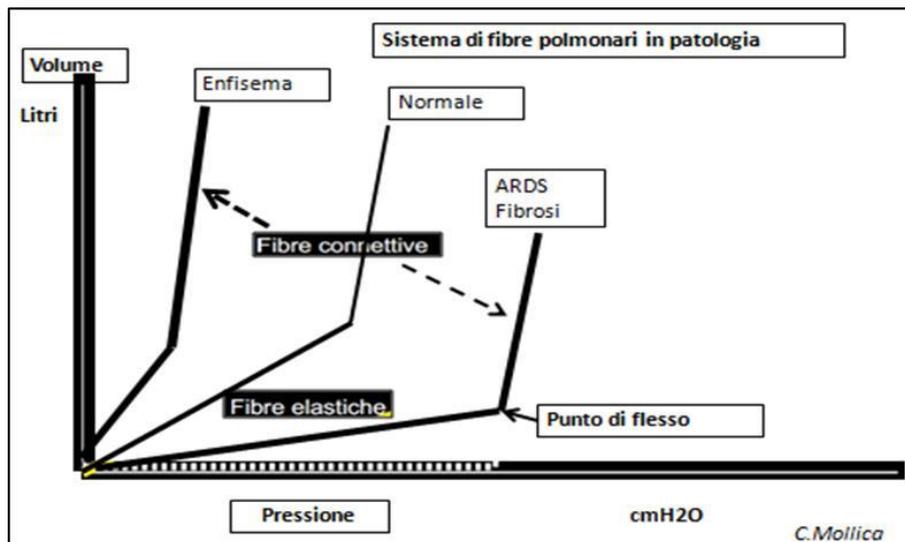


Fig. 6. Fibre elastiche e connettive nel polmone normale, nell'enfisema e nell'ARDS/Fibrosi (spiegazioni nel testo) Da Valenza F. La curva P-V: cosa ci suggerisce. In: Corso: L'A.B.C. della Ventilazione Artificiale. V Sessione: Il modello ventilatorio in funzione della meccanica respiratoria. 13/12/2013 Scuola Medica Ospedaliera Eventi Residenziali, Roma 4 ottobre - 14 Dicembre 2013 [diapositiva modificata] (col permesso di riprodurre) [spiegazione nel testo].

La VM invasiva (iMV)

Il suggerimento dell'ATS/ERS/JRS/ALAT di non ventilare in caso di IPF veniva peraltro confermato dall'esito sfavorevole ("ventilatory failure") della VM attuata prevalentemente per via invasiva (iMV: "invasive mechanical ventilation") previa intubazione oro-tracheale, se effettuata con alti TV [12 ml/kg di peso corporeo "predetto": (PBW)] e PEEP fino a 15 cmH₂O³³⁻³⁶.

Pur se la AE-IPF è una condizione, clinicamente e dal punto di vista istopatologico, simile all'ARDS³⁷, tuttavia, a causa della ridotta percentuale di aree polmonari reclutabili, a differenza dall'ARDS, nei pazienti con AE-IPF sottoposti ad iMV, una "open lung strategy", con alti livelli di Pressione Positiva di Fine Espirazione (PEEP) (>10 cm H₂O), può peggiorare il VILI; il che lo si deve ad un danno da iper-distensione polmonare conseguente agli alti livelli di Pressione di Plateau che si vengono ad instaurare, oltre che alla riduzione della compliance del sistema respiratorio (polmonare e della gabbia toracica)³⁵.

Infatti l'impiego di valori più bassi di TV [7 - 9 ml/kg di PBW)], con un limite di pressione inspiratoria (Pi) di 40 mmHg e con un livello di PEEP impostato secondo un test per raggiungere la miglior ossigenazione (in media dai 5 ai 15 cmH₂O), ha dato risultati scoraggianti, sia a causa dell'insorgenza di polmonite associata a ventilatore (VAP: "ventilator associated pneumonia"), sia per il volutrauma³⁴.

Per quanto attiene poi alla VAP, pur non essendo ad essa sicuramente imputabile il riscontro (pre-intubazione) di una positività del BAL per agenti notoriamente definiti come patogeni (quali ad es. lo *Pseudomonas aeruginosa*) - nei pazienti cronici e spesso immunodepressi anche una flora definita saprofita (ad es. *Enterobacter cloacae*) può essere causa di gravi infezioni - essa dovrebbe essere sempre sospettata dal persistere dell'ipossiemia e dalla graduale ritenzione di CO₂ per alterazioni della meccanica

respiratoria¹⁹, fino alla comparsa di quadri eclatanti di shock settico e conseguente insufficienza multiorgano. Si sottolinea al riguardo il rischio di insorgenza di ARF secondaria a tale procedura diagnostica³⁸. Pertanto, allorché nelle fasi "end stage lung" della IPF sia necessario applicare la iMV, è consigliabile l'impiego di bassi valori di TV e di PEEP ("lung resting strategy"), indipendentemente dal modello ventilatorio (se a Volume o a Pressione) prescelto³⁹. La PEEP non dovrebbe superare i 4-6 cmH₂O, preferendo altresì una ventilazione a Pressione (piuttosto che a Volume) Controllata (PCV), specie ove il paziente sia in attesa di trapianto di polmone³⁹.

La VM Non-Invasiva (NIV)

Nonostante una non più recente Survey effettuata su 354 paz. con "de novo ARF" - di cui peraltro solo 5 affetti da IPF - (reclutati da 7 Centri in Europa e negli USA), abbia fatto registrare oltre il 90% di "NIV failure"⁴⁰, tale metodica sembra essere ormai di impiego routinario nei pazienti con AE-IPF^{41, 42}. NIV è solitamente effettuata per migliorare gli scambi gassosi, aumentando l'ossigenazione, qualora il pur elevato flusso di O₂ non sia sufficiente e per ridurre l'ipercapnia correggendo l'acidosi respiratoria, come peraltro avviene nelle fasi avanzate di AE-IPF; inoltre è impiegata a fini palliativi per ridurre la dispnea, da sola e in associazione agli oppioidi^{43, 44}.

L'interfaccia in NIV

La scelta dell'interfaccia è condizionata dalle condizioni di maggiore o minore criticità del paziente (stato del sensorio, in particolare), dal "setting" della struttura in cui si opera (UTI/UTIR, corsia pneumologica, domicilio) e dalla presumibile durata del trattamento di ventilazione meccanica. L'impiego delle maschere facciali (FM) è limitato al trattamento della fase acuta dell'IR, sia essa ipercapnica o ipossiêmica, in ambiente rianimatorio o di terapia intensiva respiratoria⁴⁰⁻⁴⁵.

In pazienti con IR ipossiémica, l'impiego della CPAP erogata a mezzo FM con un sistema a flusso continuo, non connesso al ventilatore, ma in mono-tubo, può causare ritenzione di gas carbonico dovuto alla rirespirazione dell'espriato. Tale inconveniente può essere risolto con l'impiego di una FM a doppio tubo, uno per il flusso inspiratorio, l'altro per quello espiratorio, cui sia connessa una valvola PEEP, utilizzabile peraltro anche in ventilazione a pressione di supporto (PSV)⁴⁶⁻⁴⁸.

Altra interfaccia per erogare la NIV è rappresentata dal Casco ("helmet"). Il casco, chiamato anche scafandro, è un cappuccio trasparente con collare morbido alla base e due cinghie che si posizionano sotto le ascelle, permettendo al dispositivo di rimanere attaccato alle spalle e creare la dovuta aderenza al paziente. Da un tubo entra la miscela gassosa arricchita in ossigeno ad alto flusso, dall'altro esce l'espriato. Si tratta di un sistema a Pressione Positiva Continua delle vie Aeree (C-PAP) che permette di reclutare aree polmonari chiuse agli scambi gassosi (Fig. 7 e Foto 1). L'introduzione del casco o elmetto ("helmet") si è dimostrata anch'essa efficace nel trattamento dell'IRA ipossiémica in corso di

AE-IPF, specie qualora si preveda un trattamento protratto nel tempo. Per quanto attiene a quest'ultimo aspetto, occorre considerare che l'elmetto permette al paziente di bere, alimentarsi tramite sonda, ed una seppure ridotta vita di relazione. È inoltre possibile accedere alle vie aeree a scopi diagnostico-terapeutici (lavaggio bronco-alveolare)⁴⁹.

Al fine di evitare ri-respirazione di aria espirata, con conseguente incremento di gas carbonico (e della PaCO₂), si ribadisce la raccomandazione d'impiego di CPAP in casco connesso ad un sistema di erogazione di aria arricchita in O₂ ad alti flussi (non meno di 60L/m), possibilmente non al ventilatore.

Il confronto tra le due interfacce farebbe preferire la FM nelle prime ore di trattamento, utilizzando un modello di VM a "pressione di supporto" (PSV), quando all'ipossiémia che caratterizza l'IR del paziente con AE-IPF si aggiunga l'ipercapnia (fase "end stage lung"); riservando invece l'elmetto in caso di utilizzo di una VM a CPAP. Quest'ultimo, tuttavia, sarebbe meno efficace della FM nel ridurre lo sforzo inspiratorio del paziente, peggiorandone peraltro l'interazione col ventilatore⁵⁰.

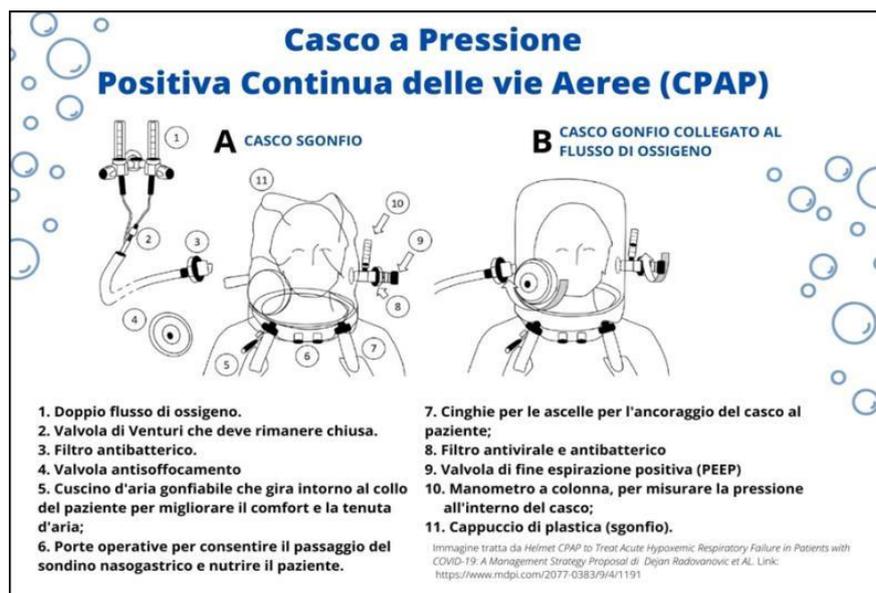


Fig. 7. Modello corrente di Casco a Pressione positiva Continua delle vie Aeree. Da: Radovanovic D, et al. *Helmet CPAP to treat Acute Hypoxemic Respiratory Failure in patients with COVID-19: a management strategy proposal. J Clin Med* 2020; 9: 1191. doi: 10.3390/jcm9041191. [modificato] (col permesso di riprodurre) [spiegazione nel testo].



Foto 1. Esempio di “casco” dei primi anni 2000; si noti l’elevato spazio morto, causa di asincronismo respiratorio. Valvola PEEP non prevista. Le frecce indicano la direzione del flusso in entrata ed in uscita dal casco. [documentazione personale].

Per quanto attiene invece agli effetti collaterali della NIV col casco si segnala, oltre all’impossibilità di ottenere valori misurati “reali” di TV espirato – il ventilatore misura *anche* lo spazio morto del casco – la necessità di impiegare valori elevati di PEEP per mantenere disteso il casco ed un sibilo continuo alla lunga molto fastidioso per il paziente, legato all’impiego delle alte pressioni in esso vigenti (Foto 1).

Un nuovo sistema Venturi costituito da un generatore di flusso ed un regolatore elettronico della FiO₂ e del flusso di gas, posizionato in linea sul circuito, permetterebbe tuttavia di ridurre notevolmente il sibilo all’interno del casco⁵¹.

Patologie malformative/lesioni traumatiche del volto o malattie croniche delle alte vie aeree controindicano peraltro l’impiego di metodiche di ventilazione non-invasiva⁵².

Tra le complicanze più frequenti si segnala l’eccessiva distensione gastrointestinale e le ulcere alla cute del volto conseguenti all’impiego protratto della FM. La necessità di un controllo delle vie aeree (in

presenza di uno stato di coma o in caso di abbondanti secrezioni bronchiali), o di effettuare la VM per più di 20 ore/die, obbliga all’impiego di V.M. “invasiva”, così pure situazioni d’instabilità emodinamica⁵². Un discorso a parte meriterebbe, allorché si sia instaurata una fase “*end stage lung*”, l’utilizzo di metodiche di VM di tipo invasivo permanente, quale la VM per via tracheostomica; essa andrebbe valutata con grande attenzione caso per caso. Infatti, la prognosi sfavorevole di questi pazienti, le innegabili limitazioni della qualità di vita connesse alla suddetta metodica, coniugate con le probabili infezioni delle vie aeree (VAP) ad essa conseguenti, inducono a difficili (e sofferte) scelte di gestione del paziente, che aprono il campo dell’etica in medicina, argomento, questo, che esula dalla presente trattazione.

Terapia ad alti flussi di Ossigeno (HFOT/HFNC)

HFOT tramite cannula nasale (HFNC) può essere una valida alternativa di trattamento del paziente con IR ipossiémica non-iper-capnica che non sia in grado di raggiungere un adeguato livello di SaO₂ con bassi flussi di O₂. HFNC è un nuovo sistema in

grado di erogare fino al 100% di ossigeno riscaldato (a 37°) ed umidificato (100 RM, 44 mgH₂O/L), ad un flusso massimo di 60 L·min⁻¹ di miscela gassosa via cannula nasale. HFNC si è rivelato utile nella pratica clinica routinaria di trattamento della AE-IPF, poiché meno invasiva e più confortevole⁵³.

Numerosi vantaggi rispetto alla convenzionale ossigeno-terapia ed un sempre maggiore disponibilità di dati, anche se derivanti da studi clinici non-controllati, si stanno ottenendo circa la effettuabilità, l'efficacia e la tolleranza della HFNC nell'IRA ipossiémica⁵⁴.

L'HFNO è meglio tollerata della NIV, permettendo ai pazienti di alimentarsi e di comunicare e può essere un trattamento palliativo nei pazienti non suscettibili di iMV, o quale trattamento "ponte" in pazienti con AE-IPF in attesa di trapianto; quando non in fase di distacco dalla NIV per qualche ora⁵⁴. Inoltre, in pazienti affetti da IRA ipossiémica, HFNO si è dimostrata efficace in fase di post-estubazione nel ridurre il rischio di reintubazione sia in pazienti ad alto^{55, 56}, che a basso rischio⁵⁷, oltre che nel post-operatorio in cardiocirurgia⁵⁸.

Numerosi "trial" hanno dimostrato di recente un miglior impatto clinico nei pazienti con ARF⁵⁴, ma non nell'outcome a 28 gg in pazienti con IRA da Covid-19 rispetto alla NIV, ove peraltro l'impiego di una maschera chirurgica sopra la HFNC eviterebbe la dispersione nell'ambiente delle goccioline ("droplets") infette⁵⁹.

Analoghe risultanze sono emerse da uno studio italiano comparativo tra Helmet e HFNC⁶⁰.

Un documento internazionale di esperti ne ha sottolineato gli effetti sia fisiologici che clinici nel trattamento dei pazienti affetti da IR ipossiémica⁵⁴.

Per quanto attiene agli effetti fisiologici, la HFNO/HFNC permette il wash-out dello

spazio morto⁶¹, in tal modo favorendo l'eliminazione di CO₂; incrementa, come detto, la FiO₂ (e quindi la PaO₂), e la pressione nelle vie aeree (PAW): il che determina l'aumento del volume polmonare di fine espirazione ("End Expiratory Lung Volume": EELV) e il reclutamento alveolare. In particolare HFNO/HFNC aumenta la compliance dinamica polmonare e riduce le resistenze espiratorie, riducendo in tal modo il WOB⁶².

Effetti questi che aumentano con l'incremento del flusso, passando cioè dai 20 ai 60 L·min⁻¹; peraltro una riduzione degli sforzi ("swings") inspiratori del paziente, valutata tramite la riduzione della pressione esofagea, si manifesta in presenza di un flusso di 60L/m con consensuale riduzione del TV (a parità di FR). Il che comporta la riduzione del WOB^{63, 64}.

Inoltre, l'umidificazione favorirebbe la clearance muco-ciliare⁶⁵. Dal momento che il fallimento di un trattamento con HFNC potrebbe dilazionare l'intubazione e peggiorare l'"outcome" (in termini di sopravvivenza), è stato ideato l'indice ROX (termine che definisce il rapporto SpO₂/FiO₂ sulla FR [(SpO₂/FiO₂) / FR]. Tale indice, se maggiore di 4.88 sembra avere un buon potere predittivo di successo di trattamento⁶⁶⁻⁶⁹. Ad indicare infine quanto HFNO/HFNC sia considerata metodica altamente efficace, se erogata ad un flusso di almeno 30 L/m in pazienti in fase iniziale di ARDS ("early ARDS") con PaO₂/FiO₂ uguale o inferiore a 315, basti considerare che, alla luce dei risultati così ottenuti, è stata proposta una modifica alla definizione di Berlino dell'ARDS^{70, 71}.

Monitoraggio del paziente ipossiémico in trattamento con NIV

Il monitoraggio è fondamentale perché nella IPF, così come nell'ARDS e nella polmonite da Covid-19, i pazienti inizialmente stabili possono peggiorare improvvisamente a causa dell'ipossiémia, manifestando dispnea, tachipnea e cianosi da desaturazione arteriosa

di O₂. Occorrerà pertanto monitorare in continuo: SpO₂, FiO₂, FR, frequenza cardiaca ed il sensorio.

Sarà inoltre necessario effettuare controlli emogasanalitici, sia all'ingresso in UTI/UTIR che ogni qual volta siano stati modificati i parametri di ventilazione. Per questo motivo è necessaria la presenza di personale medico e infermieristico addestrato, in grado di interpretare i dati rilevati dal monitoraggio. Il mancato incremento della PaO₂ (e consensualmente del rapporto PaO₂/FiO₂) e /o l'assenza di un effettivo decremento della PaCO₂ (con tendenza alla normalizzazione del pH) dopo la prima ora di trattamento costituiscono segnali di "*ventilatory failure*" ed impongono di passare a forme di ventilazione invasiva, tramite intubazione oro-tracheale.

Conclusioni

In una Survey internazionale è risultato che i pazienti affetti da AE-IPF vengono trattati con NIV in una % del 74% e con HFNC/HFO nell'81%⁷². Si sottolinea peraltro che la HFNC/HFO non sostituisce il trattamento convenzionale (iMV) né la NIV in pazienti che versano in situazioni critiche. La recente applicazione nella polmonite da Covid-19 delle metodiche di ventilazione non invasiva, sia a mezzo casco che con ossigeno ad alto flusso, sembra essere una conferma della validità di un approccio non invasivo nel trattamento dei pazienti affetti da Insufficienza Respiratoria ipossiémica⁷³. Al pari della SARS e della MERS, i quadri clinico-radiologici più gravi di polmonite da Covid - per l'entità delle lesioni anatomiche di cui sono responsabili, allorché ci si trovi di fronte ad un quadro di DAD - possono essere assimilabili alle forme "atipiche" di ARDS, anche in considerazione del fatto che questi pazienti sembrano rispettare i parametri di Berlino nella definizione dell'ARDS⁷⁰. Tuttavia, le profonde differenze fisiopatologiche - specie in termini di meccanica respiratoria (compliance polmonare e shunt destro-

sinistro) esistenti tra ARDS e polmonite da Covid - non permetterebbero l'impiego di un'analoga gestione ventilatoria. Per non dire della ossigenazione extra-corporea che, in quanto metodica ad altissima tecnologia, potendo essere applicata unicamente in Centri all'uopo attrezzati, esige un'attenta valutazione del rapporto costo/benefico per singolo paziente esaminato. La trattazione della quale, al pari del trapianto polmonare nei pazienti con AE-IPF, esula dalla presente trattazione.

Note nel testo

- a) L'elasticità del sistema polmoni-gabbia toracica è determinata misurando il cambiamento di volume a seguito di una modificazione della pressione applicata. Ad ogni dato volume polmonare, la pressione elastica di ritorno di tutto l'apparato respiratorio è la differenza tra la pressione negli alveoli e la pressione alla superficie corporea, purché i muscoli respiratori siano completamente rilassati.
- b) Il lavoro flusso-resistivo inspiratorio è speso al fine di vincere le resistenze al flusso aereo rappresentate prevalentemente dalle alte vie aeree. Il lavoro flusso resistivo espiratorio - in condizioni fisiologiche - è vinto dall'energia elastica accumulata nel parenchima polmonare in fase inspiratoria) e pertanto risulta di entità trascurabile.
- c) Pendelluft alveolare: fenomeno caratterizzato dal trasferimento di gas alveolare da regioni polmonari a diverse costanti di tempo, quale risultato della variazione delle resistenze e della morfologia degli alveoli che è causa di un riempimento e svuotamento più rapido di alcune regioni rispetto ad altre. Pertanto alla fine di un'espiazione rapida, le unità veloci con una costante di tempo più piccola sono pronte a riempirsi quando le unità lente si stanno ancora svuotando. Viceversa, alla fine di una rapida inspirazione, l'aria scorre dalle unità veloci, che stanno cominciando a svuotarsi, verso le unità lente che si stanno ancora riempiendo. Tenendo presente che il trasferimento di gas tra alveoli contigui è assicurato dai porocanali di Kohn, si consideri che tale meccanismo sta alla base di alcuni tipi di VM, quale ad es. la ventilazione percussiva ad alta frequenza (Fig. 4 e 5).

BIBLIOGRAFIA

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Resp Crit Car Med*; 2011; 183: 788-824.
2. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 265-75.
3. Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993; 103: 1808-12.
4. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636-43.
5. Richeldi L. Time for Prevention of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Exacerbation. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12 Suppl 2: S181-5.
6. Gibson GJ and Pride NB. Pulmonary mechanics in fibrosing alveolitis the effects of lung shrinkage. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 637-47.
7. Matthay, MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 18.
8. Wagner EJ, Sánchez J, McClintock JY, et al. Inflammation and ischemia-induced lung angiogenesis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 294: 351-7.
9. de Castro Brás LE, Frangogiannis NG. Extracellular matrix-derived peptides in tissue remodeling and fibrosis *Matrix Bio* 2020; 91-92: 176-187.
10. Burkhardt A. Alveolitis and collapse in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 513-24.
11. Allegra L, Bossi R, Braga P. Influence of surfactant on mucociliary transport. *Eur J Resp Dis* 1985; 142: 67-71.
12. Barratt S, Flower VA, Pauling JD, et al. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) and Fibrotic Lung Disease *Int J Mol Sci* 2018; 19: 1269.
13. Von Euler US, Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure of the cat. *Acta Physiol Scand* 1946; 12: 301-20.
14. Nicolls MR, Voelkel NF Hypoxia and the lung: beyond hypoxic vasoconstriction. *Antioxid Redox Signal* 2007; 9: 741-3.
15. Murray LA, Habel DM, Hohmann M, et al. Antifibrotic role of vascular endothelial growth factor in pulmonary fibrosis. *JCI Insight* 2017; 2: e92192.
16. Bellemare F, Grassino A. Effects of pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* 1982; 53: 1190-5.
17. Plantier L, Cazes A, Dinh-Xuan A-T, et al. Physiology of the lung in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 170062.
18. Fulmer JD, Roberts WC, von Gal ER, et al. Morphologic-physiologic correlates of the severity of fibrosis and degree of cellularity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1979; 63: 665-76.
19. Nava S, Rubini F. Lung and chest wall mechanics in ventilated patients with end stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1999; 54: 390-5.
20. Pistelli R. Meccanica della respirazione In: Fiorani CM, et al. *Trattato di Pneumologia*. Roma: Verduci Editore, Roma: 63-9.
21. West JR & Alexander JK. Studies on respiratory mechanics and the work of breathing in pulmonary fibrosis. *Am J Med* 1959; 27: 529-44.
22. Terzano C, Mollica C. *Meccanica Respiratoria*, In. Terzano C. *Malattie dell'apparato respiratorio*. Springer Verlag Italia, 2006: 51-86.
23. Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA, King TE. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am J Med* 1990; 88: 396-404.
24. Kanazawa M, Suzuki Y, Ishizaka A, et al. Assessment of pulmonary aerosol deposition and epithelial permeability in 99mTc-DTPA inhalation scintigram. *Nihon Kyōbu Shikkan Gakkai Zasshi* 1993; 31: 593-600.
25. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med* 2005; 31: 776-84.
26. Gattinoni L, Meissner K, Marini JJ. The baby lung and the COVID-19 era. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1438-40.
27. Valenza F. La curva P-V: cosa ci suggerisce. In: Corso: L'A.B.C della Ventilazione artificiale. V Sessione: Il modello ventilatorio in funzione della meccanica respiratoria. 13/12/2013 Scuola Medica Ospedaliera Eventi

Residenziali, Roma 4 ottobre - 14 Dicembre 2013 (lezione).

28. Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, et al. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 181: 578-86.
29. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, et al. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997; 99: 944-52.
30. Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from barotrauma to biotrauma. *Respir Care* 2005; 50: 646-59.
31. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 294-323.
32. Kolobow T. Volutrauma, barotrauma, and ventilator-induced lung injury: lessons learned from the animal research laboratory. *Crit Care Med* 2004; 32: 1961-2.
33. Stern JB, Mal H, Groussard O, et al. Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 2001; 120: 213-9.
34. Fumeaux T, Rothmeier C, Jolliet P. Outcome of mechanical ventilation for acute respiratory failure in patients with pulmonary fibrosis. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1868-74.
35. Fernández-Pérez ER, Yilmaz M, Jenad H, et al. Ventilator settings and outcome of respiratory failure in chronic interstitial lung disease. *Chest*. 2008; 133: 1113-9.
36. Molina-Molina M, Badia JR, Marin-Arguedas A, et al. Outcomes and clinical characteristics of patients with pulmonary fibrosis and respiratory failure admitted to an intensive care unit: a study of 20 cases. *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 63-7.
37. Barnes KC. Genetic determinants and ethnic disparities in sepsis-associated acute lung injury. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 195-201.
38. Hiwatari N, Shimura S, Takishima T, et al. Bronchoalveolar lavage as a possible cause of acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J Exp Med* 1994; 174: 379-86.
39. Marchioni A, Tonelli R, Rossi G, et al. Ventilatory support and mechanical properties of the fibrotic lung acting as a "squishy ball". *Ann Intensive Care* 2020; 10: 13-22.
40. Antonelli M, Conti G, Moro ML, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med*. 2001; 27: 1718-28.
41. Faverio P, De Giacomo F, Sardella L, et al. Management of acute respiratory failure in interstitial lung diseases: overview and clinical insights. *BMC Pulm Med* 2018; 18: 70.
42. Aliberti S, Messinesi G, Gamberini S, et al. Non-invasive mechanical ventilation in patients with diffuse interstitial lung diseases. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 194.
43. Rajala K, Lehto JT, Saarinen M, et al. End-of-life care of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Palliat Care* 2016; 15: 85.
44. Nava S, Ferrer M, Esquinas A, et al. Palliative use of non-invasive ventilation in end-of-life patients with solid tumours: a randomised feasibility trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 219-27.
45. Nava S, Ambrosino N, Clini E, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 721-8.
46. Brusasco C, Corradi F, De Ferrari A, et al. CPAP devices for emergency prehospital use: a bench study. *Respir Care* 2015; 60: 1777-85.
47. Gregoretti C, Pisani L, Cortegiani A, et al. Noninvasive ventilation in critically ill patients. *Crit Care Clin* 2015; 31: 435-57.
48. Signori D, Bellani G, Calcinati S, et al. Effect of Face Mask design and bias flow on rebreathing during Noninvasive Ventilation. *Respiratory Care* 2019; 64: 793-800.
49. Antonelli M, Pennisi MA, Pelosi P, et al. Noninvasive positive pressure ventilation using a helmet in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a feasibility study. *Anesthesiology* 2004; 100: 16-24.
50. Navales P, Costa R, Ceriana P, et al. Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients: helmet versus facial mask. *Intensive Care Med* 2007; 3: 74-81.
51. Lucchini A, Bambi S, Gurini S, et al. Noise level and comfort in healthy subjects undergoing High-Flow Helmet Continuous Positive Airway

- Pressure. *Dimens Crit Care Nurs* 2020; 39: 194-202.
52. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, et al. (members of the task force). Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017; 50: 1602426.
 53. Renda T, Corrado A, Iskandar G, et al. High-flow nasal oxygen therapy in intensive care and anaesthesia. *Br J Anaesth* 2018; 120: 18-27.
 54. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, et FLORALI Study Group; REVA Network Collaborators. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure *N Engl J Med* 2015; 372: 2185-96.
 55. Maggiore SM, Idone FA, Vaschetto R, 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* 2014; 190: 282-8.
 56. Hernández G, Vaquero C, González P, et al. Effect of postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Conventional Oxygen Therapy on reintubation in low-risk patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 1354-61.
 57. Ricard JD, Roca O, Lemiale V, et al. Use of nasal high flow oxygen during acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2020; 46: 2238-47.
 58. Stéphan F, Barrucand B, Petit P, et BiPOP Study Group. High-Flow Nasal Oxygen vs Noninvasive Positive Airway Pressure in Hypoxemic Patients After Cardiothoracic Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 313: 2331-9.
 59. Scott L, Strasser W, Whittle JS, et al. Reducing aerosol dispersion by High Flow Therapy in COVID-19: high resolution computational fluid dynamics simulations of particle behavior during High Velocity Nasal Insufflation with a simple surgical mask. *J Am Coll Emerg Physicians Open* 2020; 1: 57891.
 60. Grieco DL, Menga LS, Raggi V, et al. Physiological comparison of high-flow nasal cannula and helmet noninvasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 303-12.
 61. Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, Shaffer TH. Research in high flow therapy: mechanisms of action. *Respir Med* 2009; 103: 1400-5.
 62. Mauri T, Turrini C, Eronia N, et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1207-15.
 63. Delorme M, Bouchard Pa, Simon M, et al. Effects of high-flow nasal cannula on the work of breathing in patients recovering from Acute Respiratory Failure. *Crit Care Med* 2017; 45: 1981-8.
 64. Vargas F, Saint-Leger M, Boyer A, et al. Physiologic effects of High-Flow Nasal Cannula Oxygen in critical care subjects. *Respir Care* 2015; 60: 1369-76.
 65. Spoletini G, Alotaibi M, Blasi F, et al. Heated humidified high-flow nasal oxygen in adults: Mechanisms of action and clinical implications. *Chest* 2015; 148: 253-61.
 66. Roca O, Caralt B, Messika J, et al. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high-flow therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1368-76.
 67. Hill NS, Ruthazer R. Predicting Outcomes of High-Flow Nasal Cannula for Acute Respiratory Distress Syndrome. An Index that ROX. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1300-2.
 68. Karim HMR, Esquinas AM. Success or failure of high-flow nasal oxygen therapy: the ROX index is good, but a modified ROX index may be better. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 116-7.
 69. Vianello A, Arcaro G, Molena B, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat acute respiratory failure in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis* 2019; 13: 175.
 70. Matthay MA, Thompson BT, Ware LB. The Berlin definition of acute respiratory distress syndrome: should patients receiving high-flow nasal oxygen be included? *Lancet Respir Med* 2021; 9: 933-6.
 71. Radovanovic D, Rizzi M, Pini S, et al. Helmet CPAP to treat Acute Hypoxemic Respiratory Failure in patients with COVID-19: a management strategy proposal. *J Clin Med* 2020; 9: 1191.
 72. Kreuter M, Polke M, Walsh SLF, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: international survey and call for harmonisation. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901760.
 73. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, et COVID-ICU Gemelli Study Group. Effect of helmet noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen on days free of respiratory support in

patients with Covid-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure: the HENIVOT randomized clinical trial. JAMA 2021; 325: 1731-43.

Prof. Corrado Mollica, già Dirigente Pneumologo A.O. San Camillo-Forlanini, Servizio Terapia Intensiva Respiratoria, Roma; già Professore incaricato "Sapienza" Università di Roma.

Per la corrispondenza: c.mollica@libero.it