

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

DOCUMENTO INTERSOCIETARIO AAITO/AIPO/SIMRI ASMA GRAVE: DALL'INFANZIA ALL'ETÀ ADULTA

L'epidemiologia dell'asma grave
e l'utilità di un registro

Fenotipi ed endotipi di asma grave nell'età adulta

Inquadramento diagnostico e diagnosi differenziale
nel bambino con asma grave

I fattori di rischio nell'asma grave

I biomarker nell'asma grave

Asma grave e ACOS: differenze e similitudini

Near fatal asthma: prevenzione e trattamento

Terapia dell'asma grave in età pediatrica e nuove
prospettive

Terapia dell'asma grave in età adulta e nuove
prospettive

Il bambino con asma grave diventa adulto: il problema
della Transizione



INDICE

Prefazione

Venerino Poletti Giorgio Piacentini Antonino Musarra,
Stefano Gasparini Renato Cutrera, Maria Beatrice Bilò

3

L'epidemiologia dell'asma grave e l'utilità di un registro

Franca Rusconi, Emanuela di Palmo, Renato Cutrera,
Antonio Di Marco, Gennaro D'Amato, Megon Bresciani

4

Fenotipi ed endotipi di asma grave nell'età adulta

Adriano Vaghi, Fausto De Michele

15

Inquadramento diagnostico e diagnosi differenziale nel bambino con asma grave

Valeria Caldarelli, Giorgio Piacentini

31

I fattori di rischio nell'asma grave

Roberto Battista Polillo, Megon Bresciani, Gennaro D'Amato

39

I biomarker nell'asma grave

Mark Gjemarkaj

44

Asma grave e ACOS: differenze e similitudini

Adriano Vaghi, Andrea Rossi, Gennaro D'Amato

52

Near fatal asthma: prevenzione e trattamento

Gennaro D'Amato, Raffaele Scala, Adriano Vaghi,
Maria D'Amato

70

Terapia dell'asma grave in età pediatrica e nuove prospettive

Francesca Santamaria, Silvia Montella

88

Terapia dell'asma grave in età adulta e nuove prospettive

Leonardo Antonicelli, Claudio Micheletto, Stefano
Gasparini

101

Il bambino con asma grave diventa adulto: il problema della Transizione

Renato Cutrera, Nicola Ullmann, Federica Porcaro,
Valentina Negro, Antonio Di Marco

108

Pneumologia Pediatria

Volume 18, n. 69 - marzo 2018

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)
Nicola Ullmann (Roma)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)
Filippo Bernardi (Bologna)
Alfredo Boccaccino (Misurina)
Attilio L. Boner (Verona)
Mario Canciani (Udine)
Carlo Capristo (Napoli)
Fabio Cardinale (Bari)
Salvatore Cazzato (Bologna)
Renato Cutrera (Roma)
Fernando M. de Benedictis (Ancona)
Fulvio Esposito (Napoli)
Mario La Rosa (Catania)
Massimo Landi (Torino)
Gianluigi Marseglia (Pavia)
Fabio Midulla (Roma)
Luigi Nespoli (Varese)
Giorgio L. Piacentini (Verona)
Giovanni A. Rossi (Genova)
Giancarlo Tancredi (Roma)
Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore
Via Cisterna dell' Olio 6b
80134 Napoli
e-mail: editore@gianninispa.it
www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi Srl
e-mail: info@centercongressi.com
Napoli

Realizzazione Editoriale e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli
SpA
Napoli

© Copyright 2018 by SIMRI
Finito di stampare nel mese di marzo 2018

Near fatal asthma: prevenzione e trattamento

Near Fatal asthma: Prevention and treatment.

Gennaro D'Amato¹, Raffaele Scala², Adriano Vaghi³, Maria D'Amato⁴

¹ *Responsabile tavolo tecnico AIPO-AAIITO su "Asma grave e near fatal asthma"; Già direttore Divisione di Malattie Respiratorie e Allergiche, Dipartimento di Malattie Respiratorie, Azienda Ospedaliera ad Alta Specialità di Rilievo Nazionale "A.Cardarelli", Napoli*

² *UOC Pneumologia e Unità di Terapia Intensiva Pneumologica, Ospedale S. Donato, Arezzo*

³ *UOC di Pneumologia, Ospedale G.Salvini, Garbagnate Milanese (MI)*

⁴ *Divisione di Pneumologia, Azienda Ospedaliera dei Colli ed Ospedale Universitario "V. Monaldi", Napoli*

Corrispondenza: Raffaele Scala

Riassunto: Per Near Fatal Asthma (NFA) si intende un attacco di asma acuto grave a rischio di arresto respiratorio e/o con pressione parziale di CO₂ superiore a 50 mmHg con o senza alterato stato di coscienza che richieda ventilazione meccanica. La NFA rappresenta solo un sub-set molto ben definito di "attacco asmatico acuto" in cui è richiesto l'immediato supporto ventilatorio mandatorio. Anche se i fattori di rischio per NFA completamente non sono stati delucidati, la mancanza di aderenza al trattamento steroide inalatorio svolge un ruolo cruciale. Nell'80-85% di tutti gli eventi fatali, è stato identificato un fenotipo, caratterizzato da infiammazione eosinofila, connesso con graduale deterioramento che si verificano in pazienti con asma severa e scarsamente controllato. Per quanto riguarda la gestione, la NFA rimane un problema clinico significativo, che ha bisogno di essere identificato precocemente per facilitare gli interventi terapeutici immediati ed appropriati. La valutazione della NFA si basa sui segni clinici, ma ulteriori informazioni potrebbero essere ottenuti dall'analisi della radiografia del torace e dall'emogasanalisi arteriosa. Il trattamento si basa sulla terapia farmacologica per via inalatoria e sistemica (broncodilatatori, steroidi, magnesio solfato), ossigenoterapia e ventilazione meccanica invasiva. Nonostante il forte razionale fisiopatologico della ventilazione non invasiva nelle sindromi ostruttive, le prove della sua efficacia nella NFA sono ancora scarse. Il ruolo delle terapie "alternative" non-ventilatoria (es. miscele di elio-ossigeno, anestetici inalati, rimozione extracorporea di CO₂) deve essere chiarito. Infine, nuovi trattamenti biologico con anti Il5 (ad es. mepolizumab, reslizumab) sono promettenti come supporto sia nella prevenzione che nel trattamento della NFA.

Parole chiave: Asma grave; Asma quasi mortale; Prevenzione dell'asma quasi mortale; Trattamento dell'asma grave; Ventilazione meccanica

Summary: Near-fatal asthma (NFA) is described as acute asthma associated with a respiratory arrest or arterial carbon dioxide tension greater than 50 mmHg, with or without altered consciousness, requiring mechanical ventilation. It represents only a well-defined sub-set of "acute asthma attack" in whom an immediate ventilator support is mandatory. Even if risk factors for NFA have not been fully elucidated, the lack of adherence to inhaled steroid treatment plays a crucial role. In 80-85% of all fatal events, a phenotype, characterized by eosinophilic inflammation, associated with gradual deterioration occurring in patients with severe and poorly controlled asthma, has been identified. Regarding the management, NFA remains a significant clinical problem, which needs to be early identified to facilitate immediate and appropriate therapeutic interventions. The assessment of NFA relies on clinical signs, but additional information might be obtained from chest radiography or blood gas analysis. Treatment is based on inhaled and systemic pharmacologic therapy (bronchodilators, steroids, sulphate magnesium), oxygen-therapy and invasive mechanical ventilation. Despite the strong patho-physiologic rationale of noninvasive ventilation in obstructive syndromes, the evidence of its efficacy in NFA is still scanty. The role of "alternative" non-ventilatory therapies (i.e. helium-oxygen mixtures, inhaled anaesthetics, extracorporeal CO₂ removal) should be better clarified. Finally, new biological treatment such anti Il5 (eg. mepolizumab, reslizumab) are likely to be promising help both in the prevention and treatment of NFA.

Key words: Severe asthma; Near fatal asthma (NFA); Prevention of NFA; Treatment of severe asthma; Mechanical ventilation

INTRODUZIONE

L'asma costituisce un importante problema di salute pubblica in incremento di prevalenza con costi sociali altissimi. Un attacco d'asma grave è un evento che mette a rischio la vita del paziente e potrebbe addirittura condurlo al decesso (1-6). Pertanto, è fondamentale l'identificazione dei pazienti a rischio di avere attacchi gravi o anche mortali (7-10).

Secondo dati USA, il numero dei decessi per asma nel 2009 era approssimativamente più basso del 27% rispetto al numero dei decessi del 1999. Il numero e la frequenza di dimissioni ospedaliere sono entrambi ridotte al 24% tra il 2003 ed il 2010 (11,12). Simile il trend di mortalità riportato in scala mondiale; in Europa la mortalità per asma è significativamente ridotta da 6.287 decessi nel 1985 ai 1.164 nel 2012 (-80%) (13-15). In Italia i decessi per asma si sono ridotti nelle decadi recenti, passando da 1.500 nel 1995 a 429 nel 2014 (16). Nonostante che i dati epidemiologici dicano che i decessi per asma sono in decremento, c'è una percentuale compresa tra il 5 ed il 10% di pazienti affetti da asma grave in cui persistono sintomi respiratori quotidiani e riacutizzazioni ostruttive, nonostante la terapia inalatoria massimale e l'integrazione con cicli di terapia corticosteroidea per via orale o parenterale (1-10). Secondo stime della *World Health Organization* (WHO) circa 250.000 persone muoiono prematuramente ogni anno per asma (1, 2). Le principali cause individuate nella maggior parte delle morti per asma sono: a) l'inadeguata educazione dei pazienti nella identificazione dei rischi e nelle azioni appropriate necessarie quando il controllo dell'asma è scarso; b) le deficienze nell'accuratezza e nei tempi di diagnosi di asma; c) l'inadeguata classificazione di severità e trattamento (3-10). Queste osservazioni sembrano paradossali se si considerano le accresciute conoscenze sulla eziopatogenesi dell'asma e sulla disponibilità di trattamenti ottimali in grado di consentire un buon controllo nella gran parte di pazienti con questa patologia ostruttiva (1, 2).

LA NEAR FATAL ASTHMA (NFA)

Può essere definita come attacco di asma acuto grave a rischio di arresto respiratorio e/o con pressione parziale di CO₂ superiore a 50 mmHg con o senza alterato stato di coscienza che richieda ventilazione meccanica. È importante sottolineare come la NFA rappresenti solo un *sub-set* molto ben definito di "attacco asmatico acuto" in cui è richiesto l'immediato supporto ventilatorio (4, 7, 10, 17-19). I fattori di rischio della NFA non sono ancora chiari, ma nell'80-85% di tutti gli eventi fatali è stato caratterizzato il fenotipo eosinofilo, caratterizzato da infiammazione prevalentemente eosinofila associata ad un graduale deterioramento della funzione respiratoria, che occorre frequentemente nei pazienti con asma grave scarsamente controllato (4, 10, 17, 18).

Occorre però anche dire che dai dati dello studio ENFUMOSA (20) si osserva che a correre rischi di NFA sono soprattutto soggetti giovani con asma di entità lieve media non coperti in modo ottimale dalla terapia corticosteroidea. Ciò significa che occorre focalizzare l'attenzione in particolare su questi soggetti di età giovanile che non praticano in modo corretto e continuativo la terapia antiasmatica perchè sono proprio loro a rischio maggiore di NFA o di decesso e questi asmatici, in caso di crisi ostruttiva, necessitano di interventi terapeutici precoci, anzi immediati ed appropriati (7, 18). È opportuno tener conto che nei pazienti con asma grave che hanno avuto un ricovero ospedaliero di NFA nei due terzi dei casi un altro accesso grave o il decesso si verificano più frequentemente entro un anno dal precedente ricovero (10, 17, 19).

Una metanalisi comprendente 27 studi (21) ha dimostrato che i fattori in grado di predire in modo indipendente sia la NFA che l'asma fatale (*Fatal Asthma*, FA) sono l'elevato consumo di farmaci "relievers" (i.e. b₂-agonisti inalatori), l'uso di steroidi e teofillina orali e una storia di ospedalizzazione (non semplice accesso al pronto soccorso), ricovero in ICU (*Intensive Care Unit*) e ricorso alla Ventilazione Meccanica Invasiva (VMI).

Tra i fattori di rischio di mortalità per asma c'è proprio una storia di NFA con intubazione e VMI, ospedalizzazione o visite in emergenza per asma, la sospensione immotivata della tera-

pia corticosteroidea inalatoria, una storia di malattie psichiatriche o di problemi psicosociali o presenza di allergie alimentari di grave entità in concomitanza con l'asma (7, 8, 16, 21).

Sono stati identificati distinti fenotipi di NFA (1, 2, 4, 10). Il più comune, responsabile, come già detto, dell'80-85% di tutti gli eventi fatali, è caratterizzato da infiammazione eosinofila associata con graduale deterioramento progressivo delle vie aeree e con asma scarsamente controllata dalla terapia. Questo *pattern* fenotipico è considerato generalmente prevenibile con l'utilizzo di farmaci CS per via inalatoria e con integrazione a cicli per via orale.

In essi esiste attualmente la possibilità di utilizzare farmaci biologici anti-IL-5 (e in futuro farmaci anti IL5R e anti IL-13) in grado di ridurre l'eosinofilia (10).

Un altro fenotipo è caratterizzato da infiammazione neutrofila e presenta un inizio rapido ed una risposta variabile alla terapia, che comunque deve prevedere l'utilizzo di corticosteroidi (CS) per via inalatoria con eventuali integrazioni per via orale.

CARATTERISTICHE DELLA NFA

Il rimodellamento dell'apparato respiratorio nell'asma è caratterizzato da variazioni strutturali nelle grandi e piccole vie aeree che consistono in fibrosi subepiteliale, incrementata vascolarizzazione, incrementata massa muscolare liscia ed iperplasia delle *globet cells* nelle vie aeree prossimali e distali. Il rimodellamento si riteneva in precedenza essere la causa dell'asma refrattaria, cioè dell'asma che non risponde in modo ottimale al trattamento ed è caratterizzato da limitazione persistente al flusso nelle vie aeree (1, 5, 6).

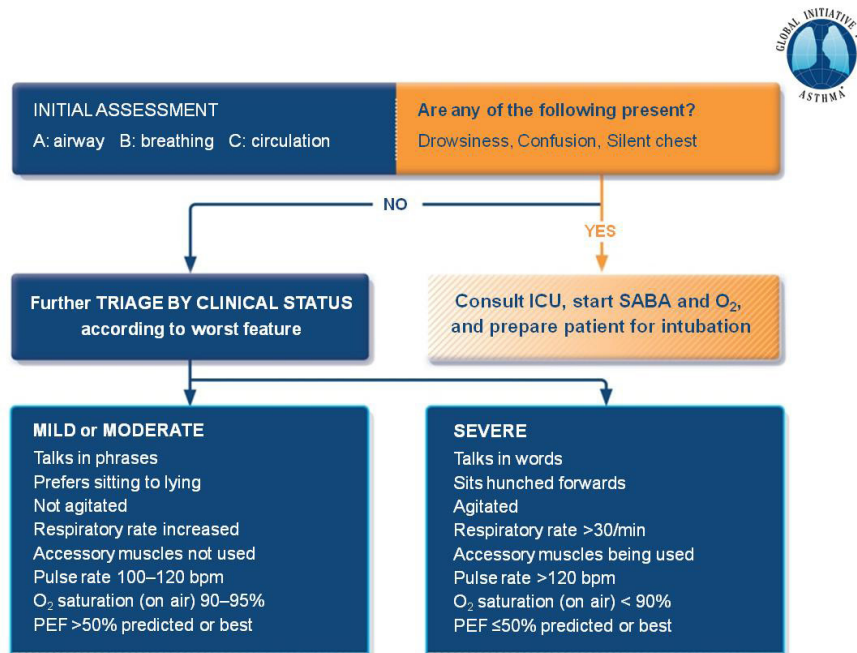
La perdita di ritorno elastico polmonare è associata ad un rischio maggiore di sviluppare NFA ed appare strettamente correlato con l'incremento dell'età, con la durata dell'asma e con la gravità della severità della limitazione del flusso aereo espiratorio usando come valutazione il FEV₁ postbroncodilatazione in percento del predetto (22).

Le osservazioni post mortem di soggetti asmatici che avevano avuto in precedenza episodi di NFA mostrano la presenza di un substrato infiammatorio diffuso con cellule infiammatorie, secrezioni dense di muco con ingorghi di secreto, caduta dell'epitelio delle vie aeree, edema delle stesse vie aeree ed ipertrofia della muscolatura liscia bronchiale (23).

L'esame clinico potrebbe essere fuorviante perchè gli asmatici con scarsa percezione della severità della propria asma appaiono meno compromessi di quanto davvero siano, nonostante intensi decrementi nella funzione polmonare (1, 2, 5-7). Per quanto riguarda la corretta percezione della dispnea, è stato osservato che sono soprattutto i pazienti con NFA ad avere una ridotta percezione della propria condizione dispnoica (1, 2). In uno studio condotto su 113 consecutivi pazienti con asma stabile visti in ambulatori, è emerso che una ridotta percezione della dispnea (misurata con la scala di *Borg*) si correlava con un numero maggiore di visite in emergenza, ospedalizzazioni, attacchi di NFA e decessi durante il periodo di *follow-up*. Una ridotta percezione di dispnea sembra pertanto predisporre ad attacchi asmatici a rischio di vita per ridotto consumo di farmaci antiasmatici (24). La valutazione di NFA si basa sui segni clinici, ma un'informazione aggiuntiva potrebbe essere ottenuta dalla radiografia del torace e dall'analisi dei gas nel sangue.

In ogni caso prioritaria è la terapia che, come abbiamo già accennato, deve essere effettuata con estrema rapidità, su base clinica e ancora prima di eseguire le indagini strumentali (1-10). La valutazione immediata del paziente asmatico con crisi acuta nel dipartimento di emergenza deve comprendere il grado di distress respiratorio (capacità di parlare, frequenza respiratoria, uso dei muscoli accessori, ingresso dell'aria nelle vie aeree), il grado di ipossia (cianosi, pulsossimetria, livello di coscienza) e stabilità cardiovascolare (aritmia, pressione sanguigna), l'eventuale uso dei muscoli accessori, il *wheeze* e la tachipnea. Tutti questi sintomi tendono a rientrare quando il paziente migliora. Le ultime linee guida GINA 2017 (1) (figura 1) indicano *step-by-step* come eseguire il *triage* dell'attacco asmatico acuto stratificandolo in grado "lieve-moderato" che è gestibile senza supporto ventilatorio e grado "grave", quest'ultimo ad alto rischio di intubazione e inquadabile nel contesto della NFA.

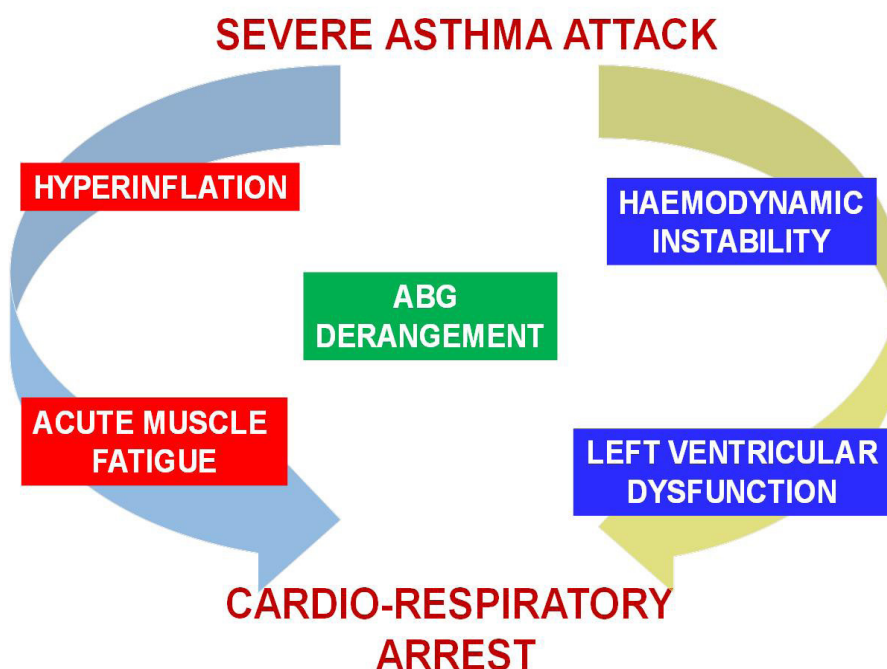
Fig. 1. Triage dell'attacco di asma al dipartimento di emergenza (GINA 2017).



FISIOPATOLOGIA DELL'ATTACCO ASMATICO ACUTO

Durante una crisi asmatica grave si altera il rapporto ventilazione/perfusione e lo scambio dei gas. La limitazione del flusso espiratorio si traduce in un'espiazione incompleta e conseguente iperinflazione polmonare. La compromissione del ritorno elastico non consente un'espiazione alveolare completa per limitazioni data dalla "costante di tempo" ed i muscoli espiratori vengono attivamente impegnati nella espiazione (figura 2) (5, 6, 19).

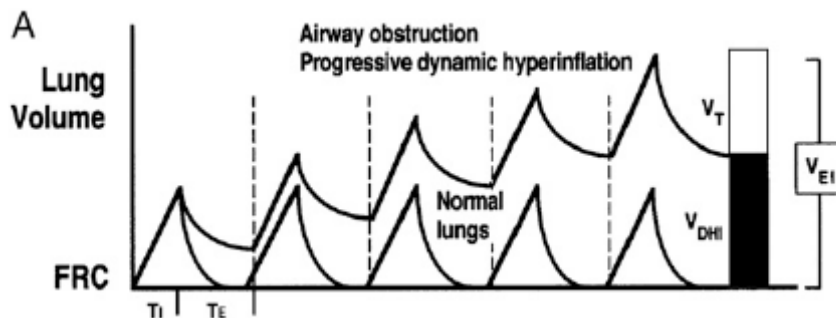
Fig. 2. Fisiopatologia cardio-polmonare della NFA.



Pur condividendo i meccanismi fisiopatologici della riacutizzazione severa di BPCO, tuttavia l'attacco asmatico acuto presenta alcune peculiarità in termini di tipo di flogosi e livello di

iperreattività bronchiale, rapidità nel *timing* di insorgenza e nell'impatto progressivo sulla meccanica respiratoria tale da lasciare una "breve finestra temporale" alla terapia medica per poter agire, accorciando di conseguenza il tempo di latenza per il ricorso alla ventilazione meccanica nelle forme refrattarie. Infine, l'ipercapnia e l'acidosi respiratoria sono il preludio all'arresto respiratorio nella NFA, mentre nella BPCO configurano un quadro di progressiva fatica respiratoria con una "finestra temporale più ampia" per l'uso della ventilazione non invasiva (*Non Invasive Ventilation*, NIV) (25-28). L'iperinflazione dinamica si associa con una più alta pressione intratoracica alla fine dell'espiazione, chiamata PEEP (*Positive End-Expiratory Pressure*) intrinseca che può superare anche i 10-15 cmH₂O negli attacchi severi di asma (29). Tutto ciò determina ripercussioni fisiopatologiche importanti sia sull'apparato respiratorio che su quello cardiocircolatorio (figura 3) (30).

Fig. 3. Iperinflazione polmonare dinamica nell'asma.



Infatti, sotto il profilo della meccanica respiratoria, l'iperinflazione dinamica determina da un lato l'incremento del lavoro respiratorio dovuto al "carico-soglia" da superare per generare flusso inspiratorio, in aggiunta all'aumentato carico elastico e resistivo e dall'altro la ridotta *performance* del diaframma che risulta appiattito e ridotto di lunghezza a causa dello *stretch* muscolare indotto dall'*air-trapping* tele-espiautorio.

Questo squilibrio tra il carico di lavoro e la capacità di generare pressione dalla pompa ventilatoria può precipitare la NFA e l'arresto respiratorio.

L'incompleto svuotamento alveolare può scatenare lo sviluppo di complicanze barotraumatiche, quali il pneumotorace (pnx) e/o il pneumomediastino in respiro spontaneo, ma soprattutto in corso di ventilazione meccanica, specie in soggetti con preesistenti bolle sub-pleuriche (25, 30).

La gas analisi arteriosa durante l'attacco asmatico acuto può rilevare *pattern* diversi: ipossemia con ipocapnia e alcalosi respiratoria, ipossiemia con normocapnia e pH equilibrato, ipossiemia con normocapnia e acidosi lattica, ipossiemia con ipercapnia e acidosi respiratoria o acidosi mista.

Nelle prime fasi dell'attacco acuto di asma, quando si verifica una lieve ipossemia isolata, l'iperventilazione compensatoria sostiene l'ipocapnia con l'alcalosi respiratoria.

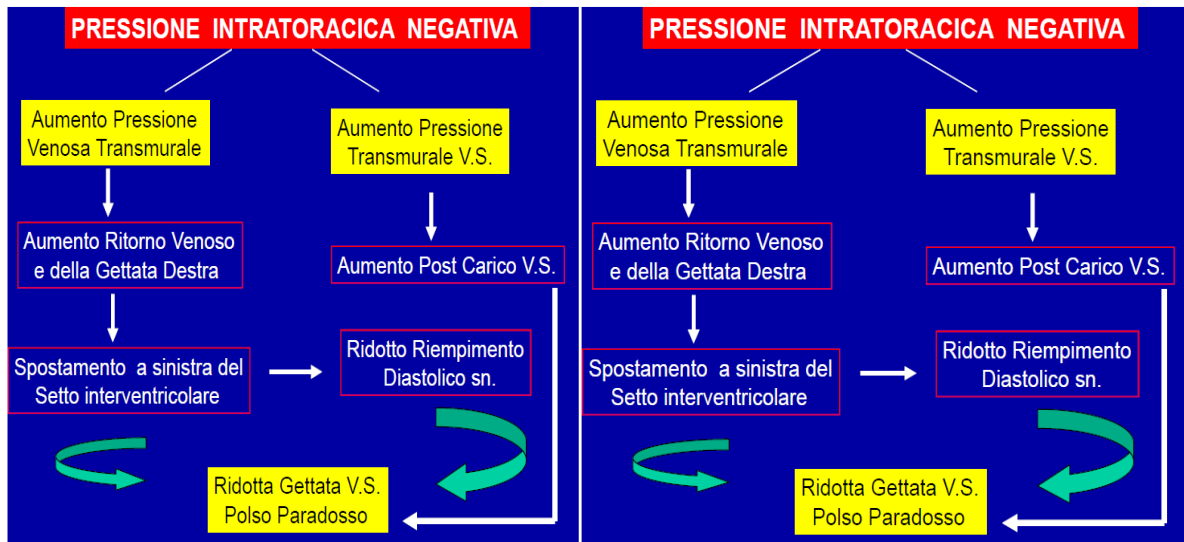
Il passaggio dall'ipocapnia alla normocapnia va considerato un segno di incipiente fatica dei muscoli respiratori per lo sbilancio tra forza muscoli respiratori e il carico meccanico, fino a giungere alla ipercapnia secondaria alla *pump failure* (25, 27).

L'ipercapnia, che configura il *pattern* clinico di NFA, si verifica nel 10-26% dei casi presentati al dipartimento di emergenza, è associata ad una maggiore ostruzione delle vie aeree, ad una più alta frequenza respiratoria e al *pulsus paradoxus* rispetto allo stato non ipercapnico.

La mancanza di *wheezing* all'auscultazione, l'incapacità di parlare e la cianosi suggeriscono la presenza di ipercapnia. Durante la terapia medica, il tempo per correggere l'ipercapnia varia da 30 minuti a 16 ore (media 6h), a seconda del livello di PaCO₂ basale e della durata di esacerbazione (31, 32). I pazienti che non rispondono alla terapia (*Peak Expiratory Flow Rate* o PEFr, se possibile farlo, migliorato meno di 10-20%) e nei quali persiste l'ipercapnia e la

tachipnea (frequenza respiratoria ≥ 30), stato mentale alterato, aritmia o significative comorbidità, richiedono l'ammissione in ICU (25, 26). L'impatto dell'iperinflazione polmonare sul sistema cardiovascolare si traduce nel fenomeno del polso paradossso dovuto alla riduzione inspiratoria della pressione arteriosa sistemica per ridotto precarico e aumentato postcarico del ventricolo sinistro associato ad elevate pressioni intratoraciche durante tutto il ciclo respiratorio, con rischio di sincope e collasso cardiovascolare, fenomeni molto più evidenti e difficili da contrastare in corso di ventilazione meccanica (Figura 4) (33).

Fig. 4. Effetti emodinamici nella NFA durante l'inspirazione e l'espirazione.



ASPETTI PARTICOLARI DI NFA: I FATTORI TRIGGER ALLERGENICI

È noto che taluni allergeni, se inalati in gran quantità in ambienti saturi della loro presenza, possono determinare l'insorgenza di crisi asmatiche gravi, di NFA ed anche di decessi per asma. È il caso ad esempio degli allergeni liberati dalla soia, che a Barcellona determinò molti di questi casi con diversi decessi fin quando lo scarico dalle navi dei grani di soia non venne effettuato in modo corretto per aspirazione (34).

A Napoli si riuscì a limitare i danni sulla base dell'esperienza di Barcellona perché apparve evidente che la nube di soia nel porto era indotta dallo scarico con benne e non con aspirazione per cui furono solo 110 i casi di asma grave collegati con la "nube nera" di polvere di soia scaricati dalla nave *Soja Queen* (35). Tra gli altri allergeni che possono indurre NFA ed arresto respiratorio c'è l'*Alternaria*, un micete che può associarsi ad elevata iperreattività bronchiale, causando ostruzione delle vie aeree improvvisa e violenta (36-38). Su tale aspetto eziopatogenetico uno studio recentissimo (39) ha dimostrato che ORMDL3, un gene di suscettibilità asmatica, contribuisce ad indurre variazioni in termini di incremento della iperreattività delle vie aeree nei soggetti con sensibilizzazione IgE mediata verso gli allergeni di questo micete.

Altri aeroallergeni che possono causare crisi asmatiche a volte anche gravi nonché NFA e decessi per asma, sono quelli liberati dai pollini di talune specie vegetali (graminacee, parietaria, olivo) durante la pioggia o temporali improvvisi nelle stagioni polliniche, soprattutto in primavera.

Si pensa comunemente che la pioggia abbatta i granuli pollinici e conseguentemente allevi i sintomi dei pazienti ad essi allergici, tuttavia vi è evidenza che in condizioni meteorologiche particolari, per esempio di elevata umidità, come nei primi 20-30 minuti di un temporale, i granuli pollinici, assorbendo acqua e quindi idratandosi, possano andare incontro a rottura da *shock osmotico*, con conseguente liberazione di parte del loro contenuto, tra cui microgranuli di amido veicolanti allergeni (40-43). Il particolato paucimicronico di derivazione citoplasmatica, può penetrare in profondità nelle vie aeree inferiori inducendo l'insorgenza di manifestazioni asmatiche, talvolta anche di grave entità e di tipo epidemico.

Nella nostra esperienza una giovane donna incinta al quinto mese venne colta all'improvviso nel maggio 2012 da una crisi di NFA e venne trattata con intubazione in coma farmacologico e la crisi cedette solo con somministrazioni di forti dosi di CS, teofillina e solfato di magnesio (44-45). In un recente episodio, occorso a Melbourne nel novembre 2016, nel corso della primavera australiana con un forte temporale improvviso, sono deceduti nove giovani per attacchi violenti di asma e ben 8.500 persone in una sola giornata hanno avuto necessità di cure in emergenza (46). Ne deriva l'importanza di predire l'insorgenza di temporali nelle stagioni polliniche e di informare i soggetti con allergopatie respiratorie da pollini di evitare di uscire da casa nelle prime fasi di un temporale in primavera o, se colti per strada da un temporale, di entrare in un luogo coperto e di coprirsi con un fazzoletto o con una mascherina le vie aeree. È importante altresì che gli asmatici praticino con regolarità la terapia antiasmatica e portino sempre con sé spray di broncodilatatori e di CS (46).

STRATEGIE TERAPEUTICHE

Ossigenoterapia

L'intento della terapia di un attacco di NFA è il mantenimento dell'ossigenazione, la disostruzione delle vie aeree con la riduzione dell'edema e delle secrezioni mucose, con supporto ventilatorio se clinicamente indicato (2,7,19,25,47).

L'ossigenoterapia convenzionale è indubbiamente utile ed è spesso usata nei pazienti in trattamento con asma acuto. L'ipossiemia nell'asma risulta da alterazioni del rapporto ventilazione/perfusione ed è quindi necessario correggerlo con aumenti nella frazione dell'ossigeno inspirato (e.g. 1-3 L/min via cannula nasale o maschera di Venturi al 24-31%) (48).

L'ossigeno è utile per correggere gli effetti dell'ipossiemia e per compensare la caduta nella tensione arteriosa dell'ossigeno associate con la terapia con b_2 -agonisti.

Un ruolo promettente per il trattamento dell'ipossiemia, inclusa quella determinata dalla NFA, può rivestire una nuova modalità di ossigenoterapia ad alti flussi, umidificato e riscaldato (49), detta *High Flow Nasal Cannula* (HFNC), che ha il vantaggio di garantire flussi inspiratori elevati di miscela O_2 -aria (fino a 60 L/min) tali da supportare le elevate esigenze ventilatorie del paziente asmatico, di assicurare un buon *wash-out* della CO_2 (prevenendo l'ipercapnia da elevate FiO_2), di facilitare la rimozione delle secrezioni dense (problema cruciale nell'attacco asmatico grave), producendo un basso livello di PPEP che può in parte controbilanciare la PEEP intrinseca, il tutto con un buon comfort per il paziente. Esperienze incoraggianti specie in campo pediatrico (50) suggeriscono come l'HFNC possa ridurre la necessità della ventilazione meccanica (non invasiva e invasiva) nell'esacerbazione acuta di asma in terapia intensiva pediatrica.

Terapia farmacologica

I b_2 -agonisti *short acting* sono farmaci di approccio primario nel trattamento dell'asma acuto. Il loro inizio d'azione è rapido ed i loro effetti collaterali sono ben tollerati (2, 7, 19, 25, 47, 51). L'adrenalina viene usata per via endovena (ev) e come soluzione aerosolizzata e sono descritti vantaggi nel preferire l'uso di adrenalina ai b_2 -agonisti ev nell'asma grave per una riduzione della componente edemigena. Sebbene la broncostrizione sia la maggiore alterazione anatomopatologica dell'asma, l'edema delle vie aeree non va trascurata nella patogenesi dell'ostruzione delle vie aeree. Gli agenti anticolinergici bloccano i recettori muscarinici nella muscolatura liscia delle vie aeree, inibiscono il tono vagale colinergico e danno come risultato una broncodilatazione. In tale ottica anticolinergici come il l'ipratropio bromuro ed il tiotropio, utilizzati già da tempo nella terapia dell'asma, hanno un effetto broncodilatante aggiuntivo ai b_2 -agonisti che può essere utile nell'asma grave (51-53). Poiché gli agenti anticolinergici ed i b_2 -agonisti esercitano effetti broncodilatanti con differenti meccanismi, influenzano vie aeree di differenti dimensioni ed hanno differenti proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche, il loro uso combinato risulta in una migliorata broncodilatazione (52).

I CS migliorano i sintomi asmatici riducendo l'infiammazione, le secrezioni e la reattività delle vie aeree. In aggiunta al loro effetto antinfiammatorio essi incrementano il numero e la sensibilità dei b_2 -recettori della muscolatura liscia bronchiale.

Nei pazienti con sintomi gravi la terapia corticosteroidica endovenosa a forti dosi può avere un effetto broncodisostruente e di reversione della *downregulation* verso i b_2 -agonisti nell'uso protratto di questi farmaci (54, 55). Obiettivi miglioramenti nell'ostruzione bronchiale non sono stati generalmente dimostrati durante le prime 6-12 ore del trattamento con CS in asma acuto, ma nelle ore successive i miglioramenti si evidenziano. I CS sono raccomandati per tutti i pazienti nei dipartimenti di emergenza, soprattutto in quelli che non rispondono in modo soddisfacente alla terapia b_2 -stimolante iniziale, che va comunque sempre associata alla terapia glucocorticoidea.

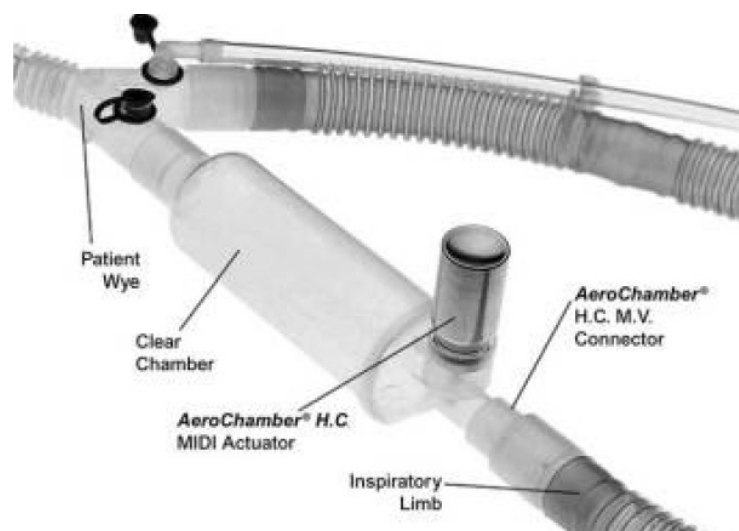
I CS riducono le frequenze di ricoveri e possono anche ridurre il numero dei casi di asma fatale (56-59). Dal momento che i benefici con il trattamento con CS non appaiono rapidamente, ma talvolta, come abbiamo accennato, anche ore dopo l'inizio, è importante che questo trattamento venga iniziato il più presto possibile. In breve la terapia con CS va iniziata con estrema urgenza.

Basse dosi di CS (80 mg/die di metilprednisone o 400 mg/die di idrocortisone) potrebbero costituire il trattamento iniziale dell'asma di pazienti adulti, ma queste dosi vanno aumentate rapidamente ed in modo anche cospicuo se non inducono miglioramenti evidenti.

Dosi orali e inalatorie di CS, oltre che per via endovenosa, aiutano nella risoluzione dell'ostruzione delle vie aeree (57). La via endovenosa è ovviamente necessaria nei pazienti non in grado di assumere farmaci per via orale (intubati) o se l'assorbimento è compromesso (ad es. vomito).

Nei pazienti in ventilazione meccanica sia non invasiva che invasiva, alla via parenterale è preferibile la via inalatoria per erogare con MDI (*Metered Dose Inhaler*) b_2 -agonisti, anticolinergici e CS inalatori, mediante l'uso di specifici *device* che vanno posizionati lungo la branca inspiratoria della "Y" del circuito del ventilatore, prossimalmente all'interfaccia (maschera o tubo endotracheale) (60). Studi fisiopatologici hanno dimostrato l'efficacia del salbutamolo somministrato nel circuito del ventilatore in pazienti intubati e ventilati meccanicamente nel ridurre le resistenze delle vie aeree (61, 62) (figura 5).

Fig. 5. Distanziatore per erogazione di terapia inalatoria in pazienti ventilati meccanicamente.



L'uso dell'aminofillina va monitorizzato perchè potrebbe indurre effetti avversi e comunque può essere considerata una terapia aggiuntiva al trattamento con b_2 -agonisti, con CS sistemici e con solfato di magnesio ev. Quest'ultimo prodotto può essere efficace nell'asma acuto attraverso una varietà di meccanismi e potrebbe essere un cofattore importante in molti meccanismi intracellulari enzimatici che portano alla broncodisostruzione (63). Il magnesio

solfato ($MgSO_4$) ha dimostrato di indurre rilassamento della muscolatura liscia inibendo la contrazione delle vie aeree bloccando l'influsso dei calcio ioni nella muscolatura liscia bronchiale con un effetto terapeutico utile nell'asma grave acuto. Già una singola dose ev di $MgSO_4$ somministrata ai pazienti con asma acuto grave può essere efficace. Un *trial* multicentrico ha dimostrato che 2 g ev di $MgSO_4$ somministrato in aggiunta alla terapia standard migliorava la funzione polmonare in pazienti che si presentavano al pronto soccorso con asma grave (64, 65). Il montelukast ev (non disponibile attualmente nel nostro Paese) in aggiunta alla terapia standard può indurre un beneficio, talvolta anche rapido, ed è ben tollerato in adulti con asma acuto (66).

Terapie biologiche dell'asma eosinofilico

Per questa tematica si rimanda al capitolo "terapia dell'asma grave in età adulta e nuove prospettive".

Terapie alternative non ventilatorie

Trattamenti alternativi non ventilatori sono stati proposti nella NFA non responsiva alla terapia medica sia in pazienti in respiro spontaneo che in ventilazione meccanica.

Nonostante il razionale fisiopatologico (riduzione della turbolenza del flusso e delle resistenze delle vie aeree per le miscele con elio e O_2 , effetto broncodilatante per gli anestetici inalatori alogenati e per la ketamina, rimozione di tappi di *mucous plug* per la broncoscopia, rimozione dell'eccesso della CO_2 con la ECCO₂R) al momento non esiste l'evidenza scientifica sufficiente per raccomandarne l'uso esteso nella pratica clinica anche per le possibili gravi complicanze, specie di tipo cardiovascolare. Il loro uso può essere quindi considerato caso per caso e solo in ambienti intensivi, gestiti da personale con alta esperienza nell'uso di tali farmaci e procedure di supporto non ventilatorie (30, 67-71).

Ventilazione meccanica

Nonostante il continuo miglioramento della strategia terapeutica per la gestione dell'asma, si stima che circa il 5-10% dei pazienti asmatici presenti un grave episodio di esacerbazione (i.e. NFA) in un determinato anno e che ci sono circa 2 milioni di visite di reparti di emergenza e 500.000 ricoveri ospedalieri ogni anno, che portano ad un consumo rilevante delle risorse sanitarie (26,72,73). Inoltre, anche con l'attuazione del trattamento medico *standard* ottimizzato (ossia la terapia medica più ossigeno), circa il 10% degli individui ammessi all'ospedale per NFA richiede il ricovero in ICU. D'altra parte, è stimato che circa il 2-20% delle ammissioni mediche in ICU sono indotte da NFA (5, 27). Quindi, il ricorso alla VMI è necessario in un terzo dei pazienti con NFA ammesso in ICU (circa 2-20 pazienti all'anno). La mortalità nei pazienti asmatici intubati e ventilati meccanicamente raggiunge tassi elevati fino al 27% (5,30) a causa delle temibili complicanze correlate alla VMI (es. barotrauma, collasso cardiovascolare, aritmia cardiaca, sindromi coronariche acute, atelettasia, polmonite associata al ventilatore) (19). Grazie alla sua capacità di raggiungere gli obiettivi fisiologici della ventilazione meccanica (scarico dei muscoli respiratori, miglioramento degli scambi gassosi, aumento della ventilazione alveolare) senza complicazioni connesse al VMI, la NIV ha drammaticamente modificato la pratica clinica in intensivologia respiratoria (74).

Ventilazione non invasiva

Dalla fine del XIX secolo è stata accumulata una grande quantità di dati sperimentali a favore dell'applicazione non invasiva della pressione positiva nell'attacco di asma acuto grave, sia nella modalità di respirazione con pressione continua positiva nelle vie aeree (*Continuous Positive Airway Pressure*, CPAP) sia nella modalità di ventilazione a due livelli di pressione, inspiratoria maggiore di quella espiratoria (NIV) (27). Esiste un forte razionale per l'uso della NIV nella NFA come viene dimostrato dai suoi vantaggiosi effetti fisiologici su alcune anomalie funzionali che si verificano durante l'attacco d'asma: sovraccarico dei muscoli respiratori, iperreattività bronchiale indotta dall'esercizio fisico e metacolina, resistenza alle vie respira-

torie e conseguenze emodinamiche. È stato inoltre dimostrato che sia la CPAP che la NIV aumentano la risposta ai broncodilatatori, probabilmente grazie ad una migliore distribuzione polmonare di farmaci nebulizzati (tabella 1) (27).

Tab. 1. Effetti fisiologici favorevoli della ventilazione non invasiva nella cura dell'asma acuto grave (Scala Respir Care 2010) Favorable Physiologic Effects of Noninvasive Ventilation in Severe Acute Asthma (Scala Respir Care 2010).

Abnormality	Corrective Effect	Type of NIV
• work of breathing	• intrinsic PEEP	CPAP, NIV
	• resistive load	NIV
• bronchial hyper-reactivity	• exercise-induced bronchoconstriction	PEEP
	• methacholine-induced bronchoconstriction	CPAP
• airway resistance	• β_2 -agonist-induced bronchodilation	PEP, CPAP, PEEP, NIV
Atelectasis from mucus plugging	Collateral re-inflation	PEEP, CPAP
Gas-exchange impairment	• ventilation-perfusion mismatch	PEEP
	• PaO_2 • PaCO_2 • pH	NIV
Pulsus paradoxus	• negative inspiratory intrathoracic pressure	CPAP

Legenda:

NIV = noninvasive ventilation

CPAP = continuous positive airway pressure

PEP = positive expiratory pressure therapy

PEEP = positive end-expiratory pressure

Infine, la robusta evidenza di efficacia clinica (ridotto ricorso alla intubazione, ridotte mortalità e degenza ospedaliera) e fisiologica (“scarico” del distress dei muscoli respiratori) della NIV per trattare episodi di grave riacutizzazione acidotica ipercapnica di BPCO ha fatto ipotizzare risultati simili nella NFA viste le grandi somiglianze fisiopatologiche tra le due patologie ostruttive (75).

Il *timing* di applicazione della NIV nell’Insufficienza Respiratoria Acuta (IRA) condiziona fortemente gli obiettivi e l’efficacia che tale tecnica ventilatoria si prefigge nei diversi scenari clinici (64). Relativamente alla NFA, la NIV può essere applicata teoricamente secondo diverse finalità durante le fasi temporali dell’attacco asmatico (27,77):

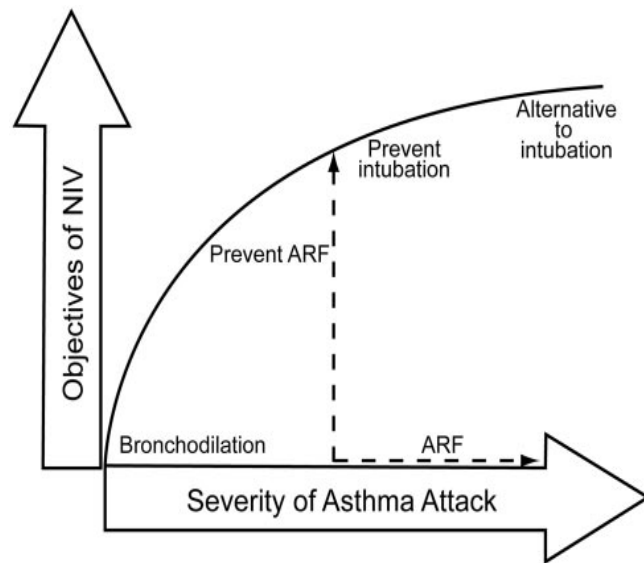
come alternativa all’ETI (*Endotracheal Intubation*) nei pazienti con severa ipossiemia e acidosi ipercapnica dopo fallimento della terapia medica massimale e ossigenoterapia (ventilazione “mandatoria *quoad vitam*”);

come prevenzione dell’ETI nei pazienti con IRA meno severa che non richiedono un supporto ventilatorio immediato (ventilazione “preventiva”);

prevenzione dell’IRA in pazienti senza compromissione dello scambio di gas (ventilazione “profilattica”);

potenziamento della broncodilatazione nei pazienti che necessitano o non di ventilazione meccanica (ventilazione “inalatoria”) (figura 6).

Fig. 6. Potenziali timing e finalità di applicazione della NIV nell'attacco asmatico acuto (Scala Respir Care 2010).



In linea di principio, più precocemente viene applicata la NIV e maggiori sono le possibilità di successo. Per valutare la necessità di ventilazione meccanica invasiva e non invasiva, è più importante considerare le variazioni dei parametri fisiologici e clinici in risposta al trattamento medico standard rispetto ai valori assoluti di ostruzione bronchiale e di compromissione degli scambi gassosi.

Il ricorso alla ventilazione meccanica (intubazione o NIV) nei pazienti con attacco asmatico acuto varia ampiamente secondo le casistiche e la gravità dei pazienti (8-50%) (31, 78-81). Ricordiamo che l'assenza di ipercapnia non esclude la necessità di un supporto ventilatorio nei pazienti ipossiemici clinicamente deteriorati. Al contrario, l'ipercapnia isolata non è un'indicazione assoluta per l'intubazione se il paziente sta migliorando con il trattamento medico standard. Quando l'attacco di asma progredisce fino a determinare una grave compromissione dello scambio di gas con acidosi respiratoria con o senza alterazione del sensorio, quindi in presenza di NFA, è necessario l'immediato supporto ventilatorio del paziente (27). *Quale è il grado di evidenza scientifica per la NIV nell'asma acuto?*

Una recente revisione sistematica di Cochrane (75) comprendente cinque piccoli studi randomizzati controllati randomizzati (*Randomized Controlled Trial, RCT*) (81-86) condotti in adulti con attacco asmatico acuto ha dimostrato che, rispetto alla terapia medica standard, la NIV riduce il numero di ricoveri aumentando il numero di pazienti dimessi dal dipartimento di emergenza, migliora più rapidamente la frequenza respiratoria e la funzione polmonare; al contrario, nessun vantaggio è emerso in termini di tasso di intubazione mortalità. La meta-analisi (75) concludeva che nonostante ci siano promettenti risultati in favore dell'uso di NIV nell'asma grave acuto, la sua efficacia rimane tuttora controversa e, pertanto, il suo uso non può essere raccomandato nella routine clinica.

Perché non abbiamo ancora una dimostrazione chiara dell'utilità della NIV nella NFA?

In primo luogo, purtroppo, nessuno dei pochi RCT è stato disegnato per valutare l'efficacia della NIV nella NFA nei confronti della terapia medica o della VMI in quanto i pazienti reclutati sono ipossiemici e non ipercapnici. In secondo luogo, molti pazienti possono sottovalutare la gravità dei loro attacchi perchè sono "scarsi o comunque cattivi percettori" della dispnea (24); quindi, possono giungere in ospedale in fase troppo avanzata dell'attacco quando è necessaria l'immediata intubazione per l'incipiente arresto respiratorio. In terzo luogo, rispetto all'esa-

esacerbazione della BPCO, l'asma acuto grave ha una "finestra temporale" più breve disponibile per la NIV.

Quarto, durante un attacco di asma ci possono essere serie difficoltà di adattamento alla NIV per diversi motivi: questi pazienti sono di solito tachipnoici, "lottano" con il ventilatore per coordinare il loro respiro con la macchina (asincronie neuromeccaniche) e sono poco tolleranti alla NIV; l'uso di un livello non profondo di analgo-sedazione (specie se con farmaci diversi dalla benzodiazepine) può facilitare l'adattamento alla NIV, ma tale strategia non è scevra di rischi e va applicata solo laddove è rapidamente disponibile l'intubazione (87).

Inoltre, la produzione di tappi densi di muco è una caratteristica dell'asma acuto grave e può rappresentare una causa di fallimento della NIV nei pazienti incapaci di eliminare spontaneamente tali secrezioni dense e vischiose. L'aggiunta di un sistema di umidificazione riscaldata può essere di ausilio così come la fisioterapia aggressiva, ma non esistono dati a riguardo nella NFA trattata con NIV (88). L'iperreattività bronchiale può essere aumentata dall'alto flusso respiratorio e dalla secchezza delle vie aeree associate all'applicazione della NIV e peggiorare la broncostruzione nella NFA. Quinto, non è chiaro se la NIV è preferibile alla CPAP, e non esistono raccomandazioni specifiche sul settaggio del ventilatore (27).

Ma cosa succede nella vita reale? Molto sorprendentemente, sebbene l'applicazione della NIV nell'attacco asmatico acuto rimanga controversa, recenti dati nordamericani ottenuti da un ampio *database* ospedaliero nazionale comprendente milioni di pazienti hanno riportato un aumento di 5 volte dell'uso della NIV negli adulti ricoverati in ospedale per esacerbazione grave di asma nell'ultimo decennio (89-91). Diversi sono i motivi ipotizzabili di questo uso "off-label" della metodica (77): 1) le somiglianze fisiopatologiche esistenti tra attacchi di asma ed esacerbazioni della BPCO; 2) il fenomeno dello "spill-over", tipico di quando viene introdotto in clinica una nuova tecnologia; 3) l'espansione della NIV al di fuori delle ICU "sovraffollate". Recentemente Stefan et al. (91) hanno riportato nuovi e interessanti dati sull'impiego, sull'efficacia e sui predittori del fallimento di NIV nella "real life" in un ampio studio osservazionale multicentrico statunitense di quasi 14.000 pazienti con attacco asmatico acuto. Gli autori hanno riportato che la NIV è stata utilizzata nel 4% di tutti i pazienti asmatici ospedalizzati e in più del 40% di tutti i pazienti che hanno necessitato di ventilazione meccanica con una crescente utilizzazione dal 2,3% nel 2009 al 4,7% nel 2012. Il tasso di mortalità e la durata di degenza in ospedale sono risultati più bassi nei soggetti non ventilati o ventilati non-invasivamente con successo rispetto a quelli ventilati invasivamente e a coloro in cui la NIV aveva fallito. Anche se si è verificato in meno del 5% dei casi, il fallimento della NIV è stato associato con una mortalità molto più elevata e a maggiori ospedalizzazioni rispetto al successo di NIV, ma approssimativamente paragonabile al trattamento con VMI. Gli autori hanno evidenziato l'identikit dei pazienti asmatici acuti che hanno maggiori probabilità di beneficiare di un'applicazione efficace e sicura della NIV per prevenire l'intubazione: età più anziana, minore gravità, mancanza di comorbidità, scatenamento dell'attacco non dovuto alla polmonite, precedenti esacerbazioni che non richiedono VMI.

Tuttavia si tratta di uno studio retrospettivo non controllato con diagnosi basata sulla codifica DRG e non è possibile verificare la quota di pazienti con NFA. Cinque studi non controllati hanno riportato l'uso di NIV per i pazienti con asma acuto con *pattern* compatibile con NFA (ipercapnia persistente o un eccessivo lavoro respiratorio nonostante il trattamento con broncodilatatori e CS). Dei 112 pazienti trattati con NIV, solo 19 (17%) hanno avuto infine bisogno di intubazione (79, 80, 92-94). In uno degli studi, la NIV è stata efficace come la ventilazione meccanica invasiva nel ridurre la PaCO₂ di pazienti con ipercapnia grave (94). In conclusione, allo stato attuale, pur non essendoci evidenza scientifica forte, i dati disponibili suggeriscono che in assenza di controindicazioni (alterazione della coscienza, instabilità emodinamica, eccessiva secrezione o non cooperazione), un *trial* di NIV a scopo "preventivo" è appropriato per i pazienti nelle fasi più precoci dell'attacco asmatico acuto e verosimilmente della NFA che altrimenti richiederebbe l'intubazione, a patto che tale tentativo venga fatto in ambiente monitorizzato intensivo con possibilità di rapida intubazione in caso di mancata risposta clinica

e emogasanalitica.

Ventilazione invasiva

Deterioramento della coscienza ed arresto cardiopolmonare sono indicazioni assolute per l'intubazione e la VMI. L'approccio ottimale all'intubazione è per laringoscopia diretta a cui fa seguito l'induzione rapida con propofol o tiopentone; aggiustando attentamente il dosaggio per le potenziali compromissioni emodinamiche (inibizione del tono simpatico e effetto di vasodilatazione) associate all'iperinflazione dinamica. Infatti, il paziente asmatico è spesso ipovolemico (30) per cui una inappropriata strategia di ventilazione potrebbe risultare in un catastrofico collasso circolatorio. In tale contesto la ketamina con le sue proprietà simpaticomimetiche e broncodilatanti è stata suggerita da molti come l'agente di induzione di scelta.

Indipendentemente dalla modalità di ventilazione selezionata, gli obiettivi della VMI sono:

mantenere un'adeguata ossigenazione;

minimizzare l'iperinflazione dinamica;

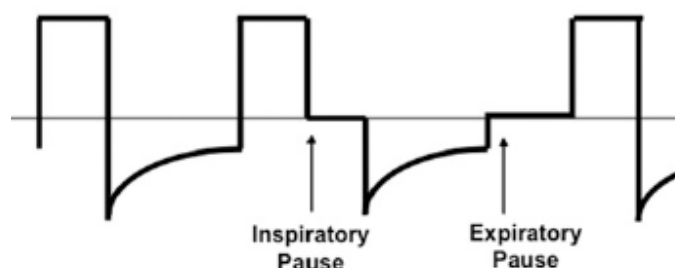
evitare barotraumi;

accettare un certo grado di ipercapnia in attesa che la terapia ottimizzata con broncodilatatori e steroidi migliorino l'ostruzione al flusso espiratorio;

assicurare una buona umidificazione e broncodilatazione durante la ventilazione meccanica (4, 19, 25, 26, 30).

L'iperinflazione dinamica (figura 7) deve essere monitorata sia osservando la morfologia delle curve di flusso sia in modo più preciso misurando la PEEP intrinseca e la pressione di plateau

Fig. 7. Traccia delle curve di flusso che documentano il mancato ritorno a zero nella parte espiratoria, indice di svuotamento alveolare incompleto e iperinflazione dinamica con autopeep.



(Pplat) in ventilazione volumetrica. Pur non essendoci "cut-off" affidabili in grado di predire le complicanze barotraumatiche della VMI, è raccomandabile mantenere la Pplat sotto i 30 cmH₂O e la PEEP intrinseca sotto i 10 cmH₂O (30,95,96). L'uso per brevi periodi di bloccanti neuromuscolari può essere utile a ridurre il grado di iperinflazione che non risponde rapidamente alla corretta manipolazione del settaggio del ventilatore e ai farmaci.

Il settaggio del ventilatore deve basarsi sul livello di pressione di picco delle vie aeree (PpK) (< 50 cmH₂O) oltre che sulla morfologia di curva e pressione. Strategie ventilatorie protettive con bassi volumi correnti e bassa frequenza respiratoria, onda quadra e flussi inspiratori elevati con precoce ciclaggio espiratorio sono da raccomandare per ridurre l'iperinflazione polmonare. In particolare, per prolungare il tempo espiratorio e facilitare lo svuotamento alveolare è consigliabile ridurre la frequenza respiratoria e tempo di inspirazione, settando il rapporto di ispirazione e di espirazione (I:E) a valori molto superiori a 1:2. L'espirazione dovrebbe essere idealmente associata ad un completo svuotamento alveolare, valutato sia clinicamente che sulla base dell'osservazione delle curve di flusso del ventilatore (30). La ventilazione pressometrica potrebbe non essere un modo ideale di ventilazione per i pazienti con NFA, in quanto frequenti fluttuazioni nella resistenza delle vie aeree portano a volumi variabili e ad un rischio di ipoventilazione significativa.

L'uso di PEEP estrinseca rimane controverso. Essa potrebbe impedire il collassamento delle

vie aeree mantenendole aperte; comunque, come regola generale, la PEEP estrinseca non dovrebbe superare la PEEP intrinseca. Si raccomanda di applicare un livello di minimo PEEP (5 cmH₂O) (3, 18-21); se si procede con un *trial* in incremento di PEEP, gli *step* di aumento della PEEP vanno sospesi se la P_{plat} aumenta (30,97). Dal momento che l'ipercapnia è una conseguenza dell'aumento dello spazio morto causato da iperdistensione alveolare, i tentativi di diminuire la pressione di PaCO₂ aumentando la ventilazione minuto settata è controproducente in quanto peggiora il grado di iperinflazione e lo spazio morto fisiologico con conseguente maggiore rischio di barotrauma (98).

L'ipercapnia generalmente non è dannosa se non nei pazienti con grave depressione del miocardio e preesistenti danni al SNC. Gradi moderati di ipercapnia associati ad acidosi (pH 7,15-7,2) sono generalmente ben tollerati (96). Assicurare una adeguata umidificazione dei gas inspirati è particolarmente importante negli asmatici ventilati al fine di prevenire un ispessimento delle secrezioni e secchezza delle mucose delle vie aeree che potrebbe stimolare un ulteriore broncospasmo (99). Infine va enfatizzata l'utilità di somministrare dosi adeguate di broncodilatatori per via inalatoria attraverso il circuito della ventilazione meccanica (47).

I pazienti intubati e ventilati meccanicamente con asma grave possono avere complicazioni correlate alla VMI, compresa VAP (*Ventilator-Associated Pneumonia*), sepsi o VTE (*Venous Thromboembolism*), oltre a barotrauma, ipotensione, lesioni del sistema nervoso centrale e miopatia. L'incidenza del pnx è variabile tra il 3 e il 6% dei casi ventilati invasivamente.

La mortalità è ampiamente variabile tra lo 0 e il 38 a secondo della gravità dei casi e dell'esperienza dei centri. Le cause sono dovute a MOF (*Multiple Organ Failure*), embolia polmonare, infarto miocardico, pnx iperteso e estubazione accidentale (30, 96).

CONCLUSIONI

Le NFA e le morti per asma costituiscono un fenomeno complesso e rappresentano la punta dell'*iceberg* nel contesto del peso globale (sociale ed economico) dell'asma (1-8).

Una sorveglianza continua è essenziale per il monitoraggio ed il progresso delle terapia dell'asma e per la prevenzione di NFA e dei decessi per questa patologia.

Nella maggioranza dei casi di NFA e delle morti per asma sono stati identificate possibilità di prevenzione. Tra queste ci sono una inadeguata educazione del paziente nel riconoscere il rischio, un trattamento non adeguato della crisi grave perché non viene valutata la gravità dell'ostruzione bronchiale, deficienze dell'accuratezza e nella corretta diagnosi di asma.

Relativamente al trattamento acuto è fondamentale ottimizzare al massimo la terapia inalatoria, l'ossigenoterapia e la terapia medica sistemica con accurato monitoraggio del paziente. La NIV può avere un ruolo nelle fasi iniziali della NFA per prevenire l'intubazione; è opportuno applicare strategie ventilatorie che minimizzano il rischio di barotrauma nel paziente intubato e ventilato meccanicamente.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Global Initiative for Asthma (GINA). *Global strategy for asthma management and prevention*. 2017. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
- (2) Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. *International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma*. Eur Respir J 2014;43:343-73. Erratum in: Eur Respir J 2014; 43:1 216.
- (3) Wenzel SE, Fahy JV, Irvin CG, et al. *Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma: current understanding, recommendations and unanswered questions*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 2341-2351.
- (4) Restrepo RD, Peters J. *Near-fatal asthma: recognition and management*. Curr Opin Pulm Med 2008; 14: 13-23.

- (5) McFadden ER Jr. *Acute severe asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 740-759.
- (6) Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. *Acute asthma in adults - a review*. Chest 2004;125:1081-1102.
- (7) D'Amato G, Vitale C, Lanza M, et al. *Near fatal asthma: treatment and prevention*. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2016 ;48: 116-122.
- (8) D'Amato G, Vitale C, Molino C, et al. *Asthma-related deaths*. Multidiscip Respir Med 2016; 11: 37.
- (9) Alvarez GG, Schulzer M, Jung D, Fitzgerald JM. *A systematic review of risk factors associated with near-fatal and fatal asthma*. Can Respir J 2005; 12: 265-270.
- (10) Serrano-Pariente J, Rodrigo G, Fiz JA, et al. *High Risk Asthma Research Group. Identification and characterization of near-fatal asthma phenotypes by cluster analysis*. Allergy 2015 ;70: 1139-1147.
- (11) American Lung Association Epidemiology and Statistics Unit Research and Health Education Division. *Trends in Asthma Morbidity and Mortality*. 2012. Available from <http://www.lung.org/assets/documents/research/asthma-trend-report.pdf>
- (12) Kaur BP, Lahewala S, Arora S, et al. *Asthma: hospitalization trends and predictors of in-hospital mortality and hospitalization costs in the USA (2001–2010)*. Int Arch Allergy Immunol 2015;168: 71-78.
- (13) Ito Y, Tamakoshi A, Wakai K, et al. *Trends in asthma mortality in Japan*. J Asthma. 2002; 39: 633-639.
- (14) Wijesinghe M, Weatherall M, Perrin K, et al. *International trends in asthma mortality rates in the 5- to 34-year age group: a call for closer surveillance*. Chest 2009; 135: 1045-1049.
- (15) Ali Z, Dirks CG, Ulrik CS. *Long-term mortality among adults with asthma: a 25-year follow-up of 1,075 outpatients with asthma*. Chest 2013; 143: 1649-1655.
- (16) Bellia V, Pedone C, Catalano F, et al. *Asthma in the elderly: mortality rate and associated risk factors for mortality*. Chest 2007; 132: 1175-1182.
- (17) Kim MS, Cho YJ, Moon HB, Cho SH. *Factors for poor prognosis of near-fatal asthma after recovery from a life-threatening asthma attack*. Korean J Intern Med 2008; 23: 170-175.
- (18) Gonzalez-Barcala FJ, Calvo-Alvarez U, Garcia-Sanz MT, et al. *Characteristics and prognosis of near-fatal asthma exacerbations*. Am J Med Sci 2015;350: 98-102.
- (19) Holley AD, Boots RJ. *Review article: management of acute severe and near-fatal asthma*. Emerg Med Australas 2009; 21: 259-268.
- (20) Romagnoli M, Caramori G, Braccioni F, et al. *Near-fatal asthma phenotype in the ENFUMOSA Cohort*. Clin Exp Allergy 2007; 37: 552-557.
- (21) Alvarez GG, Schulzer M, Jung D, Fitzgerald JM. *A systematic review of risk factors associated with near-fatal and fatal asthma*. Can Respir J 2005; 12: 265-270.
- (22) Gelb AF, Licuanan J, Shinar CM, et al. *Unsuspected loss of lung elastic recoil in chronic persistent asthma*. Chest 2002; 121: 715-721.
- (23) Kuyper LM, Pare PD, Hogg JC, et al. *Characterization of airway plugging in fatal asthma*. Am J Med 2003; 115: 6-11.
- (24) Magadle R, Berar-Yanay N, Weiner P. *Risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea*. Chest 2002; 121: 329-333.
- (25) Phipps P, Garrard CS. *The pulmonary physician in critical care • 12: Acute severe asthma in the intensive care unit*. Thorax 2003; 58: 81-88.
- (26) Medoff BD. *Invasive and non-invasive ventilation in patients with asthma*. Respir Care 2008; 53: 740-748.
- (27) Scala R. *Noninvasive ventilation in severe acute asthma? Still far from the truth*. Respir Care 2010;55: 630-637.
- (28) Molfino NA, Nannini LJ, Martelli AN, Slutsky AS. *Respiratory arrest in near-fatal asthma*. N Engl J Med 1991; 324: 285-288.
- (29) Marini JJ. *Dynamic hyperinflation and auto-positive end-expiratory pressure: lessons learned over 30 years*. Am J Respir Crit Care Med 2011;184: 756-762.

- (30) Leatherman J. *Mechanical ventilation for severe asthma*. Chest 2015;147: 1671-1680.
- (31) Mountain RD, Sahn SA. *Clinical features and outcome in patients with acute asthma presenting with hypercapnia*. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 535-539.
- (32) Rodrigo GJ, Rodriquez Verde M, Peregalli V, et al. *Effects of short-term 28% and 100% oxygen on PaCO₂ and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial*. Chest 2003; 124: 1312-1317.
- (33) McFadden ER Jr. *Acute severe asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:740-59.
- (34) Antó JM, Sunyer J, Reed CE, et al. *Preventing asthma epidemics due to soybeans by dust-control measures*. N Engl J Med 1993;329: 1760-1763. D'Amato G, Liccardi G. *Outdoor air pollution, climatic changes and allergic bronchial asthma*. Eur Respir Mon 2002; 21: 30-51.
- (35) O'Hollaren M T, Yunginger JW Offord KP, et al. *Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma*. N Engl J Med 1991; 324: 359-363.
- (36) Denning DW, Driscoll BR, Hogaboam CM, et al. *The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence*. Eur Respir J 2006; 27: 615-626.
- (37) D'Amato G, Spiekma FThM. *Aerobiologic and clinical aspects of mould allergy in Europe. EAACI. Position paper*. Allergy 1995; 50: 870-877.
- (38) Löser S, Gregory LG, Zhang Y, et al. *Pulmonary ORMDL3 is critical for induction of Alternaria-induced allergic airways disease*. J Allergy Clin Immunol 2017; 139: 1496-1507.
- (39) Packe GE, Ayres JG. *Asthma outbreak during a thunderstorm*. Lancet 1985; 2: 199-204.
- (40) Marks GB, Colquhoun JR, Girgis ST, et al. *Thunderstorm outflows preceding epidemics of asthma during spring and summer*. Thorax 2001; 56: 468-471.
- (41) D'Amato G, Holgate ST, Pawankar R, et al. *Meteorological conditions, climate change, new emerging factors and asthma and related allergic disorders. A statement of the World Allergy Organization*. World Allergy Organ J 2015; 8: 25.
- (42) D'Amato G, Vitale C, D'Amato M, et al. *Thunderstorm-related asthma: what happens and why*. Clin Exp Allergy 2016;46:390-6.
- (43) D'Amato G, Cecchi L, Annesi-Maesano I. *A trans-disciplinary overview of case reports of thunderstorm-related asthma outbreaks and relapse*. Eur Respir Rev 2012;21:82-7.
- (44) D'Amato G, Corrado A, Cecchi L, et al. *A relapse of near-fatal thunderstorm asthma*. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2013;45:116-7.
- (45) D'Amato G, Annesi Maesano I, Molino A, et al. *Thunderstorm related asthma attacks*. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1786-7.
- (46) British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *British guidelines on the management of asthma*. Thorax 2008;63:iv1-121.
- (47) Chien JW, Ciuffo R, Novak R, et al. *Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma*. Chest 2000;117:728-33.
- (48) Lee CC, Mankodi D, Shaharyar S, et al. *High flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review*. doi: 10.1016/j.rmed.2016.11.004. Epub 2016; 121: 100-108.
- (49) Pilar J, Modesto I Alapont V, Lopez-Fernandez YM, et al. *High-flow nasal cannula therapy versus non-invasive ventilation in children with severe acute asthma exacerbation: an observational cohort study*. Med Intensiva 2017. doi: 10.1016/j.medin.2017.01.001. Epub ahead of print.
- (50) Rodrigo GJ. *Inhaled therapy for acute adult asthma*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003; 3: 169-175.
- (51) Silverman R. *Treatment of acute asthma. A new look at the old and at the new*. Clin Chest Med 2000; 21: 361-379.
- (52) Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, et al. *The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol*. Chest 2006; 129: 15-26. Erratum in: Chest 2006;129:1393.

- (53) Barnes PJ. *Mechanisms of action of glucocorticoids in asthma*. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 21-27.
- (54) Svedmyr N. *Action of corticosteroids on beta-adrenergic receptors. Clinical aspects*. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 31-38.
- (55) Stein LM, Cole RP. *Early administration of corticosteroids in emergency room treatment of acute asthma*. Ann Intern Med 1990; 112: 822-827.
- (56) Manser R, Reid D, Abramson M. *Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients*. Cochrane Database Syst Rev 2001; CD001740.
- (57) Harrison BD, Stokes TC, Hart GJ, et al. *Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure*. Lancet 1986;1: 181-184.
- (58) Ellul-Micallef R, Fenech FF. *Effect of intravenous prednisolone in asthmatics with diminished adrenergic responsiveness*. Lancet 1975; 2: 1269-1271.
- (59) Dhand R, Tobin MJ. *Inhaled bronchodilator therapy in mechanically ventilated patients*. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 3-10.
- (60) Sellers WF. *Inhaled and intravenous treatment in acute severe and life-threatening asthma*. Br J Anaesth 2013; 110: 183-190.
- (61) Dhand R. *Inhalation therapy with metered-dose inhalers and dry powder inhalers in mechanically ventilated patients*. Respir Care 2005; 50: 1331-1334.
- (62) Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. *Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma*. Cochrane Database Syst Rev 2000; CD002742.
- (63) Dominguez LJ, Barbagallo M, Di Lorenzo G, et al. *Bronchial reactivity and intracellular magnesium: a possible mechanism for the bronchodilating effects of magnesium in asthma*. Clin Sci (Lond) 1998; 95: 137-142.
- (64) Silverman RA, Osborn H, Runge J, et al. *IV Magnesium sulfate in the treatment of acute severe asthma: a multicenter randomized controlled trial*. Chest 2002; 122: 489-497.
- (65) Antoniu SA. *Intravenous montelukast in asthma exacerbations: could it help?* Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2003; 3: 521-523.
- (66) Schwartz SH. *Treatment of status asthmaticus with halothane*. JAMA 1984;251: 2688-2689.
- (67) Echeverria M, Gelb AW, Wexler HR, et al. *Enflurane and halothane in status asthmaticus*. Chest 1986; 89: 152-154.
- (68) Johnston RG, Noseworthy TW, Friesen EG, et al. *Isoflurane therapy for status asthmaticus in children and adults*. Chest 1990; 97: 698-701.
- (69) Hemming A, MacKenzie I, Finfer S. *Response to ketamine in status asthmaticus resistant to maximal medical treatment*. Thorax 1994; 49: 90-91.
- (70) Gerson JI. *Intravenous fentanyl for the treatment of status asthmaticus*. Crit Care Med 1989; 17: 382-383.
- (71) Brenner B, Corbridge T, Kazzi A. *Intubation and mechanical ventilation of the asthmatic patient in respiratory failure*. J Allergy Clin Immunol 2009;124: 19-28.
- (72) United States Environmental Protection Agency (EPA). *Indoor environment division office of air and radiation (6609J). Asthma facts*. Available on http://www.p16plus.org/wp-content/uploads/2013/05/Asthma_Fact_Sheet_5_2_131.pdf. Nava S, Hill N. *Non-invasive ventilation in acute respiratory failure*. Lancet 2009; 374: 250-259.
- (73) Ram FS, Wellington S, Rowe B, et al. *Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma*. Cochrane Database Syst Rev 2005; 12: CD004360.

- (74) Nava S, Navalesi P, Conti G. *Time of non-invasive ventilation*. Intensive Care Med 2006; 32: 361-370.
- (75) Scala R. *Noninvasive ventilation for acute asthma. "Spill-over" or "Lighted Windows"?* Ann Am Thorac Soc 2016; 13: 1005-1007.
- (76) Braman SS, Kaemmerlen JT. *Intensive care of status asthmaticus: a 10-year experience*. JAMA 1990;264: 366-368.
- (77) Meduri GU, Cook TR, Turner RE, et al. *Noninvasive positive pressure ventilation in status asthmaticus*. Chest 1996;110: 767-774.
- (78) Fernandez MM, Villagra A, Blanch L, Fernandez R. *Non-invasive mechanical ventilation in status asthmaticus*. Intensive Care Med 2001; 27: 486-492.
- (79) Soroksky A, Stav D, Shpirer I. *A pilot prospective, randomized, placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack*. Chest 2003; 123: 1018-1025.
- (80) Gupta D, Nath A, Agarwal R, et al. *A prospective randomized controlled trial on the efficacy of noninvasive ventilation in severe acute asthma*. Respir Care 2010; 55: 536-543.
- (81) Soma T, Hino M, Kida K, Kudoh S. *A prospective and randomized study for improvement of acute asthma by non-invasive positive pressure ventilation*. Intern Med 2008; 47: 493-501.
- (82) Brandão DC, Lima VM, Filho VG, et al. *Reversal of bronchial obstruction with bi-level positive airway pressure and nebulization in patients with acute asthma*. J Asthma 2009; 46: 356-361.
- (83) Holley MT, Morrissey TK, Seaberg DC, et al. *Ethical dilemmas in a randomized trial of asthma treatment: can Bayesian statistical analysis explain the results?* Acad Emerg Med 2001; 8: 1128-1135.
- (84) Thill PJ, McGuire JK, Baden HP, et al. *Noninvasive positive pressure ventilation in children with lower airway obstruction*. Pediatr Crit Care Med 2004;5:337-42. Erratum: Pediatr Crit Care Med 2004; 5: 590.
- (85) Hilbert G, Clouzeau B, Nam Bui H, Vargas F. *Sedation during non-invasive ventilation*. Minerva Anestesiol 2012; 78: 842-846.
- (86) Ozyilmaz E, Ugurlu AO, Nava S. *Timing of noninvasive ventilation failure: causes, risk factors, and potential remedies*. BMC Pulm Med 2014; 14: 19.
- (87) Nanchal R, Kumar G, Majumdar T, et al. *Utilization of mechanical ventilation for asthma exacerbations: analysis of a national database*. Respir Care 2014; 59: 644-653.
- (88) Walkey AJ, Wiener RS. *Use of noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure, 2000-2009. A Population-based study*. Ann Am Thorac Soc 2013; 10: 10-17.
- (89) Stefan MS, Nathanson BH, Lagu T, et al. *Outcomes of Noninvasive and Invasive Ventilation in Patients Hospitalized with Asthma Exacerbation*. Ann Am Thorac Soc 2016; 13: 1096-1104.
- (90) Gehlbach B, Kress JP, Kahn J, et al. *Correlates of prolonged hospitalization in inner-city ICU patients receiving noninvasive and invasive positive pressure ventilation for status asthmaticus*. Chest 2002; 122: 1709-1714.
- (91) Afessa B, Morales I, Cury JD. *Clinical course and outcome of patients admitted to an ICU for status asthmaticus*. Chest 2001;120: 1616-1621.
- (92) Murase K, Tomii K, Chin K, et al. *The use of non-invasive ventilation for life-threatening asthma attacks: Changes in the need for intubation*. Respirology 2010; 15: 714-720.
- (93) Leatherman JW, McArthur C, Shapiro RS. *Effect of prolongation of expiratory time on dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients with severe asthma*. Crit Care Med 2004;32: 1542-1545.
- (94) Stather DR, Stewart TE. *Clinical review: mechanical ventilation in severe asthma*. Crit Care 2005;9: 581-587.
- (95) Tuxen DV. *Detrimental effects of positive end-expiratory pressure during controlled mechanical ventilation of patients with severe airflow obstruction*. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 5-9.
- (96) Darioli R, Perret C. *Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus*. Am Rev Respir Dis 1984;129: 385-387.
- (97) Al Ashry HS, Modrykamien AM. *Humidification during mechanical ventilation in the adult patient*. Biomed Res Int 2014;2014: 715434.