

La terapia con nasocannule ad alto flusso nel neonato pretermine

High Flow Nasal Cannulae in preterm infants

E. Ciuffini,¹ M. Colnaghi,¹ A. Lavizzari,¹ D. Mercadante,¹ S. Musumeci,¹ E. Mosca¹

Key words: non-invasive ventilation, high flow nasal cannula, preterm infant

Abstract

Despite of improved survival of premature infants, the incidence of long term pulmonary complications, mostly associated with ventilation-induced lung injury, remains high. Non invasive ventilation (NIV) is able to reduce the adverse effects of mechanical ventilation. Although nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) is an effective mode of NIV, traumatic nasal complications and intolerance of the nasal interface are common. Recently high flow nasal cannula (HFNC) is emerging as an efficient, better tolerated form of NIV, allowing better access to the baby's face, which may improve nursing, feeding and bonding. The aim of this review is to discuss the available evidence of effectiveness and safety of HFNC in preterm newborns with respiratory distress syndrome (RDS). It is known that distending pressure generated by HFNC increases with increasing flow rate and decreasing infant size and varies according to the amount of leaks by nose and mouth. The effects of HFNC on lung mechanics, its clinical efficacy and safety are still insufficiently investigated. In conclusion, there is a growing evidence of the feasibility of HFNC as an alternative mode of NIV. However, further larger randomized trials are required, before being able to recommend HFNC in the treatment of moderate respiratory distress of preterm infants.

Riassunto

Nonostante una migliorata sopravvivenza dei neonati prematuri, l'incidenza delle complicazioni polmonari a lungo termine, per lo più associate a danno indotto dalla ventilazione, rimane ancora elevata. La ventilazione non invasiva (NIV) è in grado di ridurre gli eventi avversi indotti dalla ventilazione meccanica. La somministrazione per via nasale di pressione positiva continua nelle vie aeree (NCPAP), pur rimanendo un'efficace modalità di NIV, può causare complicazioni di tipo traumatico a livello nasale e intolleranza all'interfaccia del supporto. Recentemente, la terapia con nasocannule ad alto flusso (HFNC) si sta diffondendo come modalità di assistenza ventilatoria non invasiva efficace e meglio tollerata, in quanto permette un migliore accesso al neonato facilitando così l'assistenza infermieristica, la nutrizione e il contatto con la famiglia e l'ambiente esterno. Lo scopo di questa review è quello di riportare l'evidenza attuale dell'efficacia e sicurezza di HFNC in neonati pretermine con sindrome da distress respiratorio (RDS). E' noto che le pressioni di distensione generate da HFNC aumentano con l'aumentare dell'entità del flusso e con il diminuire del peso del neonato, e che variano in relazione dell'entità delle perdite da naso e bocca. Gli effetti di HFNC sulla meccanica polmonare e la sua efficacia e sicurezza in ambito clinico non sono ancora stati adeguatamente indagati. In conclusione, si sta diffondendo una crescente evidenza dell'efficacia della terapia ad alto flusso come modalità di assistenza ventilatoria alternativa. Tuttavia, ulteriori e più estesi studi randomizzati sono necessari, prima di essere in grado di raccomandare tale modalità ventilatoria nel trattamento della RDS moderata in neonati pretermine.

¹ NICU, Department of Clinical Sciences and Community Health, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano

Indirizzo per la corrispondenza (Corresponding author):

Dott. Mariarosa Colnaghi

NICU, Department of Clinical Sciences and Community Health, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano

Phone/Fax: +390255032311/2217

Email: mariarosa.colnaghi@mangiagalli.it

Introduzione

I progressi nell'assistenza perinatale hanno portato ad un'aumentata sopravvivenza di neonati prematuri, in particolare di basso peso e bassa età gestazionale. Non si è osservata tuttavia una riduzione nell'incidenza di complicanze a lungo termine, come la broncodisplasia polmonare (BPD), che riconosce nel danno da ventilazione uno dei fattori patogenetici principali.

L'assistenza ventilatoria è, infatti, una potenziale causa di interferenza e/o inibizione dello sviluppo polmonare e quindi di danno d'organo, in particolar modo per un organo immaturo e vulnerabile come il polmone del neonato pretermine.¹ Uno degli obiettivi principali della ricerca nell'ambito dell'assistenza ventilatoria del neonato con sindrome da distress respiratorio (RDS) è pertanto quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di modalità ventilatorie che siano potenzialmente in grado di limitare gli effetti avversi della intubazione e della ventilazione meccanica invasiva.

Per questo motivo negli ultimi anni si è assistito ad un progressivo e rinnovato interesse per l'assistenza ventilatoria non invasiva che risponde all'esigenza di limitare lo sviluppo di danno polmonare nel neonato, in particolare pretermine.² Nell'ambito della ventilazione non invasiva del neonato, la modalità oggi più estesamente utilizzata, anche nella gestione di neonati di basso peso e bassa età gestazionale con distress respiratorio moderato, è la pressione positiva continua delle vie aeree per via nasale (NCPAP, *Nasal Continuous Positive Airway Pressure*).³

L'efficacia di tale modalità di assistenza ventilatoria dipende da un adeguato training del personale medico ed infermieristico e dall'effettiva erogazione del livello di CPAP prefissato e quindi dal corretto posizionamento del sistema di erogazione. Tale sistema si caratterizza per un'interfaccia di discreto ingombro che è difficile da mantenere correttamente in sede senza aumentare il rischio di traumi a livello nasale e senza limitare l'interazione del neonato con l'ambiente ed i genitori, una volta raggiunta la stabilità clinica.^{4,5}

La terapia con naso-cannule ad alto flusso (*High Flow Nasal Cannula*) sembra costituire un'alternativa efficace alla NCPAP e sta guadagnando un interesse crescente in ambito neonatologico. Rispetto alla NCPAP, la terapia con HFNC risulta vantaggiosa per semplicità d'uso, facilità nell'applicazione, migliore tollerabilità da parte del paziente, semplificazione dell'assistenza infermieristica ed è in grado di favorire più precocemente il contatto del neonato con la famiglia e l'ambiente circostante e di influenzare quindi positivamente lo sviluppo del neonato.

La terapia con HFNC consiste nella somministrazione di un flusso di gas (aria o ossigeno) più elevato rispetto al picco di flusso inspiratorio del paziente; in particolare in ambito neonatologico la terapia ad alto flusso prevede l'utilizzo di flussi >2 l/min. La miscela di gas, adeguatamente umidificata e riscaldata grazie a tecnologie innovative, viene somministrata per mezzo di naso-cannule di piccolo calibro, con dimensioni non superiori al 50% dell'area esterna dell'orifizio nasale.⁶ Nella popolazione neonatale, la ventilazione mediante HFNC trova indicazione nel trattamento dell'apnea della prematurità, nella gestione della RDS lieve-moderata sia in fase acuta che in fase post-estubazione, nei lenti divezzamenti dalla NCPAP e nelle condizioni di trauma nasale da NCPAP.⁷ Tuttavia, un aspetto cruciale della ventilazione con HFNC è rappresentato da un'evidenza ancora limitata della sua efficacia, come confermato da una recente metanalisi.⁸

Scopo di questa review è di valutare i dati presenti in letteratura riguardanti l'uso e le indicazioni della terapia con naso-cannule ad alto flusso nel neonato pretermine.

Principio di funzionamento e meccanismi d'azione della terapia con nasocannule ad alto flusso

Il principio fondamentale di funzionamento della terapia con HFNC consiste nell'erogazione di flussi elevati che in fase inspiratoria eccedono le richieste del paziente e in fase espiratoria determinano un "washout" dello spazio morto nasofaringeo. In questo modo in fase inspiratoria il gas è idealmente condizionato e con una precisa frazione di O₂ senza che si determini un intrappolamento d'aria, mentre in fase espiratoria viene favorito un miglioramento della ventilazione. Tutto ciò è possibile grazie alle innovazioni tecnologiche che determinano un adeguato riscaldamento ed umidificazione dei gas. Una crescente evidenza supporta i seguenti meccanismi d'azione nella terapia con HFNC:⁹

- 1) la HFNC determina un washout dello spazio morto nasofaringeo. Con questo meccanismo si ottengono due effetti fondamentali:
 - lo spazio nasofaringeo diventa un "reservoir" di gas fresco, poiché questo spazio viene lavato dei gas di fine espirazione durante appunto l'espirazione e quindi all'inspirazione successiva è disponibile gas fresco, condizionato e con desiderata concentrazione di O₂;
 - il washout dello spazio morto determina una maggiore efficienza della ventilazione alveolare che contribuisce in modo più rilevante alla ventilazione minuto; si migliora così l'efficienza degli scambi gassosi e degli sforzi respiratori;
- 2) la HFNC fornisce un flusso inspiratorio superiore alle richieste del paziente, tale da favorire in fase inspiratoria una riduzione delle resistenze delle prime vie aeree e quindi del lavoro resistivo;
- 3) l'erogazione di gas adeguatamente umidificati e riscaldati migliora il trofismo della mucosa nasale con riduzione delle perdite insensibili legate alla *perspiratio*, riduzione di possibile broncospasmo e conseguente miglioramento della meccanica polmonare;
- 4) l'erogazione di gas umidificati e riscaldati riduce la quota di lavoro metabolico correlata al condizionamento dei gas;
- 5) la pressione di distensione erogata dipende dall'entità delle perdite attorno alle nasocannule e dalla bocca oltre che dalle dimensioni dello spazio morto nasofaringeo. Questa pressione erogata, non esattamente predicibile, dipende quindi dall'ampiezza delle vie di fuga oltre che dall'entità del flusso.

Pressioni di distensione generate dalla terapia con nasocannule ad alto flusso

La terapia con HFNC, nonostante si avvalga dell'uso di un sistema aperto, inevitabilmente si associa allo sviluppo di una pressione di distensione a livello del nasofaringe. Questa pressione dipende dall'entità del leak, dall'anatomia nasofaringea (e quindi in certa misura dal peso del neonato), dalla relazione tra le dimensioni delle cannule e le dimensioni delle narici e dall'entità del flusso ero-

gato. La pressione di distensione che viene erogata, sebbene contribuisce ai meccanismi di azione della HFNC, non ne costituisce l'obiettivo primario.

Negli ultimi anni diversi autori hanno studiato le pressioni associate alla terapia ad alto flusso, presentando talora opinioni contrastanti: rischio di generare pressioni troppo elevate e potenzialmente lesive sul polmone del neonato prematuro, oppure diametralmente all'opposto, pressioni troppo basse ed insufficienti ad ottenere un minimo, essenziale reclutamento alveolare (tabella 1).

Locke et al.¹⁰ hanno sottolineato nel loro studio l'imprevedibilità e la potenziale pericolosità delle pressioni generate dalla terapia ad alto flusso in uno studio osservazionale di 13 neonati pretermine con RDS, in cui sono state misurate le variazioni della pressione di distensione in funzione sia dei livelli di flusso impostati, sia del diametro delle nasocannule. La rilevazione di valori medi di pressione esofagea di 9.8 cmH₂O misurati durante l'applicazione di flussi di 2 l/min ha portato a segnalare da parte degli autori il possibile rischio di una sovraddistensione polmonare.

Studi più recenti hanno rilevato, mediante manometria esofagea o nasofaringea, valori di pressione generati da flussi compresi tra 2 e 8 l/min non superiori a quelli comunemente usati nella pratica clinica in neonati pretermine e corrispondenti ad una NCPAP di 6 cmH₂O.¹¹⁻¹⁵

Uno studio osservazionale di crossover in 40 neonati prematuri ha dimostrato che la HFNC è in grado di generare pressioni clinicamente significative ed analoghe a quelle prodotte dalla NCPAP, proporzionali sia ai flussi impostati che al peso del neonato.¹¹

Lo studio di Wilkinson et al.,¹² in cui è stata misurata la pressione retrofaringea in 18 neonati trattati con HFNC, ha confermato la presenza di una relazione esistente tra pressione, flusso e peso dei neonati riportando un'equazione per predire le pressioni generate dalla HFNC a partire dalla conoscenza dei flussi erogati e del peso del neonato.

L'imprevedibilità della pressione generata ad un dato flusso di HFNC, a causa delle grandi variazioni intra- ed inter-paziente, è evidente dai risultati dello studio di Lampland et al.¹³ in cui la NCPAP a 6cmH₂O è stata paragonata alla HFNC con flussi tra 1-6 l/min in 15 neonati prematuri con RDS. L'imprevedibilità delle pressioni generate a partire da un dato flusso è stata confermata da studi recenti in vitro in modelli artificiali di polmoni neonatali; in questi studi le pressioni generate da HFNC aumentavano all'aumentare del flusso erogato, ma rimanevano imprevedibili a causa di variazioni d'ampiezza delle vie di fuga.^{14,15}

Gli studi sinora condotti, volti a determinare le pressioni generate dalla terapia con HFNC, si caratterizzano per eterogeneità della popolazione in esame, diversità metodologiche per la misurazione delle pressioni, disegno dello studio, apparecchiature utilizzate e dimensioni delle nasocannule. Per tale motivo non è, ad oggi, ancora possibile trarre conclusioni univoche in merito. Tutti gli autori sembrano concordare sulla possibilità di generare pressioni clinicamente rilevanti, tuttavia un aspetto cruciale della terapia ad alto flusso che merita di essere enfatizzato è l'estrema variabilità dei range pressori sia inter che intra-paziente.

Effetti della terapia con nasocannule ad alto flusso sulla meccanica respiratoria

Gli effetti della HFNC sulla meccanica respiratoria sono stati valutati in alcuni studi, anche se in modo insufficiente e nel contesto di una notevole variabilità nelle popolazioni di studio, metodiche di valutazione e modalità di assistenza con nasocannule (tabella 1).

Locke et al.¹⁰ hanno dimostrato, utilizzando flussi compresi tra 0,5 e 2 l/min, una riduzione dell'asincronia toraco-addominale con l'aumentare del flusso e del diametro delle nasocannule. Boumecid et al.¹⁶ hanno paragonato la NCPAP con flusso variabile a 5 cmH₂O, la NCPAP convenzionale a 5 cmH₂O e la HFNC a 2 l/min in 19 neonati pretermine. La NCPAP a flusso variabile in confronto alle altre due modalità migliorava il volume corrente e gli indici di asincronia toraco-addominale, tuttavia non si è osservata alcuna differenza per gli stessi indicatori tra NCPAP convenzionale e HFNC.

Lo studio di Saslow et al.¹⁷ ha valutato il lavoro respiratorio ed alcuni parametri di meccanica respiratoria in 18 neonati pretermine sottoposti ad assistenza in HFNC a 3, 4 e 5 l/min o con NCPAP a 6 cmH₂O. In questo studio di crossover non si sono osservate differenze significative in termini di lavoro respiratorio, compliance, angolo di fase, frequenza respiratoria e volume corrente tra le due modalità; secondo gli autori quindi la HFNC fornisce un supporto analogo alla NCPAP nel pretermine con distress respiratorio moderato.

Il "breathing pattern" e gli scambi gassosi sono stati valutati nello studio di Frizzola et al.¹⁸ in un modello animale di maialino con danno polmonare indotto, trattati con NCPAP e HFNC a 2-8 l/min in situazione sia di ridotta che aumentata perdita d'aria. Sia il breathing pattern che gli scambi gassosi miglioravano con modalità flusso-dipendente ed in modo più rilevante nei trattati con HFNC. In particolare, i valori di CO₂ si riducevano con l'aumentare dei flussi impostati ed in modo indipendente dall'ampiezza delle perdite d'aria, mentre l'ossigenazione aumentava con l'aumento del flusso e l'aumentata perdita d'aria.

In conclusione, la HFNC sembrerebbe avere un'efficacia clinica paragonabile alla NCPAP in neonati pretermine probabilmente solo a flussi maggiori di 2 l/min.

Utilizzo clinico della HFNC nel neonato pretermine

Prevenzione della reintubazione

L'utilizzo della HFNC come alternativa alla NCPAP nella prevenzione della reintubazione costituisce una delle indicazioni d'uso della HFNC anche se vi sono ancora scarse evidenze al riguardo (tabella 2). Solo due studi randomizzati controllati hanno analizzato infatti questo aspetto dell'assistenza.^{19,20} Nello studio di Woodhead et al.¹⁹ non si è osservato nessun fallimento dell'estubazione entro 24 ore in un gruppo trattato con HFNC con adeguata umidificazione e riscaldamento, mentre si osservava un fallimento nel 47% dei soggetti trattati con HFNC tradizionale, non umidificata né riscaldata.

Tabella 1

STUDI RELATIVI ALL'EFFETTO DELLA TERAPIA CON NASOCANNULE AD ALTO FLUSSO SULLA PRESSIONE DI DISTENSIONE, SULLA MECCANICA RESPIRATORIA E SUGLI SCAMBI GASSOSI.

Studio, pubblicazione	Popolazione	Tipo di studio, obiettivo e disegno	Apparecchi per HFNC e NCPAP e dimensioni NC	Principali risultati
Locke [10] 1993	n. 13 EG 30 sett. PN 1377 g	Studio osservazionale: misure di pressione esofagea e di breathing pattern in neonati con HFNC.	HFNC: Salter Labs (flusso a 0,5-2 l/min) NC: 0,2 e 0,3 cm	(1) Nessuna pressione generata con NC piccole a qualsiasi flusso impostato; (2) NC più larghe generano pressioni che aumentano con l'aumentare dei flussi (PDP media di 9 cmH2O a flussi di 2 l/min) e riducono le asincronie respiratorie.
Sreenan Pediatrics. [11] 2001	n. 40 EG 28,7 +/- 2.5 PN 1256 +/-417 EPMS 30,3+/-3.8 PS 1260 +/- 398 Patologia: AOP	Studio osservazionale di cross-over: (1)HFNC vs NCPAP in AOP; (2) determinare entità dei flussi di HFNC per PDP analoghe a CPAP 6 cmH2O. Metodo: NCPAP 6 cmH2O per 6 h, poi a NC per altre 6 h. Flusso NC modificato sino a riprodurre le PDP ottenute con NCPAP.	HFNC: Salter Labs (flussi a 1-2,5 l/min) NCPAP: Infant Star 500 e 950 ventilators	(1)NCPAP e HFNC analoghi in termini di efficacia nella prevenzione AOP, outcome secondari ed eventi avversi. (2) Pressioni analoghe tra NCPAP 6 cmH2O e HFNC. Flussi di HFNC richiesti per generare PDP analoghe a quelle prodotte da CPAP aumentano all'aumentare del peso del pz, secondo equazione: Flusso(l/min) = 0.92 + 0.68x; x=peso (Kg).
Wilkinson J Perinatol. [12] 2008	n. 18 EG 27,1 (24,5-34,3) PN 944 (534-1868) EPMS 33,6 (29-56) PS 1619 (816-4400) Patologie: RDS, CLD, AOP.	Studio osservazionale: misurare PDP generate da HHHFNC in pretermine. Metodo: Partendo dal flusso di HFNC impostato sul pz, aumento a 8 l/min e progressiva riduzione a 2 l/min.	HHHFNC: Fisher &Paykel (flussi a 2-8 l/min) NC Ø: 0,14-0,19-0,27 cm	HHHFNC tra 2-8 l/min possono generare PDP clinicamente significative. PDP correlata linearmente al flusso (PDP media aumenta di 0.8 cmH2O per ogni aumento di flusso di 1L/min). PDP è inversamente correlata al peso (PDP media diminuisce di 1.4 cmH2O, per ogni aumento di 1kg). PDP non è influenzata da chiusura della bocca. PDP (cm H2O) = 0,7+1,1*F (F= flusso per peso). PDP sempre ≤ 10 cm H2O a tutti i livelli di flusso tranne per 2 pz (con un max di 12 cmH2O).
Lampland J Pediatr. [13] 2009	n. 15 EG 29,5 +/-1.9 PN 1324+/-424 EPMS 5+/-1.9 gg Patologie: RDS	Studio osservazionale di cross-over: (1) FiO2, SaO2, RDS score; (2) PDP in NCPAP vs HHHFNC. Metodo: 5 min di registrazione dopo 25 min di equilibrizzazione. Condizioni studiate: CPAP 6 cmH2O, HFNC da 6 a 1 l/min riducendo il flusso di 1l/min ogni 30 min.	HHHFNC: Fisher &Paykel NCPAP:Babylog 8000 NC Ø: 0.24 cm	(1) Non differenze tra CPAP e HHHFNC in FiO2, SaO2, RDS score. (2) I valori di PDP aumentano con l'aumentare del flusso. Valori di PDP simili tra NCPAP 6 cmH2O e HHHFNC a differenti flussi, ma comparsa di tachipnea nei pz con flussi più bassi. PDP non può essere predetta sulla base del flusso per grande variabilità inter e intrapaziente. Conduce una parte dello studio in vitro, conclude: una pressure-limiting-valve è necessaria per controllo PDP.
Hasan [14] 2011	Studio in vitro	Studio su un modello polmonare: (1) PDP generata da due device di HFNC; (2) influenza di airleaks. Randomizzazione di flussi da 0 a 12 l/min per ogni device e variando gli airleaks -> misura P lar, P prong, P device in 40sec	HHHFNC: VPT 2000i e F&P	PDP generata è proporzionale al flusso e dipende anche dal device e dall'airleaks: F&P genera PDP > rispetto al VPT fino a flussi di 8 l/min, viceversa a flussi maggiori di 8 l/m. PDP rimane imprevedibile.
Silvieri Pediatric Pulmonology [15] 2012	Studio in vitro	Studio su un modello polmonare: misura di PDP per diversi flussi e diversi leak di narici e bocca.	HHHFNC: F&P	PDP non predicibili. Un uso efficace e sicuro di HHHFNC richiede la scelta attenta della misura delle NC.
Boumeccid Arch Dis Fetal Neonatal [16] 2007	n. 13 EG 29 PN 1350 +/- 350 EPMS: 3 +/- 1gg Patologia: RDS (FiO2<30%)	Studio osservazionale di cross-over: confronto Breathing pattern in NCPAP vs BiPAP vs HFNC dopo intubazione. Metodo: alternano i 3 device in ordine random per 30 min ognuno (5cmH2O o 2l/min)	NCPAP: Infant flow e baby flow HFNC: non umidificato, non riscaldato (flusso di 2l/min) NC Ø: 0.15 cm	Migliori valori di Breathing pattern (Vt, indice di asincronia) in BiPAP in confronto con NCPAP e HFNC. No differenze tra NCPAP e HFNC.
Saslow J Perinatol. [17] 2006	n. 18 EG 28.2 +/- 3.2 PN 1118+/- 418 EPMS 26.1+/-25.3 PS 1542+/-433 Patologie: AOP, RDS, CLD.	Studio osservazionale di cross-over: confronto WOB in NCPAP vs HHHFNC. Metodo: 4 condizioni ventilatorie: NCPAP 6 cmH2O, HHHFNC 3,4,5 l/min; durata di ogni condizione 5 min, acquisizione solo ultimi 30 sec.	HHHFNC: Vapotherm2000i NCPAP: Bird ventilator NC Ø: 0.507 cm	Non significative differenze in WOB (inspiratorio, elastico, resistivo), compliance, angolo di fase, FR, Vt. Non significative differenze di PDP eccetto che con HHHFNC a 5l/min (nonostante grande variabilità intrapaziente e interpaziente). Maggiore tendenza all'asincronia con HHHFNC.
Frizzola Pediatric Pulmonology [18] 2011	n. 13 PS 6+/-0,2 kg EPMS: 13 +/- 8gg Patologie: Induced respiratory failure (ac. oleico IV)	Studio in crossover su modelli animali: (1) PaO2 e PaCO2, (2) PDP generate da CPAP e HHHFNC. Misure di Breathing Pattern, PDP e gas in 15 min per NCPAP, HHHFNC hi-leak e HHHFNC-low-leak in ordine random. Ogni modalità tra 2-8lpm o 2-6cmH2O	HHHFNC: VPT NCPAP: Bird infant ventilator	(1) PDP e PaO2 aumentano con l'aumentare del flusso e con il diminuire del leak; PaCO2 diminuisce con l'aumentare del flusso, indipendente dal leak. Conclusioni: migliori scambi di gas con HHHFNC; (2) PDP da CPAP sono simili a PDP da HFNC

PN: peso alla nascita; PS: peso allo studio; EG: età gestazionale; EPMS: età postnatale allo studio; NC: nasocannule; AOP: apnea della prematurità; RDS: respiratory distress syndrome; FR: Frequenza Respiratoria; Vt: volume corrente; VPT: Vapotherm; F&P: Fisher and Paykel; WOB: work of breathing; HHHFNC: heated humidified high flow nasal cannula; HFNC: high flow nasal cannula; NCPAP: nasal continuous positive airway pressure; BiPAP: bilevel positive airway pressure; PDP: positive distending pressure; P lar: pressione laringea; P prong: pressione a livello dell'apertura delle nasocannule; P device: pressione che precede le nasocannule; CLD: chronic lung disease; FiO2: frazione inspirata di ossigeno; SaO2: saturazione dell'emoglobina con l'ossigeno; PaO2: pressione parziale di ossigeno; PaCO2: pressione parziale di anidride carbonica.

Tabella 2

STUDI CLINICI RELATIVI ALL'APPLICAZIONE DELLA TERAPIA CON NASOCANNULE AD ALTO FLUSSO NELLA PREVENZIONE DELLA REINTUBAZIONE.

Studio, pubblicazione	Popolazione	Tipo di studio, obiettivo e disegno	Apparecchi per HFNC e NCPAP e dimensioni NC	Principali risultati
Woodhead J Perinat [19] 2006	n. 30 EPMS 31,5+/-3,4	RCT: HFNC vs HHHFNC nella prevenzione della reintubazione entro 24h	HFNC: ND; HHHFNC: VapoTherm 2000i NC: premature, neonate and infant size	Nessun fallimento dell'estubazione nel gruppo HHHFNC, 7 fallimenti nel gruppo HFNC (47%)
Campbell J Perinat [20] 2006	n. 40 EPMS 27,5+/-1,8	RCT: non-heated humidified HFNC vs NCPAP nella prevenzione della reintubazione entro 7 gg	HFNC: salter labs (non-heated, but humidified) NCPAP: Infant flow	(1) Più neonati reintubati con HFNC che NCPAP (60% vs 15%). (2) Gruppo HFNC: maggiore fabbisogno di O ₂ , frequenza di apnee e bradicardia post-estubazione.
Shoemaker J Perinat [22] 2007	n. 101 EPMS 27,8+/-1,5	Studio retrospettivo: HHHFNC vs NCPAP in RDS e prevenzione della reintubazione	HHHFNC: VapoTherm 2000i NCPAP: Arabella, Infant Flow, Infant star NC:0,15 cm	Non differenze significative nei principali outcome. Minore fallimento dell'estubazione (16 vs 40%) e giorni di ventilazione(9,9 19,4) con HHHFNC.
Holleman-Duray J Perinat [23] 2007		Studio retrospettivo: HHHFNC vs CPAP in RDS e prevenzione della reintubazione	HHHFNC: VapoTherm 2000i NCPAP: Sechrist Infant ventilator	Non differenze nel principale outcome. Minore frequenza ventilatoria nei pazienti HHHFNC all'estubazione (32,6 vs 28) e meno giorni di ventilazione(11,4 vs 18,5).
Miller e Dowd J Perinat [21] 2010	n. 40 EPMS 28,2	RCT: F&P HFNC vs VapoTherm 2000i nella prevenzione della reintubazione entro 72h	HHHFNC: VapoTherm 2000i e F&P NC: 0,24-0,27 (F&P); 0,25-0,28 (VapoTherm 2000i)	Nessuna differenza statisticamente significativa, ma maggior fallimento dell'estubazione con F&P, rispetto al VapoTherm (18% vs 9%)

EPMS: età postnatale allo studio;RCT: Randomized Controlled Trial, studio randomizzato controllato; NC: nasocannule; HHHFNC: heated humidified high flow nasal cannula; HFNC: high flow nasal cannula;F&P: Fisher and Paykel;NCPAP: nasal continuous positive airway pressure;RDS: respiratory distress syndrome.

Tabella 3

STUDI CLINICI RELATIVI ALL'APPLICAZIONE DELLA TERAPIA CON NASOCANNULE AD ALTO FLUSSO COME TRATTAMENTO PRIMARIO DELLA RDS E NELLO SVEZZAMENTO DALLA NCPAP.

Studio, pubblicazione	Popolazione	Tipo di studio, obiettivo e disegno	Apparecchi per HFNC e NCPAP e dimensioni NC	Principali risultati
Iranpour [26] 2011	n. 70 EPMS 32,5	RCT: NCPAP vrs HHHFNC in neonati con RDS trattati per le prime 24h con NCPAP	HHHFNC: F&P; calcolo dei flussi tramite la formula di Sreenan NC:0 ,2 cm	Nessuna differenza in termini di intubazione, morte, NEC, PDA, IVH, BPD, durata dell'ossigeno terapia e dell'ospedalizzazione. Il gruppo HHHFNC ha riportato meno traumi nasali. La più facile applicazione di HHHFNC è stata provata con un test compilato dal personale infermieristico.
Nair e Karna [24] 2005 (dati non pubblicati)	n. 67 EPMS 32	RCT: Bubble NCPAP vrs HHHFNC in neonati con RDS trattati per le prime 6h con NCPAP	HHHFNC:VapoTherm 2000i NCPAP: Bubble costant flow NC:0 ,2 cm	Nessuna differenza in termini di efficacia nel trattamento precoce di RDS (insufficienza respiratoria definita con gas ematici, apnee e bradicardie)
Abdel-Hady [25] 2011	n. 60 EPMS 31 PN 1600g	RCT: svezzamento dalla NCPAP con o senza uso di ossigenoterapia tramite NC	NCPAP: wather seal CPAP (F&P) NC: 0 ,3 cm, flussi compresi tra 2 e 0,5 l/min	Il gruppo svezzato dalla NCPAP senza l'uso di NC ha riscontrato una minore durata dell'ossigeno dipendenza (mediamente 5 vs.14 giorni) e minore durata del supporto respiratorio (10,5 vs 18 giorni). Non differenze significative in termini di successo nello svezzamento dalla NCPAP.

EPMS: età postnatale allo studio;PN: peso alla nascita; RCT: Randomized Controlled Trial, studio randomizzato controllato; NC: nasocannule; HHHFNC: heated humidified high flow nasal cannula; F&P: Fisher and Paykel; NCPAP: nasal continuous positive airway pressure; RDS: respiratory distress syndrome; NEC: necrotizing enterocolitis; PDA: patent ductus arteriosus; IVH: intraventricular hemorrhage; BPD: bronchopulmonary dysplasia.

Campbell et al.²⁰ hanno confrontato NCPAP ed HFNC (umidificata ma non riscaldata) ed hanno osservato una maggiore frequenza di reintubazioni entro 7 giorni nei trattati con HFNC (60% vs 15%). Inoltre, i neonati sottoposti a HFNC presentavano un maggior fabbisogno di O₂ e più numerosi episodi di apnea e bradicardia post-estubazione. Deve però essere segnalato che i flussi utilizzati con HFNC erano compresi tra 1,4 e 1,7 l/min, valori molto più bassi di quelli attualmente usati nella pratica clinica.

In uno studio pilota è stato osservato un maggior fallimento dell'estubazione con l'utilizzo della HFNC della Fisher & Paykel rispetto all'utilizzo della HFNC della VapoTherm (18% vs 9%), anche se si è trattato di uno studio senza potenza statistica che non consente di trarre conclusioni.²¹

In due studi retrospettivi^{22,23} è stata confrontata l'efficacia di HFNC e NCPAP nella prevenzione della reintubazione. Entrambi gli studi non hanno osservato differenze statisticamente significative tra le

due modalità di assistenza ventilatoria; in entrambi gli studi tuttavia si è osservata una minore durata del supporto ventilatorio.

In conclusione, questi studi non chiariscono ancora se la HFNC possa avere un ruolo paragonabile alla NCPAP nella prevenzione della reintubazione.

Terapia primaria della RDS o delle apnee della prematurità

Le informazioni relative al ruolo della HFNC nel trattamento precoce della RDS o delle apnee della prematurità sono al momento limitate.

Il solo studio che ha valutato il ruolo della HFNC nel trattamento dell'apnea della prematurità è quello di Sreenan et al.¹¹ che riporta una efficacia analoga di NCPAP e HFNC nel trattamento delle apnee.

L'utilizzo della HFNC come modalità primaria di assistenza ventilatoria nel trattamento della RDS è stato valutato nello studio controllato e randomizzato di Nair e Karna,²⁴ in cui 67 neonati pretermine con RDS con necessità di NCPAP nelle prime 6 ore di vita sono stati randomizzati in due gruppi: 1) NCPAP a 5-6 cmH₂O; 2) HFNC a 5-6 l/min. Lo studio, pubblicato solo come abstract perché interrotto precocemente, ha mostrato una simile frequenza di intubazione nei due gruppi e nessuna differenza tra NCPAP e HFNC in termini di outcome secondari, quali durata dell'ospedalizzazione, BPD e morte (tabella 3).

Svezamento dalla NCPAP

Il tentativo di svezamento dalla NCPAP con l'uso della HFNC è abbastanza comune nelle unità di terapia intensiva neonatale, ma non supportato da evidenze in letteratura (tabella 3).

Abdel-Hady et al.²⁵ hanno randomizzato 60 neonati pretermine che erano stabili in NCPAP con una frazione di ossigeno inspirato maggiore di 0,30 per almeno 24 ore in due gruppi: NCPAP e HFNC. Il gruppo sottoposto a HFNC ha presentato una durata maggiore di ossigenodipendenza e del supporto respiratorio.

Nello studio controllato e randomizzato di Iranpour et al.,²⁶ 70 neonati con RDS dopo essere stati trattati con NCPAP per 24 ore, sono stati randomizzati in due gruppi di trattamento: HFNC o NCPAP. Non è stata riscontrata alcuna differenza tra le due modalità di ventilazione in termini di intubazione, morte, enterocolite necrotizzante (NEC), pervietà del dotto arterioso (PDA), emorragia intraventricolare (IVH), displasia broncopulmonare (BPD), durata dell'ossigenoterapia e dell'ospedalizzazione. Il gruppo HFNC ha riportato una minore incidenza di traumi nasali.

Vantaggi e limitazioni della terapia con nasocannule ad alto flusso

La terapia con nasocannule ad alto flusso umidificato e riscaldato si caratterizza per semplicità d'uso, facilità nell'applicazione, migliore tollerabilità da parte del paziente, semplificazione dell'assistenza infermieristica ed è in grado di favorire più precocemente il contatto del neonato con la famiglia e l'ambiente circostante.

Possibili effetti di danno a carico della mucosa nasale sono più comuni in caso di terapia ad alto flusso senza adeguato riscaldamento ed umidificazione dei gas come indicato dallo studio di Woodhead et al.¹⁹ e sono minori nei trattati con HFNC rispetto ai trattati con NCPAP.^{20,26}

Nessuno degli studi pubblicati in letteratura riguardanti l'uso di HFNC ha segnalato maggiori eventi avversi rispetto a NCPAP. Pur essendoci risultati rassicuranti, i limiti di questi studi rendono ancora necessario dimostrare adeguatamente che l'uso della terapia con nasocannule ad alto flusso in neonati pretermine sia sicuro ed efficace.

Conclusioni

Benché l'utilizzo della terapia con nasocannule ad alto flusso umidificato e riscaldato negli ultimi anni si stia diffondendo nei reparti di terapia intensiva neonatale, solo un numero limitato di studi, per lo più osservazionali, è stato pubblicato in relazione al suo utilizzo nella gestione delle patologie respiratorie del neonato, in particolare del prematuro con distress respiratorio. Tali studi risultano, peraltro, molto eterogenei per caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti studiati, materiali e metodi utilizzati, obiettivi primari e secondari.

In particolare, ancora da indagare è l'efficacia e la sicurezza della terapia con HFNC ed il suo impatto su outcome a lungo termine come la durata della supplementazione di ossigeno e della ventilazione meccanica, l'incidenza di BPD e di mortalità.

Bibliografia

- 1 Donn SM, Sinha SK. Minimising ventilator induced lung injury in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2006; 91:226-230.
- 2 Sherry E Courtney. Continuous Positive Airway Pressure and Noninvasive Ventilation. Clin Perinatol 2007;34:73-92.
- 3 Cheema IU, Ahluwalia JS. The rational use of nasal continuous positive airway pressure. Current pediatrics 2003; 13: 190-195.
- 4 Yong SC, Chen SJ, Boo NY. Incidence of nasal trauma associated with nasal prong versus nasal mask during continuous positive airway pressure therapy in VLBWI: a randomized control study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed published online 7 June 2005; 90:F480-F483
- 5 Jatana KR, Oplatek A, Stein M, Phillips G, Kang DR, Elmaraghy CA. Effects of nasal continuous positive airway pressure and cannula use in the neonatal intensive care unit setting. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2010;136(3):287-91.
- 6 Wilkinson D, Andersen CC and Holberton J. Should high flow nasal cannula be used for respiratory support in preterm infants? Neonatology Today 2008; volume 3/issue 8: pag 1
- 7 Dani C, Pratesi S, Migliori C, Bertini G. High flow nasal cannula therapy as respiratory support in the preterm infant. Pediatr Pulmonol. 2009 Jul;44(7):629-34
- 8 Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, et al. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2011; 5:CD006405.

- ⁹ Dysart K, Miller T, Wolfson M, Shaffer T. Research in high flow: mechanisms of action. *Respiratory Medicine* 2009;20:1-6
- ¹⁰ Locke RG, Wolfson MR, Shaffer TH, Rubenstein D, Greenspan JS. Inadvertent administration of positive end-expiratory pressure during nasal cannula flow. *Pediatrics* 1993;91:135-138.
- ¹¹ Sreenan C, Lemke RP, Hudson-Mason A, et al. High-flow nasal cannulae in the management of apnea of prematurity: a comparison with conventional nasal continuous positive airway pressure. *Pediatrics* 2001; 107: 1081-1083.
- ¹² Wilkinson DJ, Andersen CC, Smith K, et al. Pharyngeal pressure with high-flow nasal cannulae in premature infants. *J Perinatol* 2008; 28: 42-47.
- ¹³ Lampland AL, Plumm B, Meyers PA, et al. Observational study of humidified high-flow nasal cannula compared with nasal continuous positive airway pressure. *J Pediatr* 2009; 154: 177-182.
- ¹⁴ Hasan RA, Habib RH. Effects of flow rate and airleak at the nares and mouth opening on positive distending pressure delivery using commercially available high-flow nasal cannula systems: a lung model study. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:e29-e33.
- ¹⁵ Silvieri EM, Gerdes GS, Abbasi S. Effect of HFNC Flow Rate, Cannula Size, and Nares Diameter on Generated Airway Pressures: An In Vitro Study. *Pediatric Pulmonology* 2012 Jul 23, doi: 10.1002/ppul.22636
- ¹⁶ Boumecid H, Rakza T, Abazine A, klosowski S, Matran R, Storme L. Influence of three nasal continuous positive airway pressure devices on breathing pattern in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92:F298-F300.
- ¹⁷ Saslow JG, Aghai ZH, Nakhla TA, Hart JJ, Lawrysh R, Stahl GE, Pyron KH. Work of breathing using high-flow nasal cannula in preterm infants. *J Perinatol* 2006; 26: 476-480.
- ¹⁸ Frizzola M, Miller TL, Rodriguez ME, Zhu Y, Rojas J, Hesek A, Stump A, Shaffer TH, Dysart K. High-flow nasal cannula: impact on oxygenation and ventilation in an acute lung injury model. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:67-74.
- ¹⁹ Woodhead DD, Lambert DK, Clark JM, Christensen RD. Comparing two methods of delivering high flow gas therapy by nasal cannula following endotracheal extubation: a prospective, randomized, masked, crossover trial. *J Perinatol* 2006; 26: 481-485
- ²⁰ Campbell DM, Shah PS, Shah V, Kelly EN. Nasal continuous positive airway pressure from high flow cannula versus Infant Flow for Preterm infants. *J Perinatol* 2006;26:546- 549.
- ²¹ Miller SM, Dowd SA. High-flow nasal cannula and extubation success in the premature infant: a comparison of two modalities. *J Perinatol* 2010; 30: 805-808.
- ²² Shoemaker MT, Pierce MR, Yoder BA, DiGeronimo RJ. High flow nasal cannula versus nasal CPAP for neonatal respiratory disease: a retrospective study. *J Perinatol* 2007;27:85-91.
- ²³ Holleman-Duray D, Kaupie D, Weiss MG. Heated humidified high-flow nasal cannula: use and a neonatal early extubation protocol. *J Perinatol* 2007;27:776-781.
- ²⁴ Nair G, Karna P. Comparison of effects of Vapotherm and nasal CPAP in respiratory distress. In: *PAS*. 2005:1.
- ²⁵ Abdel-Hady H, Shouman B, Aly H. Early weaning from CPAP to high flow nasal cannula in preterm infants is associated with prolonged oxygen requirement: a randomized controlled trial. *Early Hum Dev* 2011;87: 205-208.
- ²⁶ Iranpour R, Sadeghnia A, Hesaraki M. High-flow nasal cannula versus nasal continuous positive airway pressure in the management of respiratory distress syndrome. *J Isfahan Med School* 2011;29:761-771.