



studi clinici in critical care

Cause e tempi del decesso in pazienti con ARDS*

Renee D. Stapleton, MD; Bennet M. Wang, MD, MPH, FCCP;
Leonard D. Hudson, MD, FCCP; Gordon D. Rubenfeld, MD, MSc, FCCP;
Ellen S. Caldwell, MS; Kenneth P. Steinberg, MD, FCCP

Premessa: Dai primi anni ottanta, i casi di decesso di pazienti con ARDS è diminuito, e la spiegazione del fenomeno non è chiara.

Disegno e metodo: Mantenendo la stessa definizione di ARDS e insufficienza d'organo, abbiamo analizzato, consecutivamente nel tempo, gruppi di pazienti, inclusi nei nostri criteri diagnostici di ARDS, presso il nostro istituto negli anni 1982 (n = 46), 1990 (n = 112), 1994 (n = 99) e 1998 (n = 205) al fine di determinarne le cause e i "tempi" del decesso.

Risultati: Globalmente i casi di decesso si sono ridotti dal 68% nel periodo 1981-1982 fino al 29% nel 1996, con un plateau dalla metà degli anni '90 (p = 0,001 per il trend). La sindrome settica con insufficienza multipla d'organo resta la causa più comune di morte (30-50%), mentre l'insufficienza respiratoria causa una ridotta percentuale (13-19%) di decessi. La distribuzione delle cause di decesso non ha subito variazioni nel tempo. Non ci sono state variazioni nei "tempi" del decesso durante il periodo dello studio: 26-44% dei decessi avvenuti "precoemente" (< 72 ore dall'esordio dell'ARDS) e 56-74% avvenuti "tardivamente" (> 72 ore dall'esordio dell'ARDS). Comunque, l'aumentata sopravvivenza degli ultimi vent'anni è interamente attribuibile ai pazienti con fattore di rischio per ARDS, di trauma o "altro"; mentre per i pazienti con fattore di rischio sepsi, la sopravvivenza non è cambiata. Inoltre, presso il nostro istituto la sospensione del supporto vitale in questi pazienti è andata aumentando nel tempo rispetto al passato, e il tempo medio di sopravvivenza fino all'exitus è andato diminuendo nei pazienti con supporto vitale sospeso.

Conclusioni: Se da un lato questi risultati non spiegano la generale riduzione di mortalità nell'ARDS, tuttavia indicano che la sindrome settica resta la principale causa di morte e suggeriscono che le future terapie atte a migliorare la sopravvivenza dei pazienti debbano focalizzarsi sulle complicanze di origine settica.

(CHEST Edizione Italiana 2005; 3:61-68)

Parole chiave: ARDS; causa di morte; epidemiologia; multiple organ failure (insufficienza d'organo multipla); tempo di morte; sospensione del supporto vitale

Abbreviazioni: APACHE = acute physiologic and chronic health evaluation; FIO₂ = frazione di ossigeno inspirato; ISS = injury severity score (punteggio di gravità del danno); MOF = multiple organ failure (insufficienza d'organo multipla)

*Dalla Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Harborview Medical Center, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA.

La ricerca è stata finanziata dalla borsa di studio HL-30542 dello Specialized Center of Research in Acute Lung Injury from the National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health.

Manoscritto ricevuto il 23 luglio 2004; revisione accettata il 4 gennaio 2005.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Renee D. Stapleton, MD, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine; Harborview Medical Center, Box 359762, 325 Ninth Ave, Seattle, WA 98104; e-mail: rstaplet@u.washington.edu.

(CHEST 2005; 128:525-532)

Quando l'ARDS fu descritta originariamente da Ashbaugh e coll.¹ nel 1967 in un gruppo di 12 pazienti, i casi di decesso corrispondevano al 60% e rimasero pressoché allo stesso livello fino ai primi anni ottanta.²⁻⁴ Le frequenze dei decessi riportati sono molto variate, ma uno studio condotto presso il nostro istituto da Milberg e coll. nel 1993 ha rivelato che i casi fatali di ARDS erano diminuiti fino al 36%. Parimenti, presso un altro istituto, Abel e coll.⁶ trovavano un analogo decremento, dal 66% in una coorte di pazienti fra 1990 ed il 1993, fino al 34% fra il 1993 ed il 1997. La spiegazione di questa riduzione nel tempo non è chiara.

Quando Montgomery e coll.⁴ analizzarono le cause di decesso nei pazienti con ARDS nel 1982, la

sindrome settica era la più importante causa di morte, mentre solo una ridotta percentuale di decessi (16%) era attribuibile ad un'insufficienza respiratoria irreversibile. Inoltre, quello studio⁴ dimostrava che i decessi avvenuti entro le prime 72 ore dall'esordio dell'ARDS solitamente erano causati dalla presenza di un danno/malattia preesistente. Nei pazienti che morivano oltre le 72 ore dall'esordio della patologia, spesso la causa del decesso era attribuibile a complicanze (quali danno a nuovi organi) intercorse dopo la comparsa dell'ARDS. Lavori precedenti^{7,8} hanno indagato la possibilità che alla base del decremento complessivo di decessi vi fosse una riduzione specifica di una causa di morte, ma allo stato attuale non si conosce se una causa di morte sia variata concomitantemente ai decessi. Allo stesso modo rimane sconosciuto se una riduzione delle morti "precoci" o "tardive" possa essere una spiegazione, o se la riduzione dei decessi si sia modificata in relazione ai fattori di rischio di ARDS. Inoltre, diversi studi⁹⁻¹¹ hanno evidenziato un incremento, ora più che in passato, nella frequenza di sospensione del supporto vitale nei pazienti critici, ma i tempi della sospensione in relazione all'esordio della patologia rimangono oscuri. Noi abbiamo ipotizzato che alla base della riduzione dei casi di decesso negli ultimi vent'anni vi sia una variazione della frequenza relativa alla sindrome settica e all'insufficienza d'organo multipla (MOF) come causa di morte.

Uno sguardo approfondito sulla riduzione dei casi di decesso per ARDS e sulle variazioni epidemiologiche è di fondamentale importanza per individuare gli adeguati obiettivi per nuove terapie. Per indagare le cause ed i tempi del decesso, abbiamo analizzato questi fattori in pazienti affetti da ARDS nel 1990, 1994, 1998. Usando le identiche definizioni di ARDS e disfunzione d'organo irreversibile con exitus adottate da Montgomery e coll.,⁴ successivamente abbiamo confrontato questi dati con quelli dello studio originale per definire il trend degli ultimi 20 anni in un unico istituto. Sebbene siano state descritte le frequenze longitudinali di mortalità, a nostro avviso non esistono studi che hanno esaminato longitudinalmente le cause di decesso nell'ARDS, usando pazienti identificati prospetticamente e applicando definizioni, costanti nel tempo, di insufficienza d'organo.

MATERIALI E METODI

A partire dal 1983, presso l'Harborview Medical Center (centro traumatologico di primo livello), i casi di ARDS sono stati selezionati secondo i seguenti criteri: (1) PaO_2 /frazione inspiratoria di ossigeno (FIO_2) ≤ 150 o ≤ 200 in presenza di una pressione positiva di fine espirazione ≥ 5 cmH_2O ; (2) presenza alla radiografia toracica di infiltrati per almeno il 50% in tre o quattro quadranti; (3) pressione di incuneamento capillare polmonare ≤ 18 mm Hg o assenza di evidenze cliniche di ipertensione atriale sinistra; e (4) nessuna spiegazione plausibile per la presenza dei parametri suddetti.^{5,13} Questi pazienti sono stati identificati in base ad un protocollo di screening specifico applicato da ricercatori per cui prescinde dalla valutazione medica. All'esor-

dio dell'ARDS è stata registrata una serie di dati: età, sesso, punteggio APACHE II,¹⁴ punteggio di gravità del danno (injury severity score, ISS),¹⁵ dati riguardanti l'esordio dell'ARDS ed i fattori di rischio per ARDS (sindrome settica, trauma o altro [pancreatite, annegamento, danno da inalazione, trasfusioni massive, aspirazione, altro]). Precisi criteri sono stati usati per definire i fattori di rischio.¹³ I criteri di definizione della sindrome settica sono riportati in Tabella 1. I pazienti sono stati seguiti fino alla dimissione ospedaliera o all'exitus e sono stati classificati come sopravvissuti o deceduti; di conseguenza, i dati sui casi di decesso sono disponibili anno per anno dal 1983.

I dati relativi a tre coorti di pazienti deceduti (1990, 1994, 1998) sono stati estrapolati individualmente dagli autori (K.P.S., B.M.W. e R.D.S. rispettivamente) e confrontati con il lavoro di Montgomery e coll.⁴ (condotto per un periodo di 15 mesi dal 1981 al 1982, che noi considereremo come 1982 per rendere possibile l'analisi del trend di mortalità). Sei cartelle cliniche (> 10%) dalle coorti 1982, 1990 e 1994 sono state estrapolate da R.D.S. per valutare l'accuratezza dei dati. Tali coorti sono state scelte per il relativo lasso di tempo intercorso fra l'uno e l'altro ma anche perché sono cronologicamente antecedenti ai recenti progressi nella strategia di gestione dell'ARDS, che hanno migliorato la sopravvivenza: questo poteva falsare i risultati.¹⁶ Non siamo stati in grado di selezionare coorti temporalmente precedenti, non potendo aggiustare adeguatamente il volume tidal in mL pro Kg di peso corporeo predetto, visto che i dati su peso e altezza non sono disponibili per le coorti precedenti. Le cartelle cliniche per i pazienti deceduti, in ogni coorte, sono state verificate e riviste. Per ogni paziente sono state riportate quattro informazioni relative al decesso: (1) causa, (2) tempo trascorso dall'esordio dell'ARDS, (3) eventuale sospensione delle cure e (4) presenza o meno di ARDS. Le cause dell'exitus sono state ulteriormente distinte in: cause legate alla presenza di un danno/malattia preesistente o la complicazione di un fattore di rischio antecedente la comparsa di ARDS; insufficienza respiratoria non più supportabile meccanicamente; complicanze intercorse dopo l'esordio di ARDS.

La causa di morte è stata definita come una disfunzione irreversibile d'organo correlabile direttamente con la morte o l'opzione di sospendere il supporto vitale. Per le quattro coorti dello studio sono stati adottati i medesimi criteri (Tabella 1) di classificazione della disfunzione d'organo, elaborati originariamente nello studio di Montgomery e coll.⁴ Si è operata un'indagine rigorosa sulla relazione temporale dei dati di laboratorio, emodinamici e sui parametri respiratori, e sulle informazioni desumibili dalla cartella clinica ed infermieristica al fine di collocare la causa del decesso in una delle nove cause di morte: sepsi associata a MOF, respiratoria, cardiaca, del SNC, ematologica, emorragica, epatica, gastrointestinale (GI) e renale.

Come nello studio di Montgomery e coll.⁴ la sindrome settica grave non prevede la presenza, sospettata o comprovata, di un processo infettivo (Tabella 1). Sepsis/MOF è stata definita come sindrome settica in combinazione con due disfunzioni d'organo. Per poter classificare i decessi da sepsi senza la sospensione del supporto vitale, si è dovuta correlare la morte direttamente ad un shock settico irreversibile. La sospensione del supporto vitale è stata definita come la rimozione delle misure indispensabili per la sopravvivenza ed è stata determinata in presenza di una palese intenzione di sospendere il supporto vitale. La decisione di sospendere il supporto vitale è stata presa in diversi pazienti caratterizzati da MOF e prognosi infausta. Tutti questi pazienti presentavano una grave sindrome setticemica, quindi rientrano nella definizione di sepsi con MOF. Ne consegue che sia i pazienti deceduti per un irreversibile shock settico sia quelli deceduti in seguito alla sospensione del supporto vitale secondaria a sepsi e MOF rientrano nel gruppo sepsi/MOF.

Come nello studio di Montgomery e coll.⁴ il "tempo" del decesso è stato definito "precoce" se avvenuto entro 72 ore dopo la comparsa di ARDS e "tardivo" dopo 72 ore dall'esordio. Non sono stati considerati decessi da ARDS i pazienti a cui è stato

Tabella 1—Definizioni di grave e irreversibile disfunzione d'organo*

Sindrome organica clinico/sistemica	Grave	Irreversibile
Sindrome settica	Almeno un criterio fra le seguenti categorie più uno dalle altre	Sindrome settica grave senza risposta agli antibiotici e nessuna possibilità di intervento chirurgico
Infezione/infiammazione	1) temperatura < 35°C o ≥ 39°C 2) leucociti < 3000/μL o > 12000/μL o > 10% delle bande 3) emo-coltura positiva per patogeno 4) origine dell'infezione sistemica riconosciuta o fortemente sospetta per coltura di patogeno	
Conseguenze sistemiche deleterie	1) inspiegata acidosi metabolica con anion gap > 20 2) resistenza vascolare sistemica < 800 dyn · s · cm ⁻⁵ 3) inspiegata ipotensione con P sistolica < 90 per 2 ore o in trattamento con vasocostrittore	
Respiratoria	ARDS, polmonite bilobare, fistola broncopleurica, o PE documentata con alte probabilità da scan ventilazione/perfusione o angiografia polmonare	Insostenibile ossigenazione o ventilazione definita come PaO ₂ < 40 mm Hg con FIO ₂ pari a 1,0 per > 2h o acidosi respiratoria con pH > 7,1 a ventilazione massimale
Cardiaca	Gettata cardiaca < 2,0 L/min/m ² o reversibile fibrillazione ventricolare o asistolia	Shock cardiogeno o aritmia non trattabile
SNC	Scala del coma di Glasgow < 8 per ≥ 3 giorni	Criteri di morte cerebrale per studi sull'apnea, SSEP o altri studi convenzionali
Ematologica	Sanguinamento microvascolare con fibrinogeno < 100 mg/dL, tempo di protrombina e tromboplastina parziale > 1,5 volte i controlli, o piastrine < 60000/μL	Sanguinamento continuo, non correggibile chirurgicamente ed ipotensione non correggibile con prodotti ematici
Emorragica	Pressione sistolica < 80 per > 2 ore (o richiedente trattamento con vasocostrittori) che necessita di trasfusioni ematiche e con l'esclusione di altre cause di ipotensione	Incontrollabile sanguinamento "chirurgico", di origine non-microvascolare
Epatica	Bilirubina > 5,0 mg/dL e albumina < 2,0 g/dL e tempo di protrombina o tempo parziale di tromboplastina > 1,5 volte i controlli	Criteri di gravità più encefalopatia epatica e/o sindrome epato-renale non trattabile
Gastrointestinale	Perforazione operabile o necrosi intestinale o pancreatite con shock (pressione sistolica < 80 mmHg per > 2 ore o richiedente trattamento con vasocostrittori)	Perforazione inoperabile o necrosi intestinale o pancreatite con shock irreversibile
Renale	Creatinina > 5,0 g/dL o richiedente emodialisi	Insufficienza renale con acidosi, iperkaliemia e/o ipercalcemia che causa arresto cardiaco irreversibile

*SSEP = potenziali somatosensoriali evocati; PE = embolia polmonare.

possibile togliere il supporto ventilatorio, avendo raggiunto un respiro spontaneo. Di seguito i criteri adottati: (1) estubazione (esclusi i pazienti estubati previa decisione di sospendere il supporto vitale) (2) ventilazione meccanica in modalità supporto pressorio ≤ 5 cmH₂O e FIO₂ ≤ 0,4; (3) intubazione mantenuta con tubo a t a scopo di protezione delle vie aeree.

Si è definito decesso da presenza di danno/malattia preesistente o per un aggravamento di fattori di rischio antecedenti la comparsa di ARDS se le cause del decesso hanno preceduto l'esordio di ARDS. Per esempio: se l'ARDS compariva in un paziente con preesistente grave danno cerebrale e si fosse deciso di sospendere il supporto vitale a causa della grave condizione neurologica, il decesso dovrebbe classificarsi da presenza di danno/malattia preesistente. Ugualmente, se l'ARDS si sviluppava secondariamente ad una sindrome settica, causata dalla perforazione dell'intestino, in seguito riparato chirurgicamente, e il decesso fosse avvenuto per l'aggravamento della sindrome settica con MOF, la morte sarebbe stata classificata come secondaria alla patologia di base o progressione dal fattore di rischio per ARDS. Tutti i pazienti che sono deceduti per un'irreversibile insufficienza respiratoria sono stati classificati come decessi da insufficienza respiratoria non più supportabile meccanicamente. In ultimo, sono stati definiti decessi da complicanze intercorse dopo l'esordio di ARDS, i casi in cui l'exitus sia determinato dalla comparsa di un'insufficienza d'organo posteriore all'esordio di ARDS. Un esempio è l'esordio di ARDS per inalazione, in un paziente neurologico, che tre settimane dopo muore per una

sepsi sovrappostasi in un secondo tempo. I pazienti trasferiti in un altro reparto di terapia intensiva con assistenza ventilatoria mantenuta sono stati identificati e le loro informazioni sull'outcome recuperate.

Sono stati adottati mediana e range per riassumere i dati, non avendo una distribuzione normale. La comparazione statistica fra i gruppi è stata condotta usando il test χ_2 e il test di Cochran-Armitage per il trend delle variabili categoriali ed il test di Wilcoxon per il trend delle variabili continue; è stato considerato significativo $p < 0,05$. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite con software SAS (SAS Institute; Cary, NC) o software Stata (StataCorp; College Station, TX).

RISULTATI

Lo studio di Montgomery e coll.⁴ ha identificato 46 pazienti con ARDS presso l'Harborview Medical Center nel 1982. Negli anni 1990, 1994 e 1998 sono stati identificati rispettivamente 112, 99 e 205 pazienti rispondenti ai criteri per ARDS. Non sono risultate significative differenze nel sesso, nei fattori di rischio per ARDS o ISS fra le quattro coorti di pazienti. Comunque, l'età ed il punteggio APACHE II sono cambiati significativamente nel tempo, in misura tale che ora i pazienti presentano un'età più

Tabella 2—Caratteristiche dei pazienti con ARDS*

Caratteristiche	1981–1982 (n = 46)	1990 (n = 112)	1994 (n = 99)	1998 (n = 205)	Valore di p
Eta, anni†	46 (17–86)	43 (4–84)	41 (7–84)	48 (1–86)	0,04
Sesso‡	61	72	59	70	0,55
Trauma o sepsi come fattore di rischio per ARDS, in %‡	41/22	26/43	28/40	27/20	0,41
Punteggio APACHE II†	24 (10–43)	23 (8–42)	23 (7–42)	27 (4–46)	0,0001
ISS (pazienti traumatizzati)†	Non disponibile	26 (0–54)	25 (8–43)	27 (4–51)	0,66

*I dati sono stati riportati come numeri se non indicato diversamente.

†Test di Wilcoxon della somma dei ranghi per il trend e la mediana (range).

‡Test di Cochran Armitage per il trend.

avanzata e un punteggio APACHE più elevato (Tabella 2). Nel 1998, 13 pazienti hanno continuato a ricevere assistenza ventilatoria anche dopo aver lasciato il nostro istituto per essere trasferiti in un altro ospedale attrezzato per un'assistenza ventilatoria di lungodegenza. Cinque di loro sono sopravvissuti e sono stati svezzati dal ventilatore, sette sono morti ancora dipendenti dal ventilatore, di uno non è pervenuto l'outcome ed è stato considerato vivo. Non abbiamo dati sufficienti sui sette decessi per determinarne le cause dell'exitus.

I casi di ARDS fatali si sono distribuiti in un range del 55-65% nei primi anni ottanta e sono andati riducendosi fino al 29-35% nei successivi anni novanta ($p = 0,001$ per il trend; Figura 1). La distribuzione delle cause specifiche di morte non è significativamente cambiata nel tempo nelle coorti, come riportato in Tabella 3, dove le cause specifiche di morte sono state espresse come percentuale sul totale dei decessi. Sepsis/MOF è rimasta la principale causa di morte in tutte e quattro le coorti di pazienti (dal 30% fino al 50%), con il SNC come seconda

causa più comune (dal 19% fino al 29%). L'insufficienza respiratoria non più assistibile è risultata responsabile di una ridotta percentuale di decessi ed è rimasta simile in ogni coorte (16%, 14%, 19% e 13% rispettivamente). Sebbene l'ARDS grave sia stata causa diretta di morte solo in pochi pazienti, era presente alla fase dell'exitus nella maggioranza dei pazienti (88%, 86%, 88% e 96% nel 1981-1982, 1990, 1994 e 1998 rispettivamente).

La definizione del momento dell'exitus non ha subito variazioni significative negli ultimi 20 anni, distinto in "precoce" o "tardivo" e ulteriormente categorizzato per causa: presenza di un danno/malattia preesistente o complicazione di un fattore di rischio antecedente la comparsa di ARDS; insufficienza respiratoria non più supportabile meccanicamente; complicanza intercorsa dopo l'esordio di ARDS (Figura 2). Nel 1981-1982 il 29% delle morti è avvenuta "precocemente" (< 72 ore dall'esordio dell'ARDS), il 30% nel 1990, il 44% nel 1994 e il 26% nel 1998 ($p = 0,29$ per il trend). La maggioranza delle morti "precoci" in tutte e quattro le coorti di pazienti è

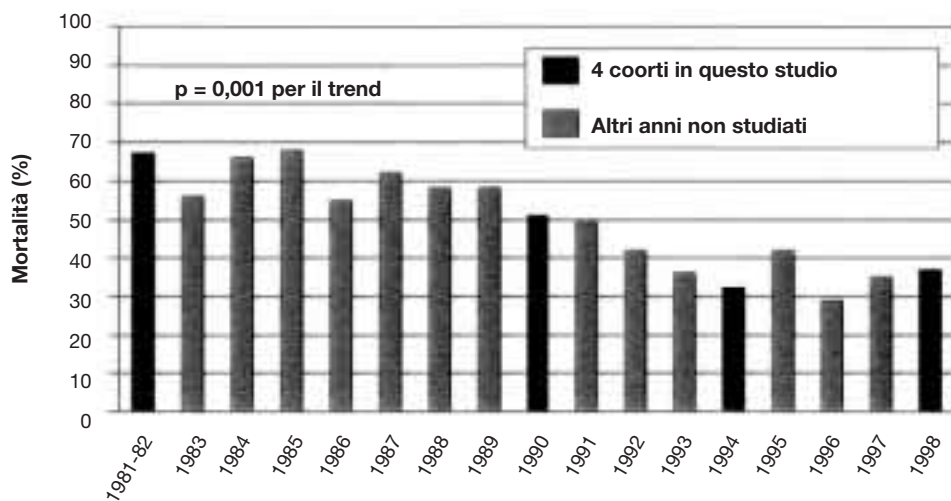


FIGURA 1: Mortalità dei pazienti con ARDS presso l'Harboview Medical Center, 1991-1998. I casi di morte erano vicino al 60% nei primi anni '80 e sono andati diminuendo fino al 30% a metà degli anni '90 ($p = 0,001$ per il trend, test di Wilcoxon della somma dei ranghi per il trend).

Tabella 3—Cause di morte nei pazienti con ARDS*

Variabili	1981-1982	1990	1994	1998	Valore di p*
Numero di casi di ARDS	46	112	99	205	
Numero di decessi per ARDS	31	57	32	76	
Cause di morte in %					
Sepsi/MOF	35	44	50	30	0,36
SNC	23	19	22	29	0,29
Respiratoria	13	14	19	13	0,95
Cardiaca	19	7	3	8	0,09
Epatica	0	4	0	7	0,12
Gastrointestinale	0	4	0	3	0,69
Emorragica	6	0	0	4	0,96
Ematologica	3	0	0	1	0,73
Renale	0	9	6	5	0,68

*Test di Cochrane-Armitage per il trend.

stata determinata dalla presenza di un danno/malattia preesistente. Montgomery e coll.⁴ hanno trovato nel 1982 che la causa di morte nella maggior parte dei pazienti morti “tardivamente” era una complicanza intercorsa dopo l’esordio di ARDS.⁴ Questo non è stato il caso per il 1990, 1994 ed il 1998 dove i decessi “tardivi” si sono verificati più comunemente per la presenza di un danno/malattia preesistente.

Ci sono state, comunque, significative variazioni, stratificando i decessi per fattore di rischio: i decessi associati a trauma ($p = 0,0002$ per il trend) o “altro” come fattore di rischio ($p = 0,043$ per il trend) sono diminuiti, mentre i decessi in cui il fattore di rischio era la sepsi ($p = 0,255$ per il trend) sono rimasti invariati. Inoltre, la percentuale di morti nei pazienti con ARDS in seguito alla sospensione del supporto vitale è significativamente incrementata nel tempo (40%, 56%, 63% e 67%, rispettivamente per il 1981-1982, 1990, 1994 ed il 1998) [$p = 0,03$ per il trend;

Figura 4]. Contrariamente all’incremento delle sospensioni del supporto vitale il “tempo” medio di morte in tutti i pazienti affetti da ARDS non è cambiato significativamente, come mostrato in Tabella 4 (10 giorni dopo l’esordio dell’ARDS nel 1981-1982, 10,4 giorni nel 1990, 3,5 giorni nel 1994 e 7,1 giorni nel 1998; $p = 0,38$). Limitatamente ai decessi per sospensione del supporto vitale, il timing ha subito una riduzione significativa (15,5 giorni nel 1981-1982, 10,5 giorni nel 1990, 3,3 giorni nel 1994 e 7 giorni nel 1998; $p = 0,04$).

DISCUSSIONE

Questo studio rivela che la significativa riduzione dei decessi nei casi di ARDS dal 1980 non è attribuibile né ad una differente distribuzione delle cause di morte, né ad una selettiva riduzione dei decessi “precoci” o “tardivi”. Nonostante un incremento dell’età media ed una maggiore gravità della condizione clinica, il numero di pazienti deceduti è inferiore e il miglioramento è ravvisabile per tutte le cause di morte. La sindrome settica con MOF resta la principale causa di morte, mentre l’insufficienza respiratoria irreversibile risulta una causa poco comune. I maggiori miglioramenti nei casi di decesso sono stati riscontrati per i pazienti con trauma e con “altro” come fattore di rischio per ARDS; al contrario per i pazienti con fattore di rischio settico non ci sono stati cambiamenti. Inoltre, nel nostro istituto la sospensione del supporto vitale è stata adottata più frequentemente che in passato, e il tempo medio intercorso fra l’esordio dell’ARDS e il decesso nei pazienti a cui è stato sospeso il supporto vitale si è ridotto.

A nostro avviso, il principale pregio di questo studio si deve al fatto che sia l’unica indagine che abbia esaminato cause e “tempo” di morte nei pazienti con

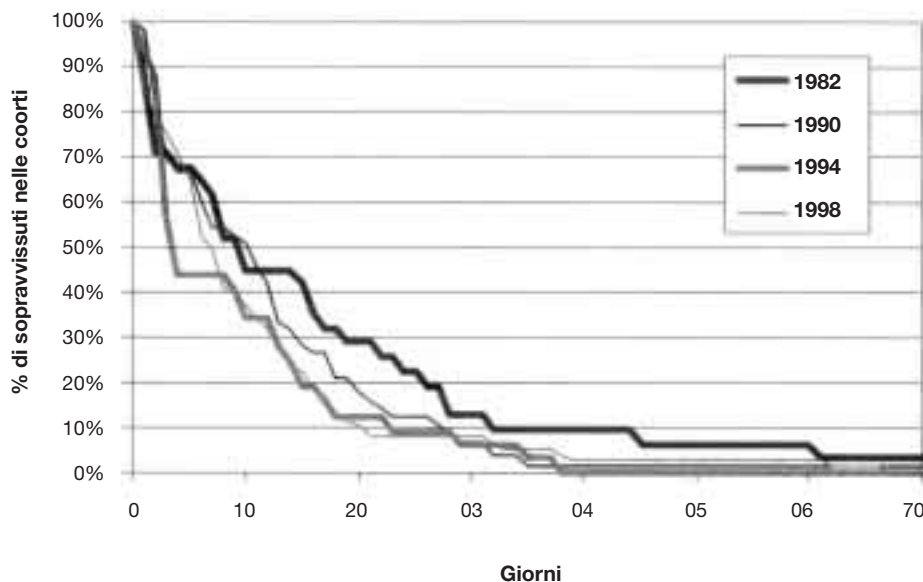


FIGURA 2: Analisi di Kaplan-Meier sulla sopravvivenza in tutti e quattro i gruppi di pazienti con ARDS, fra i pazienti deceduti. Il lasso di tempo fino al decesso è simile per tutte e quattro le coorti di pazienti.

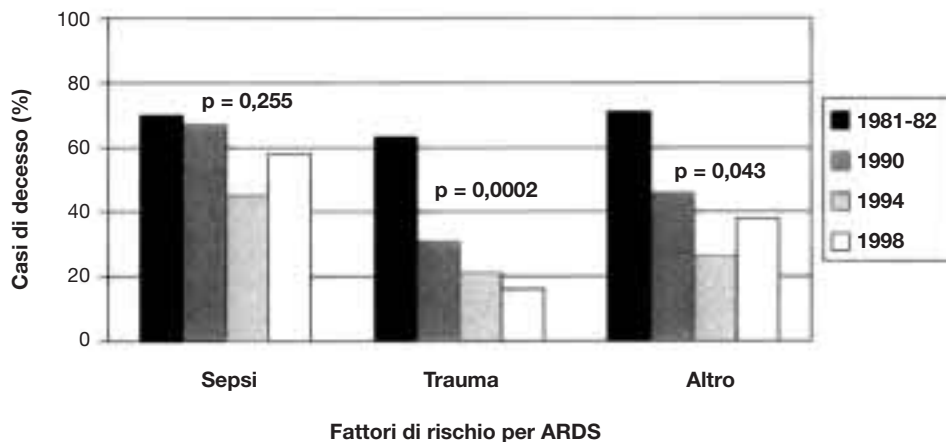


FIGURA 3: I casi di decesso nei quattro gruppi, stratificati per il fattore di rischio, mostrano un significativo decremento nel gruppo di pazienti con fattore di rischio trauma o "altro" ($p = 0,255$ per la sepsi, $p = 0,0002$ per il trauma, $p = 0,043$ per gli altri; test Cochran-armitage per il trend).

ARDS in maniera longitudinale, su pazienti selezionati prospetticamente ed applicando definizioni identiche. Questa uniformità di definizione permette una diretta comparazione dei pazienti, relativamente all'indagine sui possibili mutamenti epidemiologici dell'ARDS nel tempo. Inoltre, con 462 pazienti, questo studio è il più ampio fra quelli che hanno indagato la mortalità nell'ARDS. Altro pregio: mentre dallo studio risulta che i casi di decesso sono generalmente diminuiti, i pazienti con ARDS indagati nel nostro istituto, sono apparsi clinicamente più gravi che in passato, con un incremento dell'età e del punteggio APACHE II all'esordio dell'ARDS, fattori che di per sé sono entrambi associati con un incremento della mortalità.^{13,17,18}

Lo studio conferma un importante risultato del lavoro di Montgomery e coll.⁴: l'insufficienza respiratoria irreversibile è una causa di morte relativamente poco comune nei pazienti con ARDS.⁴ Il decesso da insufficienza respiratoria si riscontra solo nel 13% di tutti i decessi da ARDS e nel 5% di tutti i casi di ARDS del nostro istituto. Allo stesso tempo, l'ARDS

è presente in quasi tutti i pazienti deceduti.

Il miglioramento nella sopravvivenza degli ultimi 20 anni si spiega con la riduzione dei decessi nei pazienti con fattori di rischio non-sepsi. I pazienti con trauma sono più giovani di quelli negli altri due gruppi di fattori di rischio (media 39,8 anni per trauma, 49 anni per sepsi, 43 anni per "altro"). Comunque l'età dei pazienti con trauma e sepsi non è cambiata negli anni e i punteggi APACHE II in tutti e tre i gruppi di fattore di rischio sono significativamente aumentati con gli anni (dati non disponibili). Di conseguenza, variazioni di età o gravità della malattia fra i tre gruppi di fattore di rischio non spiega il miglioramento della sopravvivenza limitato al trauma e ad altri pazienti.

La sospensione del supporto vitale nell'ARDS è andata aumentando negli anni. Nel 1998 presso la nostra struttura, il 67% di tutti i decessi per ARDS si è verificato a seguito della sospensione del supporto vitale. Questo dato è simile a quello riportato da Prendergast e Luce del 90%.⁹ Inoltre il lasso di tempo dall'esordio dell'ARDS fino alla morte nei

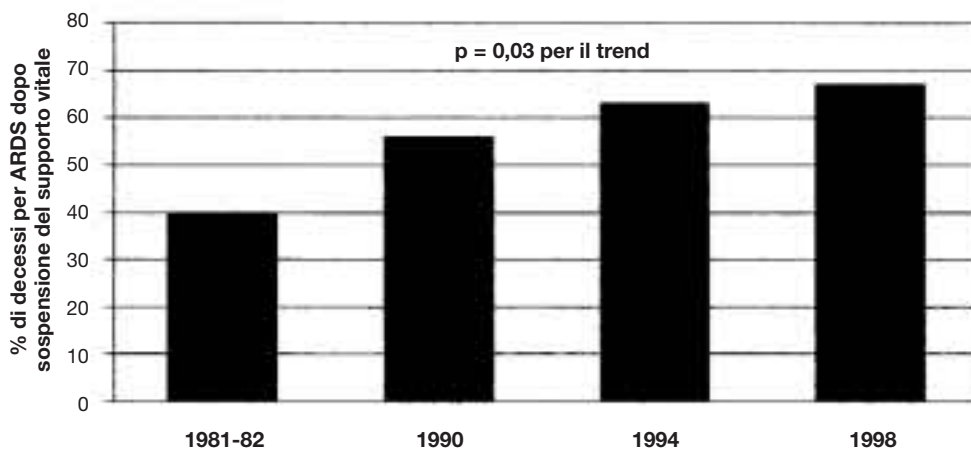


FIGURA 4: Percentuale di decessi per ARDS dopo sospensione del supporto vitale in tutte e quattro le coorti ($p = 0,03$ per il trend, test di Wilcoxon della somma dei ranghi).

Tabella 4—Tempo di morte con e senza sospensione del supporto vitale*

Variabili	1981–1982	1990	1994	1998	Valore di p†
Tutti i decessi	10,0 (2,0–24,0)	10,4 (2,6–17,3)	3,5 (2,4–13,9)	7,1 (2,7–14,0)	0,15
Con sospensione del supporto vitale	15,5 (4,5–23,0)	10,5 (2,7–17,4)	3,3 (2,4–14,8)	7,0 (2,4–13,0)	0,04
Senza sospensione del supporto vitale	8,0 (2,0–17,0)	9,6 (1,8–17,3)	6,2 (2,3–12,6)	8,3 (4,8–15,5)	0,78

*I dati sono stati riportati come mediana del numero di giorni (range interquartile).

†Test di Wilcoxon della somma dei ranghi per il trend.

pazienti a cui è stato sospeso il supporto vitale si è ridotto.^{19,21} La definizione per la sospensione del supporto vitale è stata applicata in maniera identica in tutte e quattro le coorti, escludendo così la possibilità che il trend sia dovuto a differenze nella raccolta dei dati. Dubitiamo anche, che questo trend possa spiegarsi con l'aumento di indicazioni operative specifiche, dato che diversi studi sono giunti alla conclusione che indicazioni operative specifiche non condizionano l'aggressività terapeutica, la scelta di non rianimare o il tentativo di rianimazione. Una spiegazione più plausibile è che i clinici inizino a discutere sulla sospensione terapeutica più precocemente e frequentemente con i familiari di pazienti che desiderano morire.

Questo studio presenta alcuni limiti importanti. In primo luogo, l'identificazione delle cause di morte è in parte soggettiva e le variabili osservazionali potrebbero aver contribuito a variare le diverse distribuzioni. Inoltre, riguardo all'uso di definizioni costanti, sei campioni (> 10%) da pazienti deceduti fra le prime tre coorti sono state rivisti dallo stesso autore che aveva elaborato il campione del 1998, e l'assegnazione delle cause è risultata identica. Per questo, pensiamo che le definizioni siano state attendibilmente assegnate nel tempo. In secondo luogo, l'incremento delle sospensioni del supporto vitale rende difficoltosa l'identificazione della vera causa di morte. In tutte e quattro le coorti la causa di morte dopo sospensione del supporto vitale è stata identificata nella disfunzione d'organo irreversibile che ha direttamente condotto alla scelta di sospendere il supporto. È possibile che questi pazienti potessero morire per una causa diversa da quella che ha determinato la scelta della sospensione.

La nostra definizione di ARDS e di sepsi può influenzare la possibilità di generalizzare i risultati. La definizione di ARDS usata in questo studio è antecedente a quella formulata dall'American European Consensus Conference sull'ARDS.²² La nostra prevede criteri più rigidi per la definizione di paziente con ARDS. Dal 1994 abbiamo adottato entrambe le definizioni per ricerca ma ritenevamo fosse necessario usare per questo studio definizioni identiche nel tempo per poter comparare longitudinalmente i casi di decesso di ARDS. Inoltre, la nostra definizione di sindrome settica precede quella elaborata dall'American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference.²³ In questo studio, la sindrome settica può essere presente

senza nessuna evidenza diretta di infezione, e quindi conseguenza di uno stato infiammatorio sistemico senza causa alcuna. Ancora, consideravamo appropriato mantenere la definizione di Montgomery e coll.⁴ per tutte e quattro le coorti.

La generalizzazione di questo studio può essere inficiata dalla nostra popolazione di pazienti. Il numero annuo di pazienti affetti da ARDS afferenti alla nostra struttura è aumentato notevolmente nel tempo, da 46 pazienti nel 1982 fino a 200 nel 1998. Noi crediamo che questo risultato sia semplicemente dovuto all'incremento di posti letto in UTI (da 36 a 65 durante il periodo di studio), trasformandolo così in un centro di riferimento regionale, piuttosto che l'influenza di modificazioni nelle tecniche di screening o di altre scelte. Tuttavia, non possiamo escludere in assoluto la possibilità di variazioni nell'attenzione o screening dei clinici, tale da permettere di identificare più casi di ARDS.

Inoltre, è stata notata al nostro istituto una più alta percentuale di ARDS correlati a trauma. I nostri risultati si differenziano da quelli riportati da Suchyta e coll.⁷ nel 1992, che utilizzavano la definizione di disfunzione d'organo di Montgomery e coll.⁴ per identificare le cause di morte. In quello studio il deficit respiratorio contribuiva per il 40% dei decessi e la sepsi per il 32%. Questa differenza può spiegarsi con la netta diversità di popolazione arruolata nei due istituti. Il trauma è stato il fattore di rischio di ARDS nei nostri pazienti per il 20% fino al 41%, a confronto di un 13% per i loro pazienti. Al contrario, i nostri risultati sono realmente simili a quelli riportati nel lavoro di Ferring e Vincent nel 1997,⁸ che rilevarono una mortalità globale del 52% per ARDS e conclusero che la sindrome settica/MOF fosse ancora la principale causa di morte per ARDS con il 49%, mentre l'insufficienza respiratoria ne causasse il 16%, nonostante la popolazione presa in esame fosse più affine a quella del lavoro di Suchyta e coll.⁷

Sebbene non confermate in questo studio, si sono ipotizzate diverse ragioni per il generale miglioramento della sopravvivenza nei pazienti con ARDS fra queste, una precoce ed aggressiva terapia antibiotica, una profilassi per l'ulcera da stress, un miglioramento nel supporto nutrizionale e dei liquidi.²⁴⁻²⁷ Il National Institutes of Health RDS network trial ha scoperto nel 2000 che una ventilazione a basso volume tidal migliorava significativamente la sopravvivenza. Inoltre, uno studio più recente riportava,²⁸ presso lo stesso istituto, minori insufficienze d'or-

gano in una coorte di pazienti affetti da ARDS nel periodo 1994-1999, rispetto ad una del periodo 1987-1990, suggerendo la possibilità che ciò avesse contribuito alla riduzione dei decessi nell'ARDS. Comunque, lo studio non ha indagato specificatamente le cause o i "tempi" del decesso.²⁸

Mentre non siamo stati in grado di spiegare le cause di decremento globale della mortalità, permane la scoperta che la sopravvivenza è aumentata per i pazienti con diverse disfunzioni d'organo, mentre è rimasta invariata per i pazienti affetti da ARDS con fattore di rischio sepsi. Avendo la sindrome settica un duplice ruolo come fattore di rischio per ARDS e come causa più comune di morte nei pazienti con ARDS, riveste particolare importanza esaminare la relazione fra danno polmonare, infiammazione sistemica e sviluppo di MOF. Il fatto che solo una piccola percentuale di pazienti affetti da ARDS muoia per un'insufficienza respiratoria non più assistibile spiega perché un approccio teso a migliorare l'ossigenazione, come con ossido nitrico, non abbia migliorato la sopravvivenza.²⁹⁻³¹ Inoltre, nel National Institute of Health ARDS network trial,¹⁶ una ventilazione con basso volume tidal ha migliorato significativamente la sopravvivenza, malgrado un'iniziale effetto opposto sull'ossigenazione.¹⁶ Questa scoperta, associata ai nostri risultati, sostiene l'ipotesi che l'infiammazione sistemica indotta da danno polmonare, il danno polmonare ventilazione-associato o la stessa ARDS, possano esitare in un quadro di MOF ed exitus. Le terapie focalizzate esclusivamente sul miglioramento degli scambi gassosi, senza correggere l'insufficienza d'organo sono inefficaci a modificare le chance di sopravvivenza in pazienti ARDS non selezionati, dato che pochi pazienti muoiono per ipossiemia. Reiterati miglioramenti nelle cure e in nuove modalità di gestione per ridurre l'infiammazione sistemica possono essere importanti nel ridurre ulteriormente i casi di decesso nell'ARDS.

BIBLIOGRAFIA

- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2:319-323
- Fowler AA, Hamman RF, Good JT, et al. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann Intern Med* 1983; 98:593-597
- Baumann WR, Jung RC, Koss M, et al. Incidence and mortality of adult respiratory distress syndrome: a prospective analysis from a large metropolitan hospital. *Crit Care Med* 1986; 14:1-4
- Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, et al. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:485-489
- Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, et al. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. *JAMA* 1995; 273:306-309
- Abel SJ, Finney SJ, Brett SJ, et al. Reduced mortality in association with the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax* 1998; 53:292-294
- Suchyta MR, Clemmer TP, Elliott CG, et al. The adult respiratory distress syndrome: a report of survival and modifying factors. *Chest* 1992; 101:1074-1079
- Ferring M, Vincent JL. Is outcome from ARDS related to the severity of respiratory failure? *Eur Respir J* 1997; 10:1297-1300
- Prendergast TJ, Luce JM. Increasing incidence of withholding and withdrawal of life support from the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:15-20
- Prendergast TJ, Claessens MT, Luce JM. A national survey of end-of-life care for critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1163-1167
- McLean RF, Tarshis J, Mazer CD, et al. Death in two Canadian intensive care units: institutional difference and changes over time. *Crit Care Med* 2000; 28:100-103
- Moss M, Mannino DM. Race and gender differences in acute respiratory distress syndrome deaths in the United States: an analysis of multiple-cause mortality data (1979-1996). *Crit Care Med* 2002; 30:1679-1685
- Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, et al. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:293-301
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818-829
- Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr, et al. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* 1974; 14:187-196
- Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-1308
- Suchyta MR, Clemmer TP, Elliott CG, et al. Increased mortality of older patients with acute respiratory distress syndrome. *Chest* 1997; 111:1334-1339
- Ely EW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Recovery rate and prognosis in older persons who develop acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 2002; 136:25-36
- Danis M, Southerland LI, Garrett JM, et al. A prospective study of advance directives for life-sustaining care. *N Engl J Med* 1991; 324:882-888
- Schneiderman LJ, Kronick R, Kaplan RM, et al. Effects of offering advance directives on medical treatments and costs. *Ann Intern Med* 1992; 117:599-606
- Teno JM, Lynn J, Phillips RS, et al. Do formal advance directives affect resuscitation decisions and the use of resources for seriously ill patients? SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *J Clin Ethics* 1994; 5:23-30
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:818-824
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *Chest* 1992; 101:1644-1655
- Southerland KR, Steinberg KP, Maunder RJ, et al. Pulmonary infection during the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:550-556
- Schuster DP. What is acute lung injury? What is ARDS? *Chest* 1995; 107:1721-1726
- Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996; 275:308-314
- Hudson LD. New therapies for ARDS. *Chest* 1995; 108:79S-91S
- Suchyta MR, Orme JF Jr, Morris AH. The changing face of organ failure in ARDS. *Chest* 2003; 124:1871-1879
- Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial; Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1998; 26:15-23
- Lundin S, Mang H, Smithies M, et al. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study; The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. *Intensive Care Med* 1999; 25:911-919
- Hirschl RB, Croce M, Gore D, et al. Prospective, randomized, controlled pilot study of partial liquid ventilation in adult acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:781-787