

Ventilazione non invasiva e rischio di infarto miocardico nei pazienti con edema polmonare acuto cardiogeno*

CPAP vs. ventilazione non invasiva a pressione positiva

Giovanni Ferrari, MD, FCCP; Federico Olliveri, MD; Giovanna De Filippi, MD; Alberto Milan, MD; Franco Aprà, MD; Adriana Boccuzzi, MD; Marcella Converso, MD; Paolo Navalesi, MD

Background: L'impiego della ventilazione non invasiva sia come pressione positiva continua (n-CPAP), che come ventilazione intermittente non invasiva a pressione positiva (n-IPPV) in aggiunta al trattamento medico migliora l'outcome nei pazienti con edema polmonare acuto cardiogeno (EPAC). Precedenti studi hanno evidenziato un potenziale rischio di aumento di infarto miocardico acuto (IMA) nei pazienti trattati con n-IPPV. Sebbene altri studi clinici non abbiano confermato questo dato, recenti meta-analisi non hanno potuto eliminare completamente i dubbi al riguardo a causa della scarsità dei dati disponibili e per la presenza di fattori confondenti. L'obiettivo del nostro studio è stabilire se l'utilizzo della n-IPPV, invece della n-CPAP, nei pazienti con EPAC, incrementa il tasso di IMA.

Metodi: 52 pazienti con grave insufficienza respiratoria secondaria a EPAC sono stati randomizzati e trattati con n-CPAP (n = 27) o n-IPPV (n = 25) in aggiunta al trattamento medico standard. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che al momento del ricovero ospedaliero avevano segni di sindrome coronarica acuta. I marcatori cardiaci, l'ECG e i parametri clinici/fisiologici sono stati registrati al momento del ricovero, dopo 30 e 60 minuti ed ogni 6 ore per i primi 2 giorni.

Risultati: Non è stata osservata nessuna differenza nel tasso di IMA (26,9% e 16% con n-CPAP e n-IPPV, rispettivamente, $p = 0,244$). Le percentuali di intubazione tracheale ($p = 0,481$), morte ($p = 0,662$) e durata del ricovero ospedaliero ($p = 0,529$) non sono risultate essere significativamente differenti nei due gruppi. Entrambe le metodiche si sono dimostrate efficaci nel migliorare gli scambi gassosi e i segni vitali nei pazienti con EPAC.

Conclusioni: Il tasso di IMA non è risultato essere differente con la n-CPAP rispetto alla n-IPPV, che sono risultate essere ugualmente efficaci nel trattamento dell'EPAC.

Trial registration: Clinicaltrials.gov Identifier: NCT00453947.

(CHEST Edizione Italiana 2008; 1:40-45)

Parole chiave: edema polmonare; infarto miocardico; ventilazione intermittente a pressione positiva; pressione positiva continua applicata alle vie aeree; trial randomizzato e controllato.

Abbreviazioni: EPAC = edema polmonare acuto cardiogeno; FiO_2 = frazione inspiratoria di ossigeno; n-CPAP = pressione positiva continua applicata alle vie aeree non invasivamente; n-IPPV = ventilazione intermittente non invasiva a pressione positiva; PEEP = pressione positiva di fine espirazione; IMA = infarto miocardico acuto; SpO_2 = saturazione di ossigeno

L'applicazione di una pressione positiva intra-toracica, sia mediante pressione positiva continua applicata alle vie aeree (n-CPAP) che con ventilazione non invasiva a pressione positiva intermittente

(n-IPPV), in aggiunta al trattamento medico standard, migliora l'outcome dei pazienti con insufficienza respiratoria acuta secondaria ad edema polmonare acuto cardiogeno (EPAC).¹⁻⁵ L'applicazione della

pressione positiva alle vie aeree, incrementando la pressione intra-toracica, ha degli effetti sia respiratori che emodinamici.⁶ L'aggiunta di n-CPAP o n-IPPV al trattamento medico standard migliora gli scambi gassosi,¹⁻⁴ la meccanica respiratoria,^{7,8} il lavoro respiratorio,⁷⁻⁹ il post-carico ventricolare sinistro^{7,8,10} e riduce il ricorso all'intubazione tracheale e alla ventilazione meccanica invasiva.^{5,11}

Alcuni studi hanno confrontato la n-CPAP e la n-IPPV; in uno di questi¹² è stato riscontrato un incremento del tasso di infarto miocardico acuto (IMA) e, in un altro lavoro,¹³ è stato osservato un trend verso l'aumento di creatina chinasi associato all'uso di n-IPPV rispetto all'n-CPAP. In un terzo lavoro,¹⁴ è stata riportata una maggiore incidenza di IMA nei pazienti trattati con n-IPPV rispetto a quelli trattati con la sola terapia medica. Sebbene questi dati non siano stati confermati in studi condotti successivamente,^{4,15,16} due recenti meta-analisi^{11,17} non hanno potuto escludere completamente i dubbi relativi al rischio di IMA associato all'utilizzo di n-IPPV a causa della scarsità dei dati disponibili e per la presenza di fattori confondenti.

Abbiamo impostato il presente studio per valutare se l'impiego della n-IPPV, rispetto alla n-CPAP, incrementa il tasso di IMA nei pazienti con EPAC (end-point primario). Inoltre, le due metodiche sono state confrontate per quanto riguarda il tasso di intubazione tracheale, mortalità, durata della ventilazione e durata del ricovero ospedaliero. È stato anche valutato e paragonato l'andamento nel corso del trattamento ventilatorio di variabili quali la frequenza cardiaca e respiratoria e i parametri emogasanalitici.

*Dall'High Dependency Unit (Drs. Ferrari, Olliveri, De Fillippi, Aprà, Converso, and Boccuzzi), Ospedale San Giovanni Bosco, Torino; Department of Medicine and Experimental Oncology (Dr. Milan), San Giovanni Battista Hospital, Torino; and Intensive Care Unit (Dr. Navalesi), SCU Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva-Azienda Ospedaliera "Maggiore della Carità," Università "A. Avogadro" del Piemonte Orientale, Novara, Italia. Il presente studio è stato condotto presso la terapia semi-intensiva dell'Ospedale San Giovanni Bosco di Torino, Italy. Studio registrato al ClinicalTrials.gov; registrazione N. NCT00453947.

Gli Autori dichiarano che il presente studio è stato condotto senza nessun supporto finanziario e dichiarano l'assenza di conflitto di interesse.

Manoscritto ricevuto l'1 maggio 2007; revisione accettata il 23 luglio 2007.

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: Giovanni Ferrari, MD, FCCP, High Dependency Unit, Ospedale San Giovanni Bosco, Piazza Donatore del Sangue 3 10154 Torino, Italia; e-mail: giovanni_ferrari@fastwebnet.it

(CHEST 2007; 132:1804-1809)

Pazienti e criteri di inclusione

Il presente studio è stato condotto dal luglio 2002 al dicembre 2003, sui pazienti ricoverati nei letti di terapia semi-intensiva della Medicina d'Urgenza dell'Ospedale S. Giovanni Bosco di Torino. Al momento della realizzazione dello studio, lo staff del reparto era ben addestrato nell'uso della ventilazione non invasiva. Lo studio è stato approvato dal comitato etico dell'Ospedale. È stato ottenuto il consenso informato dai pazienti prima di arruolarli nello studio, che è stato condotto in accordo con la dichiarazione di Helsinki.

Sono stati considerati arruolabili nel trial clinico tutti i pazienti con un'età pari o superiore a 18 anni, ricoverati presso la terapia semi-intensiva per un episodio di insufficienza respiratoria acuta secondaria a EPAC. I criteri di inclusione erano i seguenti: insorgenza rapida dei sintomi, dispnea severa a riposo, frequenza respiratoria > 30 atti/minuto, utilizzo dei muscoli respiratori accessori, saturazione di ossigeno (SpO₂) < 90% con una frazione inspiratoria di ossigeno (FiO₂) del 60% somministrata mediante maschera di Venturi, radiogramma del torace compatibile con quadro di EPAC. I criteri di esclusione erano i seguenti: sindrome coronarica acuta al momento del ricovero ospedaliero,¹⁸ instabilità emodinamica (pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg con infusione di dopamina o dobutamina ≥ 5 µg/kg/min) o aritmie ventricolari maligne, necessità di intubazione endotracheale immediata (arresto respiratorio, bradipnea, gasping), incapacità a proteggere le vie aeree, alterazioni del sensorio (coma o agitazione), impossibilità a gestire le secrezioni tracheo-bronchiali, infezioni dell'apparato respiratorio, chirurgia esofagea o gastrica recente, sanguinamenti gastro-intestinali, deformità facciali, neoplasie ematologiche o solide con un performance status ≥ 2 secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group, insufficienza respiratoria cronica in ossigeno-terapia domiciliare a lungo termine, diagnosi di infarto miocardico, embolia polmonare, polmonite, riacutizzazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva, episodio di pneumotorace nei tre mesi precedenti il ricovero e rifiuto di essere sottoposto a intubazione tracheale.

Prima dell'arruolamento, tutti i pazienti sono stati posizionati in decubito semi-ortopedico ed è stata somministrata la seguente terapia medica: ossigeno-terapia, con una FiO₂ del 60% mediante una maschera di Venturi, furosemide (60 mg endovena, eventualmente ripetuti); nitroglicerina in infusione continua alla massima dose sopportata dai pazienti (ossia, pressione arteriosa sistolica > 90 mm Hg), mentre i pazienti non responsivi alla nitroglicerina (ossia, incapaci di mantenere una pressione arteriosa sistolica < 140 mm Hg) sono stati trattati con sodio nitroprussiato, morfina (2 mg endovena, eventualmente ripetuti). Gli episodi aritmici sono stati trattati in accordo con le linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology.^{19,20}

Protocollo

I pazienti sono stati assegnati al trattamento con n-CPAP o n-IPPV in base a una sequenza casuale generata in precedenza da una tabella di numeri casuali. Ciascun trattamento assegnato era stato sigillato in buste chiuse identificate da un numero progressivo, conservate in reparto. Il medico di turno assegnava il trattamento al momento del ricovero in reparto. Non è stato possibile realizzare uno studio in cieco.

Sia la n-CPAP che la n-IPPV sono state somministrate mediante maschera facciale. Sono stati monitorizzati l'ECG a 12 derivazioni, la frequenza respiratoria, la SpO₂ e la pressione arteriosa non invasiva. La registrazione dell'ECG e il dosaggio dei marcatori cardiaci (creatina fosfochinasi, isoenzima MB e troponina-I)

sono stati effettuati al momento dell'arruolamento dello studio e ogni 6 ore per i primi due giorni. Il punteggio di gravità SAPS II (Simplified Acute Physiologic Score-II) è stato calcolato nelle prime 24 ore di ricovero presso la terapia semi-intensiva.

La n-CPAP è stata somministrata mediante un generatore di flusso (Whisper-Flow; Caradyne; Parkmore West, Galway, Irlanda) in grado di generare un flusso di 140 L/min e con una valvola meccanica a molla (disposable adjustable positive end-expiratory pressure [PEEP] valve; GaleMed Corporation; Taiwan). La FiO_2 è stata regolata mediante un analizzatore di ossigeno esterno, mantenendo la SpO_2 compresa tra il 92% e il 94% con la n-CPAP impostata a 5 cm H_2O . La n-CPAP è stata successivamente aumentata con step progressivi di 2 cm H_2O , fino a un valore massimo consentito di 12 cm H_2O , fino al raggiungimento di una $SpO_2 \geq 96\%$. La n-IPPV è stata somministrata mediante un ventilatore meccanico (LTV-1000; Pulmonetics Systems; Minneapolis, MN). La FiO_2 è stata regolata sul ventilatore per ottenere una SpO_2 compresa tra il 92% e il 94% con una PEEP iniziale di 5 cm H_2O mentre la pressione inspiratoria è stata impostata per ottenere un volume corrente espirato compreso tra 6 e 8 mL/kg. La PEEP è stata successivamente incrementata, con step di 2 cm H_2O e fino a un valore massimo di 12 cm H_2O , fino al raggiungimento di una $SpO_2 \geq 96\%$. Il trigger inspiratorio del ventilatore è stato impostato sul valore più sensibile, cercando di evitare l'auto-trigger della macchina. La soglia del trigger espiratorio è stata impostata al 25% del picco di flusso per tutti i pazienti. È stato, inoltre, impostato un tempo inspiratorio massimo di 1,2 secondi, per evitare che perdite indesiderate potessero interferire con il meccanismo del trigger espiratorio, provocando un prolungamento della fase inspiratoria (il cosiddetto *hang-up inspiratorio*).²¹

Sono stati registrati i valori emogasanalitici, la SpO_2 , la frequenza cardiaca e respiratoria e la pressione arteriosa sistemica al momento dell'arruolamento, dopo 30 e 60 minuti e alla fine del trattamento ventilatorio. I criteri di successo del trattamento ventilatorio erano i seguenti: frequenza respiratoria < 24 atti/minuto, frequenza cardiaca < 110/minuto, $pH \geq 7,35$ e $SpO_2 \geq 92\%$ con ossigeno a bassi flussi; il trattamento con la ventilazione non invasiva veniva interrotto al raggiungimento di tutti i criteri sopra citati. I criteri di fallimento erano i seguenti: arresto cardiaco o gasping, $PaO_2/FiO_2 < 100$, incapacità di migliorare il distress respiratorio e gli scambi gassosi entro 60 minuti dall'inizio della ventilazione, coma o agitazione psicomotoria, instabilità emodinamica o aritmie pericolose per la vita; la presenza di uno di questi criteri richiedeva l'intubazione endotracheale immediata.

End point e analisi dei dati

L'end point principale dello studio era valutare e paragonare il tasso di IMA con entrambe le metodiche. Un'analisi della potenza dello studio, condotta a priori, ha dimostrato che un campione di 50 pazienti avrebbe consentito di determinare una differenza del 40% nel tasso di IMA tra i due gruppi, con un potere dell'80% con un livello di significatività del 5% a due code.¹²

La diagnosi di IMA è stata posta in accordo con le linee guida internazionali,²² ovvero con la presenza contemporanea di dolore toracico, alterazioni dell'ECG a 12 derivazioni e incremento dei marcatori cardiaci. Il valore di cut-off per la troponina-I (3^a generazione) [Roche/Elecsys; Basilea, Svizzera] era di 0,04 ng/mL.¹⁸ Sono stati considerati end point secondari il tasso di intubazione tracheale, la mortalità, la durata del trattamento ventilatorio, la durata del ricovero in terapia semi-intensiva e la durata del ricovero in ospedale. Sono state registrate anche le variazioni nel tempo della frequenza cardiaca e respiratoria e degli scambi gassosi durante il trattamento ventilatorio, escludendo dall'analisi i dati ottenuti dopo l'intubazione tracheale nei pazienti che avevano raggiunto i criteri di fallimento del trattamento.

L'analisi statistica è stata condotta mediante un software speci-

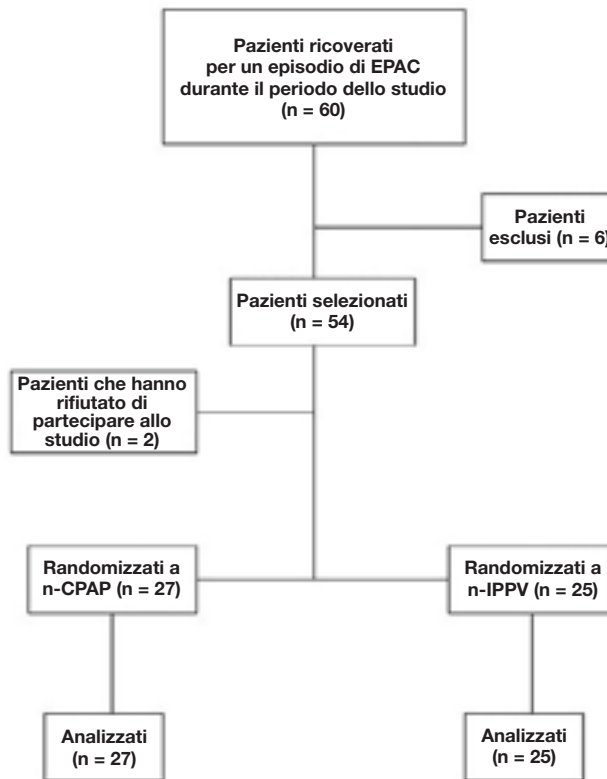


FIGURA 1. Diagramma di flusso dei pazienti arruolati nello studio.

fico (SPSS v 13.0; SPSS; Chicago, IL). I dati sono presentati come media \pm deviazione standard. Quando appropriato, è stato utilizzato il test t di Student per paragonare le variabili tra i due gruppi. Le variabili senza distribuzione normale sono state paragonate con il test di Mann-Whitney. Le variabili qualitative o categoriche sono state paragonate con test del χ^2 o con il test di Fisher, quando appropriato. Per valutare il trend delle variabili nel corso del tempo è stata utilizzata l'analisi della varianza per misure ripetute e il test di Bonferroni per i confronti tra i vari intervalli temporali. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato significativo.

RISULTATI

Nel periodo di tempo in cui è stato eseguito lo studio, 60 pazienti sono stati ricoverati nel reparto di terapia semi-intensiva per un episodio di EPAC (Figura 1); 6 pazienti sono stati esclusi, in quanto in 3 casi la diagnosi era risultata essere polmonite e 3 pazienti presentavano dolore toracico come sintomo di esordio al momento del ricovero in Ospedale. Due pazienti non hanno dato il proprio consenso alla partecipazione allo studio. Dei 52 pazienti arruolati nello studio, 27 sono stati randomizzati nel gruppo n-CPAP e 25 nel gruppo n-IPPV. Le caratteristiche dei pazienti al momento dell'arruolamento (Tabella 1) sono risultate essere omogenee tra i due gruppi. Nei pazienti sottoposti a n-CPAP, la pressione media applicata è risultata essere di $8,8 \pm 1,9$ cm H_2O , mentre nel gruppo di pazienti sottoposti a n-IPPV la PEEP

Tabella 1—Caratteristiche dei pazienti al momento dell'arruolamento nello studio*

Caratteristiche	n-CPAP (n = 27)	n-IPPV (n = 25)	Valore di p
Età (anni)	76,7 ± 9,2	74,2 ± 9,7	0,42
Sesso (M/F)	10/17	13/12	0,28
SAPS II	45,3 ± 6,92	46,7 ± 7,8	0,48
PaO ₂ /FIO ₂	93,3 ± 24,6	112,0 ± 43,8	0,22
pH	7,20 ± 0,11	7,24 ± 0,11	0,12
PaCO ₂ (mm Hg)	60,8 ± 18,4	56,8 ± 18,0	0,41
Frequenza respiratoria (atti/min)	36,6 ± 3,9	35,6 ± 5,5	0,46
Frequenza cardiaca (battiti/min)	110,7 ± 26,1	116,7 ± 36,6	0,21
Pressione arteriosa sistolica (mm Hg)	166,6 ± 27,3	177,3 ± 38,3	0,36
SpO ₂	79,9 ± 10,7	82,8 ± 13,327	0,17
Comorbidità			
BPCO	5 (18,5)	5 (20)	0,99
Diabete mellito	10 (37)	10 (40)	0,99
Cause scatenanti l'EPAC			
Insufficienza cardiaca in cardiopatia ischemica cronica	10 (37)	8 (32)	0,703
Insufficienza cardiaca in cardiomiopatia dilatativa	6 (22,2)	7 (28)	0,63
Insufficienza cardiaca in corso di crisi ipertensiva	9 (33,3)	8 (32)	0,92
Insufficienza cardiaca in corso di tachiaritmia	0	1 (4)	0,48
Insufficienza cardiaca in cardiopatia valvolare	2 (7,4)	1 (4)	0,99

*I dati sono presentati come media ± DS se non diversamente indicato.

e la pressione inspiratoria sovra-PEEP erano di 7,0 ± 1,2 cm H₂O e 15,0 ± 3,1 cm, H₂O, rispettivamente.

Durante le prime 24 ore di ventilazione è stato osservato un aumento della troponina-I > 0,04 µg/L, associato a dolore toracico e ad alterazioni elettrocardiografiche, in 8 pazienti nel gruppo sottoposto a n-CPAP e in 4 pazienti nel gruppo sottoposto a n-IPPV (p = 0,244). Nessuno di questi pazienti è deceduto o è stato sottoposto a intubazione tracheale. Inoltre, è stato osservato un lieve incremento della troponina-I, non associato a nessun segno di sindrome coronaria acuta¹⁸ in sei e quattro pazienti nel gruppo n-CPAP e nel gruppo n-IPPV rispettivamente (p = 0,738); nessuno di questi pazienti è deceduto o ha richiesto il ricorso all'intubazione tracheale.

Nessun paziente è stato sottoposto a intubazione tracheale nel gruppo sottoposto a n-CPAP, mentre è stato necessario ricorrere all'intubazione tracheale in un paziente nel gruppo trattato con n-IPPV, per peggioramento degli scambi gassosi dopo 60 minuti di trattamento ventilatorio (p = 0,481). Due pazienti (7,4%) e tre pazienti (12%) sono deceduti nel gruppo n-CPAP e nel gruppo n-IPPV rispettivamente (p = 0,662). I due pazienti nel gruppo n-CPAP sono deceduti in seguito ad aritmie ventricolari e arresto cardiaco; dei tre pazienti morti nel gruppo n-IPPV, uno è deceduto per aritmia ventricolare e due per arresto cardiaco.

La n-CPAP e la n-IPPV sono state applicate per un tempo medio di 8,1 ± 8,3 e 6,0 ± 4,7 ore rispettivamente (p = 0,525). Non è stata riscontrata nessuna differenza tra i due gruppi per quanto riguarda la du-

rata del ricovero in terapia semi-intensiva (4,0 ± 2,5 giorni vs 4,1 ± 3,2 giorni rispettivamente; p = 0,437) e la durata del ricovero ospedaliero (12,9 ± 23,7 giorni vs 9,9 ± 7,4 giorni rispettivamente; p = 0,529).

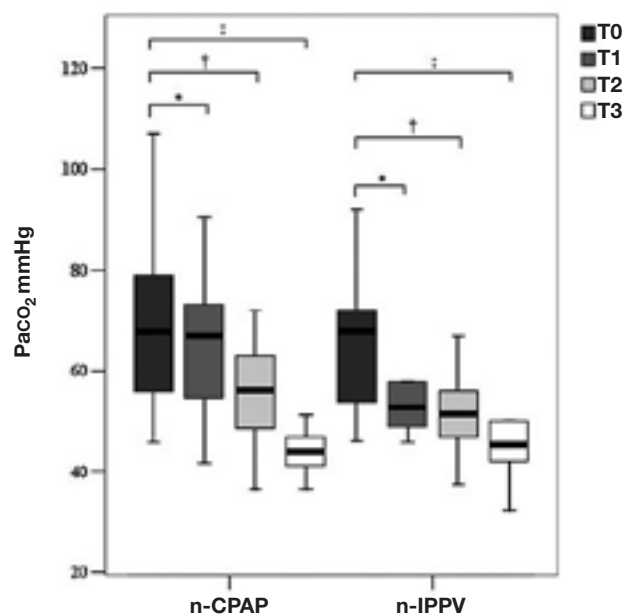


FIGURA 2. Boxplot del trend della PaCO₂ nei pazienti ipercapnici. Nel sottogruppo dei pazienti ipercapnici la PaCO₂, se paragonata ai valori basali (T0), non è variata in modo significativo dopo 30 minuti di trattamento (T1), mentre è migliorata significativamente dopo un'ora di ventilazione (T2) e si è ulteriormente ridotta al termine del trattamento ventilatorio (T3) sia con la n-CPAP (T0: 69,7 ± 18,4, T1: 65,6 ± 14,1, T2: 55,6 ± 9,7, T3: 44,2 ± 4,5) che con la n-IPPV (T0: 66,1 ± 16,0, T1: 57,8 ± 24,0, T2: 53,7 ± 20,4, T3: 48,4 ± 20,2). *non significativo; †p < 0,05; ‡p < 0,001.

In entrambi i gruppi, dopo un'ora di trattamento, è stato osservato un incremento significativo del rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, del pH, della frequenza respiratoria e cardiaca e della SpO_2 . Inoltre, è stata anche analizzata l'efficacia delle due metodiche sulla PaCO_2 nel sottogruppo dei pazienti (21 e 17 pazienti nel gruppo n-CPAP e n-IPPV, rispettivamente) che sono risultati essere ipercapnici ($\text{PaCO}_2 > 45$ mm Hg) al momento dell'arruolamento nello studio. Come evidenziato nella Figura 2, con entrambe le metodiche si è ottenuto un miglioramento significativo della PaCO_2 dopo 60 minuti di trattamento; un ulteriore miglioramento della PaCO_2 è stato osservato alla fine del trattamento in entrambi i gruppi.

DISCUSSIONE

Nel presente studio è stato riscontrato che il tasso di IMA nel gruppo di pazienti trattato con n-IPPV non era superiore a quello osservato nel gruppo n-CPAP. I miglioramenti del rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, del pH, della frequenza respiratoria, della frequenza cardiaca e della SpO_2 determinati dalla n-CPAP e dalla n-IPPV sono risultati simili ed anche per quanto riguarda la riduzione della PaCO_2 nel tempo non è stata evidenziata una differenza significativa, nonostante la tendenza ad una riduzione più veloce con la n-IPPV. Il tasso di intubazione tracheale, il tasso di mortalità, la durata del trattamento ventilatorio e la durata del ricovero in terapia semi-intensiva e la durata totale del ricovero ospedaliero non sono risultati essere significativamente differenti con entrambe le metodiche.

Uno studio precedente,¹² che ha paragonato la n-CPAP con la n-IPPV, è stato interrotto precocemente a causa di una maggiore percentuale di IMA nel gruppo trattato con n-IPPV, rispetto a quelli trattati con n-CPAP; tuttavia, in tale studio 10 dei 14 pazienti (71%) del gruppo in n-IPPV e 4 dei 13 (31%) pazienti del gruppo in n-CPAP presentavano dolore toracico al momento dell'arruolamento¹² e ciò porta ad ipotizzare che la differenza osservata nella frequenza di IMA nei due gruppi possa essere conseguente ad un problema nella selezione e nella ripartizione dei pazienti piuttosto che al trattamento ventilatorio somministrato. Al fine di evitare ogni errore legato a possibili fattori confondenti, abbiamo escluso dal nostro studio tutti i pazienti con un'anamnesi positiva per dolore toracico e con modificazioni ECG quali sopra- o sotto-slivellamento del tratto ST, inversione dell'onda T, blocco di branca sinistra di nuova insorgenza e aumento dei marcatori di ischemia cardiaca al momento dell'accesso al Dipartimento di Emergenza. In un altro studio, Sharon e coll.¹⁴ hanno confrontato in pazienti con EPAC l'efficacia e la sicurezza della n-IPPV in aggiunta a basse dosi di

nitrito di isosorbide rispetto ad alte dosi di nitrito di isosorbide senza alcun trattamento ventilatorio ed hanno riportato una percentuale maggiore di IMA ed una mortalità superiore nel primo gruppo rispetto a quelle rilevate nel gruppo dei pazienti trattati con la sola terapia medica. Deve essere sottolineato, però, che in questo studio ai due gruppi di pazienti erano somministrate dosi molto differenti di nitrati per via endovenosa e questo ha sicuramente determinato uno sbilanciamento nel confronto; inoltre, i livelli di pressione inspiratoria ed espiratoria applicati alle vie aeree durante la n-IPPV risultavano estremamente bassi. Nel nostro studio, il trattamento medico è stato identico per i due gruppi e le pressioni applicate sia con la n-CPAP sia con la n-IPPV erano simili a quelle riportate nella maggior parte degli studi precedenti;^{4,13,15,16} è anche importante sottolineare che il nostro staff poteva avvalersi di un'ampia esperienza e di una formazione adeguata nell'uso di entrambe le tecniche. Bellone e coll.¹⁵ in uno studio prospettico hanno confrontato la n-CPAP e la n-IPPV ponendo come obiettivo primario il tasso di IMA senza evidenziare alcuna differenza tra le due strategie ventilatorie. Lo studio di Bellone e coll.¹⁵ includeva pazienti nei quali la causa precipitante dell'EPAC risultava essere un'infezione delle vie respiratorie, mentre in questo studio noi abbiamo escluso i pazienti con infezioni respiratorie e incluso soltanto pazienti con fattori precipitanti cardiogeni (Tabella 1).

In 10 pazienti abbiamo osservato una minima elevazione della Tn-I non associata a modificazioni ECG, a dolore toracico o ad una storia clinica di sindrome coronarica acuta. Un aumento della Tn-I può verificarsi come conseguenza di un danno miocardico secondario ad una discrepanza fra richiesta ed apporto di ossigeno, anche in assenza di stenosi coronarica. Deve essere evidenziato, comunque, che questi pazienti risultavano ugualmente distribuiti nei due gruppi.

In accordo con i risultati di studi precedenti,^{4,12,15,23} il miglioramento dei parametri vitali, la durata del trattamento ventilatorio e la lunghezza della degenza non risultavano differenti nei due gruppi; anche la frequenza di intubazione tracheale e la mortalità non erano significativamente diverse nei due gruppi.

Lipercapnia acuta e la fatica dei muscoli respiratori si verificano quando, a causa di un aumento del carico meccanico, la richiesta energetica dei muscoli respiratori non può essere soddisfatta.²⁴ Chadda e coll.⁹ hanno osservato che la n-IPPV risulta più efficace rispetto alla n-CPAP nel ridurre il lavoro dei muscoli respiratori nei pazienti con insufficienza respiratoria secondaria ad EPAC. Bellone e coll.²³ non hanno rilevato un vantaggio significativo nel trattamento con n-IPPV rispetto a quello con n-CPAP nella riduzione della PaCO_2 nei pazienti con ipercapnia ed EPAC. In

accordo con quest'ultimo studio, in un'analisi *post hoc* mirata a valutare gli effetti delle due metodiche nel sottogruppo dei pazienti che risultavano essere ipercapnici al momento dell'arruolamento nello studio, abbiamo osservato che la n-CPAP risultava ugualmente efficace alla n-IPPV nella correzione dell'acidosi respiratoria.

In conclusione, il nostro studio indica che la n-CPAP e la n-IPPV sono ugualmente efficaci nel trattamento di pazienti con grave insufficienza respiratoria secondaria ad EPAC e che la frequenza di IMA non è differente con le due tecniche. In considerazione della maggiore semplicità di utilizzo e dei costi inferiori, noi suggeriamo che l'uso della n-CPAP debba essere considerato come trattamento ventilatorio di prima scelta.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Räsänen J, Heikkilä J, Downs J, et al. Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol* 1985; 55:296-300
- 2 Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, et al. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 1991; 325:1825-1830
- 3 L'Her E, Duquesne F, Girou E, et al. Noninvasive continuous positive airway pressure in elderly cardiogenic pulmonary edema patients. *Intensive Care Med* 2004; 30:882-888
- 4 Park M, Sangean MC, de Volpe M, et al. Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med* 2004; 32:2407-2415
- 5 Masip J, Roque M, Sanchez B, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2005; 294:3124-3130
- 6 Navalesi P, Maggiore SM. Positive end-expiratory pressure. In: Tobin MJ. *Principle and practice of mechanical ventilation*. New York, NY: McGraw-Hill, 2006; 273-326
- 7 Lenique F, Habis M, Lofaso F, et al. Ventilatory and hemodynamic effects of continuous positive airway pressure in left heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:500-505
- 8 Baratz DM, Westbrook PR, Shah PK, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure on cardiac output and oxygen delivery in patients with congestive heart failure. *Chest* 1992; 102:1397-1401
- 9 Chadda K, Annane D, Hart N, et al. Cardiac and respiratory effects of continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation in acute cardiac pulmonary edema. *Crit Care Med* 2002; 30:2457-2461
- 10 Naughton MT, Rahman MA, Hara K, et al. Effect of continuous positive airway pressure on intra-thoracic and left-ventricular pressures in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1995; 91:1725-1731
- 11 Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, et al. Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 367:1155-1163
- 12 Mehta S, Jay GD, Woolard RH, et al. Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med* 1997; 25:620-628
- 13 Crane SD, Elliot MV, Gilligan P, et al. Randomized controlled comparison of continuous positive airway pressure, bilevel non-invasive ventilation and standard treatment in emergency department patients with acute cardiogenic pulmonary oedema. *Emerg Med J* 2004; 21:155-161
- 14 Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, et al. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:832-837
- 15 Bellone A, Monari A, Cortellaro F, et al. Myocardial infarction rate in acute pulmonary edema: noninvasive pressure support ventilation versus continuous positive airway pressure. *Crit Care Med* 2004; 32:1860-1865
- 16 Masip J, Betbesè AJ, Pàez J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356:2126-2132
- 17 Ho KM, Wong K. A comparison of continuous and bi-level positive airway pressure non-invasive ventilation in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Crit Care* 2006; 10:R49
- 18 Panteghini M. Acute coronary syndrome: biochemical strategies in the troponin era. *Chest* 2002; 122:1428-1435
- 19 ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001; 104:2118-2150
- 20 Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 6: Advanced cardiovascular life support. Section 5: Pharmacology I: Agents for arrhythmias. *Circulation* 2000; 102(suppl):I-112-I-118
- 21 Calderini E, Confalonieri M, Puccio PG, et al. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation: the role of expiratory trigger. *Intensive Care Med* 1999; 25:662-667
- 22 The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2000; 21:1502-1513
- 23 Bellone A, Vettorello M, Monari A, et al. Noninvasive pressure support ventilation vs. continuous positive airway pressure in acute hypercapnic pulmonary edema. *Intensive Care Med* 2005; 31:807-811
- 24 Roussos C, Koutsoukou K. Respiratory failure. *Eur Respir J* 2003; 22:3S-14S