

Ventilazione Non Invasiva Nel Trattamento Dell'edema Polmonare Acuto Cardiogeno

A.N. Cracchiolo*, D.M. Palma*

Anestesia e Rianimazione Polivalente Il "G. Trombino"

Azienda Ospedaliera Nazionale di Rilievo ad Alta Specializzazione AORNAS Ospedale Civico Di Cristina Benfratelli Palermo

*Timeoutintensiva i.Change Openproject

INTRODUZIONE

L'edema polmonare acuto cardiogeno (EPAC) è un'emergenza medica caratterizzata da improvvisa e intensa dispnea a riposo, agitazione psico-motoria, cianosi periferica, sudorazione algida e senso di morte imminente. La ventilazione non invasiva (NIV), che inizialmente si era associata come semplice ausilio alla terapia medica classica, da diversi anni sta assumendo un ruolo fondamentale nel protocollo terapeutico, diventandone elemento imprescindibile. Scopo di questo lavoro è considerare gli aspetti fisiopatologici e il ruolo della NIV nel trattamento dell'EPAC.

FISIOPATOLOGIA

L'EPAC è una sindrome clinica, che si manifesta come emergenza medica, caratterizzata da un aumento del contenuto di acqua extravascolare nel polmone che si realizza per trasudazione di liquido sieroso ematico nell'interstizio, negli alveoli e nei bronchioli.

La barriera alveolo capillare è la struttura polmonare a livello della quale ha luogo l'ematosi. E' costituita dalle cellule endoteliali dei capillari polmonari, dalle cellule dell'epitelio alveolare e dal tessuto connettivo interposto. In condizioni fisiologiche la presenza di giunzioni tra le cellule endoteliali dei capillari polmonari forma la barriera endoteliale, che non permette il passaggio di macromolecole proteiche, globuli rossi e l'accumulo di liquidi e soluti nell'interstizio polmonare. In realtà questa barriera è caratterizzata dalla presenza di piccole soluzioni di continuità che permettono il passaggio di una quota di fluidi e di soluti, dal circolo capillare verso lo spazio interstiziale. I fluidi e i soluti eventualmente accumulatisi nell'interstizio sono drenati prossimalmente verso lo spazio peribroncovascolare dove avviene il riassorbimento nel circolo sistemico operato dai vasi linfatici. Il passaggio di liquidi e di macromolecole dall'interstizio verso gli alveoli polmonari è impedito dalle giunzioni strette (tight junctions) che esistono tra gli pneumociti di tipo I e II, che costituiscono la barriera alveolare¹.

In effetti la dinamica dell'accumulo dei fluidi a livello della barriera alveolo-capillare è piuttosto complessa e regolata da diversi fattori che possono essere chiaramente riassunti nella legge di Starling:

$$\text{Accumulo di liquidi} = K [(P_C - P_{LI}) - \sigma (\pi_{PL} - \pi_{LI})] - Q_{LINF}$$

dove

K = coefficiente di permeabilità

P_C = pressione capillare media

π_{LI} = pressione oncotica del liquido interstiziale

σ = coefficiente di riflessione delle macromolecole

P_{LI} = pressione media del liquido interstiziale

π_{PL} = pressione oncotica del plasma

Q_{LINF} = flusso linfatico

Le pressioni che tendono a spostare i liquidi all'esterno dei vasi sono P_C e π_{LI} : in genere queste sono ampiamente controbilanciate dalle pressioni a tendenza inversa, vale a dire dalla somma algebrica di P_{LI} e π_{PL} . L'equazione evidenzia come, in caso di squilibrio tra i due i gruppi di forze, in presenza di una barriera alveolo-capillare integra, è l'aumento del flusso linfatico che consente di evitare l'accumulo di liquidi nell'interstizio².

Le cause che si possono rendere responsabili di un incremento del flusso di liquidi verso l'interstizio polmonare sono:

- a) aumento della pressione del sangue capillare
- b) riduzione della pressione oncotica del plasma
- c) aumento della permeabilità della parete capillare

L'accumulo interstiziale di liquidi e cristalloidi è quindi la conseguenza di un aumentato flusso attraverso le pareti capillari per uno squilibrio tra le forze dell'equazione di Starling che fisiologicamente regolano la circolazione sangue-interstizio/interstizio-sangue.

Il rapido incremento della pressione idrostatica a livello dei capillari polmonari comporta un rapido aumento della filtrazione di fluidi attraverso la membrana alveolo capillare, ed è la causa che si rende responsabile dell'insorgenza di edema polmonare cardiogeno e di sovraccarico idrico del polmone. Tale incremento pressorio consegue a un'elevata pressione venosa polmonare, che è a sua volta prodotta da un incremento della pressione telediastolica del ventricolo e dell'atrio di sinistra. Un incremento della pressione atriale sinistra con valori compresi tra 18-25 mmHg comporta edema interstiziale, mentre incrementi pressori più marcati >25 mmHg sono responsabili di edema polmonare con inondazione degli alveoli polmonari³. In pratica nell'EPAC si realizza una condizione caratterizzata da un elevato incremento delle resistenze periferiche che si associa a una riserva cardiaca sistolica e diastolica insufficiente.

Volendo sottolineare l'aspetto emodinamico dell'EPAC possiamo scrivere la seguente relazione:

$$\text{Pressione idrostatica capillare} = [R_v/R_a(P_a + P_v)] / (1 + R_v/R_a)$$

dove

P_C = Pressione idrostatica capillare

P_a = Pressione arteria polmonare

P_v = Pressione vene polmonari

R_a = Resistenze precapillari

R_v = Resistenze postcapillari

Si desume quindi che il ventricolo destro, nei pazienti affetti da EPAC, deve avere una buona capacità eiettiva, poiché a ogni sistole, la capacità di gittata dovrà essere superiore alle possibilità di eiezione del ventricolo sinistro⁴.

Si riconoscono due differenti tipi di edema polmonare:

- a) EPAC, conosciuto anche con i sinonimi di edema idrostatico o emodinamico
- b) edema polmonare non cardiogeno indicato anche con il sinonimo di edema lesionale, che si manifesta con il quadro della sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)

Per quanto riguarda l'EPAC si possono considerare in modo schematico tre tipologie che si differenziano in modo semplicistico in base al valore della pressione arteriosa sistolica (<70 mmHg – tra 80 e 100 mm Hg - >100 mmHg).

Quindi riassumendo durante un episodio di EPAC le resistenze delle vie aeree e lo shunt aumentano con una progressiva riduzione della compliance polmonare; tutto ciò comporta ipossiemia e affaticamento dei muscoli respiratori. Contemporaneamente il cuore, con funzionalità già compromessa, incontra un post carico eccessivo, generato dall'aumento della pressione trasmurale e dall'attivazione adrenergica. Infine le resistenze vascolari polmonari saranno incrementate in conseguenza dell'ipertono simpatico, dell'aumento della pressione venosa polmonare e della ridotta disponibilità in ossigeno.

Le basi fisiopatologiche che costituiscono il razionale dell'impiego della NIV nell'EPAC sono le seguenti:

- aumento della capacità funzionale residua
- reclutamento alveolare
- riduzione dello shunt
- opposizione alla trasudazione di liquido a livello alveolare
- riduzione del ritorno venoso al cuore destro
- miglioramento del post carico del ventricolo sinistro in conseguenza delle variazioni della pressione pleurica

La Ventilazione Non Invasiva nell' EPAC

Ci sembra doveroso ricordare che la terapia farmacologica dell'EPAC ancora oggi gioca un ruolo di essenziale importanza, e spesso da sola si dimostra valida nel garantire la risoluzione del quadro clinico. In particolare, basandoci su quanto sopra esposto ricordiamo che la pressione arteriosa con la quale un episodio di EPAC si manifesta influenza in modo essenziale l'aspetto farmacologico del trattamento, poiché con pressione sistolica <70 mmHg il farmaco di prima scelta sarà la dopamina, seguita in assenza di valida risposta dalla noradrenalina. Per valori pressori sistolici compresi tra 80 e 100 mm Hg la dobutamina costituirà il farmaco con il quale iniziare il trattamento, al quale verranno successivamente aggiunti, in base all'assetto pressorio raggiunto, nitrati e diuretici. Infine per valori di pressione sistolica >100 mmHg e pressione diastolica normale, oppure con una pressione diastolica >110 mmHg il trattamento si baserà sul tempestivo uso di morfina, nitrati, calcio antagonisti e diuretici.

La NIV è una modalità di ventilazione che ha come caratteristica peculiare la mancanza di una protesi ventilatoria posizionata all'interno delle vie aeree. Negli anni differenti approcci sono stati proposti per ventilare il paziente con modalità non invasiva (ventilazione a pressione negativa, pneumobelts e rocking beds). Oggi la tecnica più diffusa di erogazione della NIV consiste nell'applicazione di una pressione positiva

(sopraatmosferica) a livello della bocca o del naso del paziente mediante un'interfaccia che può essere costituita da una maschera (nasale o faciale) o da un casco (helmet). Questa pressione, prodotta da un ventilatore, determina un gradiente pressorio che permette il flusso di gas freschi verso l'apparato respiratorio.

I modelli ventilatori più impiegati per la NIV sono la Continuous Positive Airway Pressure (CPAP), la Non invasive Positive Pressure Ventilation (NPPV) e la Biphasic Positive Airway Pressure (BIPAP). NPPV e BIPAP sono caratterizzate da un'assistenza meccanica attiva di grado variabile prodotta dal ventilatore durante l'inspirazione, che si ripete a ogni ciclo respiratorio.

La Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) è la metodica più utilizzata. Si tratta di una modalità di ventilazione che si caratterizza per la presenza di una pressione positiva di fine espirazione (Positive End Expiratory Pressure=PEEP) che viene applicata, con tecniche diverse, alle vie aeree del paziente durante tutte le fasi del ciclo respiratorio. Questa pressione è quindi costante, non fluttuante, e non produce un'assistenza meccanica durante l'inspirazione, che invece è una caratteristica essenziale della NPPV e della BIPAP. Il risultato è che NPPV e BIPAP, a differenza della CPAP, sono in grado di garantire una riduzione del carico di lavoro dei muscoli respiratori. Pertanto mentre la CPAP aiuta il paziente a ristabilire un proprio equilibrio fisiologico in modo autonomo, le altre due metodiche garantiscono un maggiore supporto alla ventilazione quando i muscoli respiratori sono esauriti, realizzando una quota variabile del lavoro respiratorio.

L'uso della NIV in medicina critica in generale è stato fortemente supportato dal desiderio di evitare l'intubazione, la ventilazione invasiva e le complicazioni a esse associate, quali traumi della laringe, faringe, trachea, aritmie, sinusiti, polmoniti e perdita da parte del paziente della capacità ad alimentarsi e comunicare verbalmente⁵. Diversi studi hanno evidenziato come, in gruppi di pazienti ben selezionati, la NIV è in grado di ridurre la durata dei ricoveri ospedalieri, le morbidità associate al ricovero e il tempo impiegato per il weaning dalla ventilazione meccanica, incrementando il comfort dei pazienti e permettendo al contempo una sensibile riduzione delle spese.

La CPAP sebbene come detto, non possa considerarsi una vera e propria modalità di assistenza ventilatoria meccanica, è stata descritta per il trattamento dell'EPA fin dagli anni 30⁶. Negli ultimi 15 anni diversi studi hanno dimostrato che la CPAP è efficace nel trattamento dell'EPA. Lo studio di Rasanen et al⁷ ha randomizzato 40 pazienti affetti da EPAC che hanno ricevuto CPAP con maschera vs terapia medica standard (nitrati, oppiacei, diuretici) e ha dimostrato come la CPAP determina un più rapido miglioramento dell'ossigenazione e riduzione della frequenza respiratoria. Successivamente un altro lavoro ha evidenziato come la percentuale di intubazione era chiaramente inferiore nei pazienti trattati con CPAP rispetto a quelli gestiti con la sola terapia medica (17,5% vs 42,5% p<.05)⁸. L'efficacia della CPAP nel ridurre l'incidenza di intubazione nei pazienti affetti da EPAC è stata poi confermata dagli studi di Bersten et al⁹ e di Lin et al¹⁰, che hanno riportato una riduzione media della percentuale di intubazione del 28% (da 47% nel gruppo con terapia medica da sola al 19% nel gruppo CPAP). Questi lavori hanno inoltre rispettivamente evidenziato una riduzione della durata dei ricoveri in terapia intensiva e una riduzione della mortalità ospedaliera.

Come discusso in precedenza, la NPPV è caratterizzata da una pressione di supporto inspiratoria applicata unitamente a una PEEP. Questa modalità di ventilazione è in grado

di ridurre il lavoro respiratorio in modo più efficace rispetto alla sola CPAP, mostrando una più rapida riduzione della dispnea e un rapido incremento dell'ossigenazione. Un lavoro prospettico non controllato ha focalizzato l'uso della NPPV (PSV+PEEP) applicata con maschera facciale e ha evidenziato un rapido incremento dell'ossigenazione con riduzione del pH e della PaCO₂ in un periodo di 30 minuti, in 29 pazienti¹¹. Di questi uno solo è stato intubato. Un secondo studio prospettico non controllato¹² riportava risultati simili relativamente agli scambi gassosi, ma 5 dei 26 pazienti trattati vennero intubati. Inoltre 3 e 4 pazienti rispettivamente nel primo e nel secondo studio morirono per infarto miocardico. Questi risultati portarono a evidenziare la necessità di impiegare la NIV con estrema cautela nei pazienti con sindrome coronarica acuta¹³.

Per quanto concerne l'efficacia della NPPV vs l'ossigenoterapia convenzionale nei pazienti affetti da edema polmonare acuto cardiogeno, diversi trial controllati e randomizzati sono stati prodotti. Masip et al¹⁴ dimostrarono che la NPPV era in grado di ridurre la frequenza di Intubazione dal 33% ottenuto con la ossigenoterapia convenzionale (gruppo controllo 18 pazienti) al 5% ottenuto con la NPPV (gruppo NPPV 22 pazienti). La NPPV era in grado di migliorare rapidamente l'ossigenazione, ma le percentuali di mortalità e la durata del ricovero ospedaliero erano simili in entrambi i gruppi dello studio. Lo studio di Nava et al¹⁵, che resta a oggi il più ampio per quanto concerne il numero di soggetti arruolati, ha randomizzato 130 pazienti affetti da EPAC a essere trattati con NPPV (con valori medi pari a 14,5 cm H₂O di pressione di supporto e 6,1 cm H₂O di PEEP) vs ossigenoterapia convenzionale. I risultati ottenuti furono sovrapponibili a quelli ottenuti dallo studio di Masip et al¹⁴. La differenza più evidente tra i due studi era rappresentata dal fatto che il lavoro dell'autore italiano evidenziava una percentuale di intubazione molto bassa nei pazienti trattati con NPPV affetti da EPAC con preesistente BPCO (broncopatia cronica ostruttiva), mentre per la restante popolazione la percentuale di intubazione nei due gruppi non differiva molto (25% gruppo controllo vs 20% gruppo NPPV).

La questione relativa alla maggiore efficacia della NPPV vs CPAP da sola, in questa tipologia di pazienti, ha importanza notevole dato che la CPAP può essere ottenuta più facilmente, con costi minori, e può essere gestita da diverse figure professionali in ambito medico. Diversi lavori hanno cercato di dare una risposta a questo quesito. Mehta et al¹⁶ hanno condotto un trial randomizzato controllato impiegando CPAP vs NPPV (PSV+PEEP) ed hanno evidenziato una più rapida riduzione di frequenza respiratoria, dispnea ed ipercapnia nei pazienti trattati con NPPV. In realtà questo studio è stato interrotto prematuramente, con soli 27 pazienti arruolati, a causa di una elevata incidenza di infarto miocardico nel gruppo NPPV. L'analisi retrospettiva permise di attribuire tale risultato a un'errata randomizzazione dei pazienti (maggiore percentuale di pazienti con dolore toracico arruolati nel gruppo NPPV). In ogni caso è importante sottolineare che una attenta selezione dei pazienti unitamente alla scelta della modalità di ventilazione più adeguata sono elementi essenziali per l'impiego corretto della metodica. Trials controllati più recenti, che hanno valutato NPPV vs CPAP, non hanno evidenziato una così elevata incidenza di infarto del miocardio. Crane et al¹⁷ hanno randomizzato 60 pazienti con EPA ad essere trattati con tre diverse modalità: terapia convenzionale (ossigeno+terapia medica), CPAP (10 cm H₂O) e NPPV (Biphasic 15 cm H₂O di pressione inspiratoria e 5 cmH₂O di pressione espiratoria). I risultati ottenuti

evidenziarono un successo maggiore nel gruppo NPPV (45%) seguito dal gruppo CPAP e dal gruppo trattato con terapia convenzionale (35% e 15% rispettivamente). Non furono trovate differenze relative alla frequenza di infarto miocardico, mentre la minore mortalità ospedaliera, sebbene priva di significatività statistica venne riscontrata nel gruppo CPAP (0%) e valori maggiori nei due rimanenti gruppi (30% gruppo convenzionale e 25% gruppo NPPV).

La questione relativa a quali pazienti affetti da EPAC dovrebbero essere sottoposti a NIV è di estrema importanza, poiché molti rispondono bene alla sola terapia convenzionale. Appare quindi fondamentale il rapido riconoscimento di quel sub-gruppo di pazienti che sono a elevato rischio di intubazione, e che quindi possono trarre un maggiore giovamento dalla NIV, o viceversa ottenere migliori risultati con una ventilazione invasiva ab initio. Masip et al¹⁸ nel 2003 condussero uno studio teso ad identificare i fattori di rischio per intubazione nei pazienti affetti da EPAC, e conclusero che la presenza di un pH <7,25 e una pressione arteriosa sistolica <180 mmHg sono fattori che correlano in modo statisticamente significativo con un elevato rischio di intubazione. Un lavoro multicentrico con analisi logistica condotto da Antonelli et al¹⁹ ha evidenziato che nell'ambito di un vasto gruppo di pazienti arruolati (5847) affetti da ipossiemia di varia origine, quelli affetti da EPAC presentano la minore percentuale di intubazione, e che fra i criteri predittivi di fallimento il persistere di un rapporto PaO₂/FiO₂ < 146 dopo un'ora di NPPV impone il ricorso all' intubazione. In realtà molteplici lavori hanno considerato parametri differenti da valutare prima di iniziare una NIV (frequenza respiratoria, pH, frequenza cardiaca, PaO₂, PaCO₂)²⁰. In modo pragmatico possiamo affermare che l'inizio della NIV è indicato quando il paziente mostra:

- Frequenza respiratoria > 35 atti/min
- Incremento improvviso di PaCO₂ > 15-20 mmHg
- SaO₂ < 88% in ossigeno
- pH < 7,35
- Segni clinici di "distress" respiratorio
- Alterazioni del sensorio (coma escluso)

La NIV invece va assolutamente evitata in pazienti con arresto cardiaco e/o respiratorio, instabilità emodinamica (pressione sistolica <90 mmHg nonostante adeguamento volemico), compromissione dello stato di coscienza con coma, recente chirurgia orale, esofagea o gastrica, deformità faciali che non garantiscono adeguata aderenza dell'interfaccia e inadeguata capacità a rimuovere le secrezioni, con riflessi della tosse e della deglutizione non validi. Personalmente riteniamo che il giudizio clinico del medico unitamente alla valutazione attenta dei diversi parametri disponibili possono condurre alla scelta terapeutica più adeguata.

Conclusioni

Dai diversi studi considerati, è ormai accettato in modo unanime che la NIV, se applicata in modo corretto a pazienti ben selezionati, costituisce una metodica di grande utilità nel protocollo terapeutico di pazienti affetti da EPAC.

Poiché i diversi studi considerati non hanno condotto a considerazioni definitive relative a quale sia la migliore modalità con la quale ventilare i pazienti affetti da EPAC, consideriamo corretto un approccio iniziale con CPAP (10 cm H₂O), mentre la NPPV e la BIPAP dovrebbero essere riservate a quei pazienti che non rispondono in modo pronto alla CPAP e che continuano a mostrare tachipnea, dispnea, ipercapnia e scarsa correzione del pH. Ricordiamo ancora che entrambe le metodiche devono essere usate con estrema cautela nei pazienti affetti da ischemia miocardica o infarto. Queste raccomandazioni sono in accordo con le linee guida della British Thoracic Society Standards of Care Committee²¹, che raccomandano l'uso della NPPV/BIPAP solo nei pazienti che hanno fallito il trattamento iniziale con CPAP.

BIBLIOGRAFIA

- 1) L.B. Ware, M.A. Matthay. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med* 2005;353:2788-96
- 2) Harrison. Principi di medicina interna. XII° Edizione; Vol1:299
- 3) Staub N.C.. Pulmonary edema. *Physiol Rev* 1974;54:678-811
- 4) F. Infantellina, E. Riva Sanseverino. *Fisiologia* Vol II cap 16. Casa Editrice Ambrosiana 1981
- 5) S. Metha, N.S. Hill. Non invasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(2):540-577
- 6) A.L. Barach, J. Martin, M. Eckman. Positive pressure respiration and its application to the treatment of acute pulmonary edema. *Ann Intern Med* 1938;12:754-95
- 7) J. Rasanen, J. Heikkila, J. Downs, et al. Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol*1985;55:296-300
- 8) M. Lin, H.T. Chiang. The efficacy of early continuous positive airway pressure therapy in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *J Formos Med Assoc*1991;90:736-43
- 9) A.D. Bersten, A.W. Holt, A.E. Vedig, et al. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *New England J Med* 1991;325:1825-30
- 10) M. Lin, Y.F. Yang, H.T. Chang, et al. Reappraisal of continuous positive airway pressure therapy in acute cardiogenic pulmonary edema: short-term results and long term follow-up. *Chest* 1995;107:1379-86
- 11) B. Hoffmann, T. Welte. The use of non invasive pressure support ventilation for severe respiratory insufficiency due to pulmonary edema. *Intensive Care Med* 1999;25:15-20
- 12) T. Rusterholtz, J. Kempf, C. Berton, et al. Non invasive pressure support ventilation (NIPSV) with face mask in patients with acute cardiogenic pulmonary edema (ACPE). *Intensive Care Med* 1999;25:21-8
- 13) M. Wysocki. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: better than continuous positive airway pressure? *Intensive Care Med* 1999;25:1-2
- 14) J. Masip, A.J. Betbese, J. Paez, et al. Non invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomized trial. *Lancet* 2000;356:2126-32
- 15) S. Nava, G. Carbone, N. DiBattista, et al. Non invasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1432-7
- 16) S. Mehta, G.D. Jay, R.H. Woolard, et al. Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Cri Care Med* 1997;25:620-8
- 17) S.D. Crane, M.W. Elliot, P. Gilligan, et al. Randomised, controlled comparison of continuous positive airway pressure, bilevel non invasive ventilation, and standard

- treatment in emergency department patients with acute acute cardiogenic pulmonary edema. *Emerg Med J* 2004;21:155-61
- 18) J. Masip, J. Paez, M. Merino, et al. Risk factors for intubation as a guide for noninvasive ventilation in patients with severe acute cardiogenic pulmonary disease. *Intensive Care Med* 2003;29:1921-8
 - 19) M. Antonelli, G. Conti, M.L. Moro, et al. Predictors of failure of non invasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi center study. *Intensive Care Med* 2001;27:1718-28
 - 20) G. Iapichino, M. Giacomini, G. Bassi, et al. Ventilazione meccanica non invasiva nell'edema polmonare acuto cardiogeno: tutto chiarito? *Minerva Anestesiol* 2004;70:151-7
 - 21) British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS guideline: Non invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002;57:192-211