L'EDEMA POLMONARE ACUTO DAL TERRITORIO AL PRONTO SOCCORSO: COME GESTIRLO? QUALI PROTOCOLLI TERAPEUTICI?

Binetti N. Med d'urgenza e PS Ospedale S. Orsola-Malpighi, Bologna

L'Edema Polmonare Acuto cardiogeno (EPAc) è di frequente riscontro in Pronto Soccorso.
E' un'emergenza medica a rischio per la vita se non viene trattata precocemente; da ciò l'importanza di un approccio immediato e adeguato, sin dal primo soccorso sul territorio.
Un primo elemento da evidenziare in premessa, è l'importanza della gestione integrata territorio (sistema operativo 118) – Pronto Soccorso che permette di prendere in carico il paziente in modo continuativo e di ottenere i risultati migliori.
Questa integrazione è basata sulla approvazione di protocolli condivisi che permettono di superare il gap gestionale territorio - PS del paziente e va perseguita e verificata costantemente.
In quest'ottica, una gestione "intensiva" già sul territorio, in ambulanza, può migliorare l'outcome del paziente con EPAc (1).
Questo trattamento intensivo ben si comprende nella gestione integrata, basti pensare ad esempio al beneficio della ventilazione non invasiva iniziata in ambulanza o ancor prima, in casa del paziente e continuata in PS.
Un altro elemento fondamentale è di tipo metodologico, di approccio al paziente, e consiste nel definire il "profilo clinico- emodinamico" del paziente in EPAc attraverso la "semplice" guida clinica.
L'identificazione del profilo clinico guida le scelte terapeutiche.
In uno studio prospettico, recentemente pubblicato(2) il gruppo della dott.ssa Stevenson di Boston, ha arruolato 452 pz con diagnosi (nuova o già nota) di scompenso cardiaco, seguiti in un follow-up di 18+/- 13 mesi.
I pazienti venivano classificati, attraverso un inquadramento clinico, in 4 gruppi:

1) profilo A (dry-warm), pazienti senza evidenza di congestione o ipoperfusione
2) profilo B (wet-warm), pazienti congesti con perfusione adeguata (l'EPAc normoperfuso!)
3) profilo C (wet-cold) (Complex), pazienti congesti ed ipoperfusi (l'EPAc ipoperfuso!)
4) profilo L (dry-cold) (Low profile), più raro (solo 16 su 452), pazienti ipo-perfusi ma senza segni di congestione

Il semplice inquadramento clinico identificava profili emodinamici che predicevano l'outcome del paziente con scompenso cardiaco e potevano essere usati come guida alla terapia e per identificare pazienti che necessitavano di indagini più approfondite.
I profili B e C erano quelli a più alto rischio (di morte e necessità di trapianto a distanza).
Gli autori fanno riferimento alle classi di Forrester (3): nello studio, di Forrester, del 1976, si dimostrava che fra i pazienti con IMA, l'esame fisico identificava 4 profili emo-dinamici che ben si correlavano con i dati del monitoraggio invasivo: pressione capillare polmonare (Pulmonary Capillary Wedge Pressare) ed indice cardiaco (CI); in classe 2 si collocavano i pazienti con i sintomi e i segni della congestione (PCWP >18 mmHg) ma non dell'ipoperfusione, mentre i pazienti in classe 4 erano quelli con EPA + ipoperfusione (CI < 2,2 l/min/mq).
La clinica e il profilo emodinamico invasivo erano predittivi della sopravvivenza a breve termine, con un incremento della mortalità in caso di congestione e con un outcome ancora peggiore se coesisteva congestione ed ipoperfusione.
Il riferimento viene fatto per sottolineare come per il pz cronico la clinica sottostimi il profilo emodinamico invasivo.
Ad esempio, il pz con scompenso cardiaco cronico, con un'alta PCWP e un basso indice cardiaco può avere sintomi meno evidenti (vi è una fase di adattamento); i segni fisici (come i rantoli e gli edemi periferici) usati per determinare il profilo dopo un IMA, sono spesso inadeguati per rilevare l'elevata pressione di riempimento nel cronico.
Infatti in fase di congestione, i rantoli sono più rari, mentre il sintomo che meglio correla con i dati invasivi dell'aumento della pres-

sione di riempimento telediastolico del ventricolo sin. è l'ORTOPNEA (4).
Con l'indice cardiaco meglio correla la "Proportional Pulse Pressure" definita dal rapporto PAS –PAD/PAS.
Valori al di sotto del 25% indicano ipoperfusione (sensibilità del 91% e specificità dell'83% per IC< 2,2 l/min/mq).
Lo studio del gruppo di Boston ha il limite di riferirsi ad un gruppo di pazienti di un unico centro e selezionati (49% cardiomiopatia post ischemica, 26% cardiomiopatia dilatativa e 25 % di altra eziologia), ma ha il merito di focalizzare schematicamente il quadro clinico, di ribadirne l'utilità nell'identificare il pz a più alto rischio e nel guidare la scelta terapeutica, di sottolinearne la correlazione con i rilievi emodinamici invasivi anche per lo scompenso cronico riacutizzato, anche se con le dovute riserve.
L'identificazione di "classi cliniche" con buona correlazione con l'emodinamica invasiva, ci permette di operare ad un buon livello, dal territorio al PS, sino all'"area critica" della Medicina d'Urgenza, riservando il monitoraggio invasivo ai pazienti non responder.
Accanto al profilo clinico-emodinamico nell'approccio al paziente è ormai prassi consolidata rilevare quello che si può definire il "profilo respiratorio".
Sul territorio lo strumento principe utilizzato a tale scopo è il saturimetro che in PS viene affiancato dall'emogasanalisi su sangue arterioso.
Saturimetria e pattern respiratorio (frequenza degli atti, profondità, sforzo richiesto/attivazione mm accessori), guideranno la modalità di somministrazione di O2.
Che la saturazione di O2 arteriosa sia un importante parametro decisionale e di monitoraggio, lo si comprende richiamando alla mente l'equazione che definisce il trasporto di O2:
DO2 = SaO2 x 1,34 x conc. Hba x CO
dove:
DO2 è il trasporto di O2
SaO2 è la saturazione arteriosa di O2
1,34 è l'O2 contenuto in 1g di emoglobina, completamente saturata
conc. Hba è la concentrazione arteriosa di emoglobina
CO è la portata cardiaca (quantità di sangue pompata dal cuore in 1 minuto).
Una SaO2 in O2 < 90%, giustifica l'uso della ventilazione non invasiva (NIV), sin dal territorio.
In uno studio finlandese (5) recentemente pubblicato, viene valutata l'efficacia della CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) utilizzata in fase preospedaliera per gli outcomes: miglioramento della SaO2, necessità di intubazione o supporto ventilatorio, possibile morbilità associata alla terapia con CPAP.
Lo studio è retrospettivo ed ha arruolato 121 pz con presunto EPAc severo; il trattamento con CPAP migliorava significativamente l'ossigenazione, riduceva la frequenza respiratoria, la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa sistolica.
La natura retrospettiva dello studio, non poteva escludere gli effetti emodinamici del trattamento con nitrati e morfina.
La mortalità era bassa, ma per questo end point, ovviamente gli autori concordano sulla necessità di studi prospettici e controllati.
In un studio, prospettico, non randomizzato, di Craven (6), pazienti con presunto EPAc, erano trattati con BiPAP (Bilevel Positive Airway Pressure) dai medici, durante il trasporto e confrontati con un gruppo omogeneo di pazienti, non trattati con NIV (venivano arruolati 71 pazienti; completavano lo studio 62 pazienti!).
Il livello di saturazione di O2 migliorava in modo statisticamente significativo per il gruppo trattato con BiPAP; non vi erano differenze per la frequenza di intubazione e per la mortalità.
Il 97% degli EMTs (Emergency Medical Technicians) riteneva la BiPAP facile da usare, tutti la ritenevano sicura e concordavano che il suo uso migliorasse la dispnea e la fatica respiratoria del paziente.
CPAP e BiPAP, quali le differenze?
Il dispositivo CPAP sostiene una pressione positiva costante nelle vie aeree durante il ciclo respiratorio.
La ventilazione è completamente affidata al paziente e pertanto la CPAP è considerata la più fisiologica tra le modalità di ventilazione non invasiva.
Tale pressione può essere mantenuta attraverso un sistema a "flusso continuo" (attual-

mente, il più usato) che funziona attraverso il solo collegamento all'ossigeno e con la miscelazione con aria ambiente ottenuta attraverso un sistema Venturi. L'elemento critico in questo caso è la quantità di flusso erogato che deve essere sempre in eccesso per soddisfare le necessità del paziente. Questo comporta la necessità in fase di trasporto, di utilizzare dispositivi con adeguata riserva di O2. Vi sono poi ventilatori in grado di effettuare CPAP ed in questo caso il sistema è definito a "demand –valve".

Il dispositivo BiPAP eroga anch'esso una pressione positiva nelle vie aeree durante il ciclo respiratorio con una pressione in Inspirazione più alta (IPAP) ed una pressione in Espirazione, più bassa (EPAP).

Le evidenze scientifiche più "forti" per l'uso in corso di EPAc, sono a favore della CPAP.

Attualmente la CPAP è considerata la terapia non farmacologia più efficace per il trattamento dell'EPAc severo.

La CPAP aumenta la Capacità Funzionale Residua (CFR), recuperando spazio ventilabile grazie alla riapertura di alveoli collassati, migliora l'ossigenazione grazie alla riduzione dell'effetto shunt (tipico del polmone in edema polmonare) (7). Migliora inoltre il pattern ventilatorio e il lavoro respiratorio; il paziente passa da un respiro superficiale e frequente a un respiro più profondo e meno frequente. Migliora così il rapporto spazio morto/volume corrente con un aumento della ventilazione alveolare che spiega il decremento delle pressioni parziali di CO2 (PaCO2) nei pazienti con EPAc ipercapnico.

L'applicazione di una pressione positiva continua comporta anche un miglioramento emodinamico strettamente dipendente dalla pressione di riempimento e dalla funzione sistolica del ventricolo sx. L'aumento della pressione intratoracica, riduce il ritorno venoso (preload) e la pressione transmurale del ventricolo sin con conseguente diminuzione del post carico (afterload) per effetto diretto sulla parete del ventricolo sx (diminuzione del gradiente transmurale) (8).

In pazienti con relativa bassa pressione di riempimento e buona funzione sistolica, l'effetto emodinamico della CPAP può essere negativo in relazione alla riduzione del ritorno venoso (pazienti "preload-dipendenti") (9).

Nel 1995 Pang analizza in una review pubblicata su Chest (10) gli effetti della CPAP nell'EPAc in rapporto ai risultati sulla mortalità e sulla necessità all'intubazione.

La metanalisi di Pang selezionava tutti gli articoli e le review dal 1983 al 1997. Analizzava in particolare 3 studi randomizzati (CPA vs terapia standard): lo studio Finlandese di Rasasen (40 pz) (11), lo studio Australiano di Bersten (40 pz) (12) e lo studio di Lin (100 pz) (13) condotto in Taiwan.

L'uso della CPAP sembrava essere associato ad una diminuzione nella frequenza alla necessità di intubazione ed ad un trend in diminuzione della moratlità.

In una Review di Liesching, di recente (2003) pubblicata su CHEST (14) ("Acute Applications of Noninvasive Positive Pressure Ventilation") nel capitolo riguardante l'EPAc, vengono presi in considerazione i maggiori studi e si conclude che la superiorità della NIV sulla terapia standard, per l'EPAc non è più in discussione ("non è una sorpresa"!), ma la domanda che desta maggior interesse è quale NIV è superiore alla CPAP da sola?

Per rispondere alla domanda gli autori prendono in considerazione due studi.

-Lo studio randomizzato, di Metha (15), ha messo a confronto la CPAP con la BiPAP nel trattamento del pz con EPAc.

Lo studio veniva interrotto, dopo l'ar-ruolamento di 27 pazienti, per un maggior riscontro di Infarto Miocardico Acuto nei pazienti del gruppo BiPAP. Tale differenza potrebbe essere attribuita ad un gap nella randomizzazione (pazienti con dolore toracico in numero maggiore nel gruppo BiPAP).

-Lo studio più recente di Levitt (16), (studio randomizzato in cui i pz con EPAc vengono trattati con BiPAP), non dimostra differenza statisticamente significativa nell'insorgenza di IMA.

Gli autori della review sostengono che il numero dei pazienti arruolato nello studio di Levitt è troppo esiguo e che probabilmente veniva usata una pressione inadeguata considerando che la frequenza respiratoria nel gruppo BiPAP non era resa più bassa.

In conclusione si sostiene che la CPAP va considerata "il primo trattamento raccomandato" in corso di EPAc, virando verso la ventilazione con pressione positiva in caso di ipercapnia persistente o di dispnea che non

migliora, facendo attenzione ai pazienti con ischemia acuta del miocardio.
Infine va menzionato il risultato di uno studio multicentrico, randomizzato (17), recentemente pubblicato.
Venivano arruolati 130 pazienti con EPAc; 65 pazienti venivano trattati con BiPAP, gli altri con terapia standard + O2.
Gli eventi avversi, incluso l'infarto acuto del miocardio, erano distribuiti uniformemente nei due gruppi.
La terapia medica dell'EPAc, si basa sull'uso della furosemide, dei nitrati e della morfina.
Nelson (18) dimostrava nel 1983 che sia la furosemide che i nitrati riducevano la PCWP nello scompenso cardiaco acuto, ma la furosemide si associava ad una caduta della portata cardiaca (CO), mentre i nitrati, ad un incremento.
Ciò nonostante, l'uso della furosemide è rimasto molto "popolare".
In uno studio randomizzato di Cotter (19) si dimostrava come un'alta dose di isosorbide dinitrato somministrato a boli ev ripetuti, dopo una bassa dose di furosemide ev, fosse più efficace e sicura nel controllo dell'EPAc severo rispetto ad un'alta dose di furosemide associata al nitrato a basso dosaggio.
I pazienti non responder alla terapia medica più ventilazione non invasiva, e che rimangono "wet-cold",costituiscono una sfida terapeutica. In questo caso è previsto l'uso della dobutamina e della dopamina, ben sapendo che queste amine aumentano comunque il consumo miocardico d'ossigeno.
All'orizzonte si profilano nuovi farmaci: Levosimendan (Simdax), Tezosentan (inibitore dell'endotelina 1, potente vasocostrittore), Nesiritide o BNP (b-type natr. Peptide), che forse potranno vincere questa sfida.

Bibliografia

1. Gardtman M, et al. Has an intensified treatment in the ambulance of patients with acute severe left failure improved the outcomes? European Journal of Emer Med 2000; 7; 15-24
2. A. Nohria et al. Clinical Assessment identifies Hemodynamic Profiles That Predict Outcomes in patients Admitted with Heart Failure. JACC 2003; vol 41, No 10; 1797-1804
3. Forrester JS, Medical therapy of AMI by application of hemodynamic subsets (second of 2 parts). NEJ Med 1976; 295: 1404-13
4. Stevenson L, The Limited Reliability of Physical Signs for Estimating Hemodynamics in Chronic Heart Failure. JAMA, february 10, 1989, vol 261, No 6, 884-88
5. Kallio T, The use of prehospital continuous positive airway pressure treatment in presumed acute severe pulmonary edema. Prehosp Emerg Care. 2003 Apr-Jun; 7(2): 209-13
6. Craven R, Use of Bilevel Positive Airway Pressure in Out-of-hospital Patients. Academic Emerg. Med. Vol 7, Nr 9, 1065-68 (2000)
7. Katz JA, Inspiratory work with and without CPAP in patients with acute respiratory failure.Anesthesiology 1985; 63: 598-607
8. Naughton MT, effect of CPAP on intrathoracic and left ventricular transmural pressure in patients with congestive heart failure. Circulation 1995 Mar 15; 91 (6): 1725-1731
9. Bradley TD, Cardiac output response to CPAP in congestive heart failure. Am Rev. Respir Dis 1992; 145: 377-382
10. Pang D, The effect of Positive Pressure Airway Support on Mortality and the Need for Intubation in Cardiogenic Pulmonary Edema. A Systemic Review, Chest 1998; 114, (october); 1185-1192
11. Rasasen J, CPAP by face mask in ACPE. Am J Cardiol 1985; 55. 296-300
12. Bersten AD, Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with CPAP delivered by face mask. N Engl J Med 1991; 325: 1825-30
13. Lin M, Reappraisal of CPAP therapy in ACPE: short-term results and long-term follow-up. Chest 1995; 107: 1379-1386
14. Liesching T, Acute Applications of Non invasive Positive Pressure Ventilation Reviews. CHEST 2003; 124: 699-713

15. Mehta S, Randomized, prospective trial of Bilevel vs CPAP in APE. Crit Care Med 1997; 25: 620-628
16. Levitt MA, A prospective, randomized trial of BiPAP in severe acute congestive heart failure, J Emerg Med 2001; 21: 363-369
17. Nava S, Non invasive Ventilation in Cardiogenic Pulmonary edema: a multi-center, randomized trial. Am J Respir. Crit. Care Med. 2003
18. Nelson GI, Haemodinamic advantages of isosorbide dinitrate over furosemide in acute heart failure following myocardial infarction. Lancet 1983; 1: 730-3
19. Cotter G, Randomised Trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary edema. Lancet 1998 Feb 7; 351: 389-93.