

Ventilazione meccanica non invasiva nell'edema polmonare acuto cardiogeno: tutto chiarito?

G. IAPICHINO, M. GIACOMINI, G. BASSI, E. BOROTTO, A. MINUTO

NON INVASIVE MECHANICAL VENTILATION IN ACUTE CARDIOGENIC PULMONARY EDEMA: IS IT ALL DONE?

The aim of the paper is to critically analyse the results obtained by recent literature concerning the most important aspects of application of Non Invasive Mechanical Ventilation for the treatment of Acute Cardiogenic Pulmonary Edema, and to elaborate a definition of what is, on the whole, widely accepted, focusing the attention on those issues which still remain unanswered and therefore require further studies.

MEDLINE was searched and the bibliography of a selected group of articles was perused. The literature was analysed and the information gathered has proved to address the questions in a systematic way.

All studies concerning the use of a non invasive ventilation technique in the treatment of acute pulmonary edema or acute respiratory failure which included pulmonary edema have been considered.

New physiological issues have been introduced on the pathogenesis of acute pulmonary edema. Even though very little non invasive ventilation has been performed outside intensive care units, a growing interest is rising in the opportunity of transferring this technique to a different setting which would include critically ill patients. No random controlled trials and studies have ever established whether positive pressure support is really better than conti-

*Istituto di Anestesia e Rianimazione,
Ospedale San Paolo
Università degli Studi di Milano, Milano*

nuous airway pressure, but several trials appear to have excluded the potential for high-risk in the use of assisted ventilation. General opinion has not yet confirmed foreseeable failures in non invasive ventilation at the time of patient admission.

A good deal of favorable experimental evidence supports the use of non invasive ventilation in the acute pulmonary edema and guarantees safety when used in intensive care units. Very few trials have been carried out in order to explore application on severe pulmonary edema outside intensive care unit. A whole new world of old and new issues on patient selection criteria, ventilation times, type of ventilation and predictability of failure, could be discovered.

Key words: Respiration, artificial - Positive pressure respiration - Pulmonary edema, etiology - Intensive care units.

L'edema polmonare acuto cardiogeno (EPAC) è una frequente emergenza medica. Sin dai pionieristici studi di Alvan Barach¹, l'erogazione di una pressione positiva continua a livello delle vie aeree (CPAP) attraverso un dispositivo non invasivo ha rappresentato una potenziale metodica per prevenire l'intubazione endotracheale. Diversi stu-

Indirizzo per la richiesta di estratti: Prof. G. Iapichino, Istituto di Anestesia e Rianimazione, Ospedale San Paolo, Via Di Rudini 8, 20142 Milano.

di²⁻⁷ hanno in seguito dimostrato che la CPAP è efficace nel migliorare gli scambi gassosi e ridurre la necessità di intubazione. Progressivamente la ventilazione non invasiva (VNI) sta diventando l'intervento di prima scelta piuttosto che un semplice supporto alla terapia farmacologica tradizionale dell'EPAC. Alcuni punti richiedono un approfondimento per garantire l'utilizzo in sicurezza di una metodica non invasiva in una condizione clinica potenzialmente fatale. L'obbiettivo di questo articolo è quello di fornire al lettore un'analisi dei capitoli aperti più importanti sulla VNI nel trattamento dell'EPAC.

Presupposti fisiologici

L'EPAC è un esempio di stretta interdipendenza tra sistema respiratorio e cardiaco. La patogenesi viene tradizionalmente descritta partendo dal riscontro di imbibizione polmonare che suggerisce come l'edema polmonare derivi da un accumulo di fluidi causata da una grave insufficienza cardiaca. Tuttavia, il semplice accumulo di fluidi non è sufficiente da solo per spiegare il meccanismo patogenetico dell'EPAC. Si è infatti visto come mentre il cardiac index resti simile tra EPAC e shock cardiogeno, il valore indicizzato delle resistenze sistemiche è più alto nell'EPAC del 70%⁸. Tale riscontro conduce alla conclusione per la quale nell'EPAC si realizza un inappropriato incremento delle resistenze periferiche che incontra una riserva cardiaca sistolica e diastolica insufficiente. Le resistenze delle vie aeree e lo shunt aumentano mentre la compliance polmonare si riduce portando ad ipossiemia e affaticamento dei muscoli respiratori. Una funzionalità cardiaca già compromessa incontra un postcarico eccessivo generato dall'aumento della pressione trasmurale e dall'attivazione adrenergica⁸⁻¹⁰. Il lavoro respiratorio è aumentato mentre il trasporto di ossigeno ai muscoli respiratori è ridotto determinandone l'esaurimento. Una pressione venosa polmonare aumentata, una ridotta saturazione e l'attivazione simpatica concorrono nel determinare un aumento delle resistenze vascolari polmonari.

Effetti della CPAP nell'EPAC

La pressione positiva applicata alle vie aeree è in grado di agire su tutte le modificazioni patologiche in corso di EPAC. Il reclutamento di alveoli collassati, l'aumento della capacità funzionale residua e l'annullamento di eventuali PEEP intrinseche conducono ad un aumento della compliance polmonare¹¹. Dal punto di vista emodinamico la PEEP, attraverso il suo effetto sulla pressione trasmurale riduce il postcarico e attraverso la sua azione sullo shunt migliora l'ossigenazione. Questi effetti meccanici hanno una grande importanza poichè il distress respiratorio non è direttamente correlato all'ipossiemia e non può essere risolto con la sola erogazione di ossigeno⁷. Alcuni Autori hanno proposto come l'EPAC rappresenti un problema cardiaco⁹ che si manifesta attraverso una compromissione respiratoria ed in accordo con tale interpretazione la CPAP opera come "il farmaco di scelta" per entrambi i sistemi.

Effetti della ventilazione non invasiva con pressione di supporto (NIPSV) nell'EPAC

L'aggiunta alla CPAP di una fase inspiratoria assistita può migliorare la ventilazione più rapidamente della sola CPAP grazie ad una riduzione del lavoro respiratorio. Mentre la CPAP aiuta il paziente a ristabilire autonomamente un proprio equilibrio fisiologico, la NIPSV offre un maggiore supporto alla ventilazione quando i muscoli respiratori sono esauriti¹²⁻¹⁷.

Dove la VNI è stata applicata

La maggior parte degli studi sulla VNI in corso di EPAC è stata condotta in terapia intensiva^{2-4,11-13,16-20}, nonostante la VNI offre la possibilità di essere gestita anche in ambiente non intensivo. Nessuno studio randomizzato controllato ha mai confrontato la NIPSV erogata in terapia intensiva con la stessa metodica iniziata e proseguita in altri ambienti, ma analisi retrospettive, studi non controllati e vari studi randomizzati controllati hanno dimostrato che la NIPSV può effi-

cacemente essere applicata nell'*emergency department*²¹⁻²⁵ (area corrispondente alla terapia intensiva generale nella realtà italiana). Un solo studio randomizzato controllato²⁶ che analizza l'uso della NIPSV in *emergency department* mostra una tendenza a un aumento della mortalità associata ad un ritardo nell'intubazione e nella ventilazione meccanica. In considerazione dell'efficacia della VNI nel ristabilire un equilibrio respiratorio, evitando il ricovero in terapia intensiva e della rapidità di intervento richiesta dall'EPAC riteniamo opportuno parlare di golden hour per l'EPAC. Ciò significa che è importante iniziare la VNI, nel paziente per il quale è indicata, appena possibile in pronto soccorso²⁷⁻²⁸ o persino come alcuni Autori hanno proposto durante il soccorso extra ospedaliero²⁹⁻³¹.

Quando bisogna iniziare la VNI

Abbiamo tentato di definire, tra la popolazione degli studi sull'EPAC trattato con VNI, dei valori di severità che ci permettessero di discriminare tra pazienti con EPAC moderato e severo. Usando un semplice criterio abbiamo individuato un'ampia maggioranza di lavori che trattano pazienti critici dopo il fallimento della terapia medica convenzionale^{2-4,7,11-13,21-23,26-28}. Solo alcuni studi erogano la VNI al momento della diagnosi di EPAC^{17,20,32} (insieme alla terapia medica) selezionando talvolta pazienti meno severi. Tra i differenti studi 14 su 17 applicano la VNI in una popolazione con frequenza respiratoria > 30 atti/min^{3,7,12,17-22,26,28,32-34}, 10 su 17 con frequenza cardiaca > 110 bpm^{2-3,7,13,17,20-21,28,32,34}, 8 su 11 con PaO₂ < 75 mmHg^{2,4,7,12-13,26,28,33}, 9 su 17 con pH < 7,30^{3,12-13,17,20-21,23,28,33}, 9 su 17 con PaCO₂ > 50 mmHg^{3,12-13,21-23,26,28,33} e 9 su 10 con pressione arteriosa media > 90 mmHg^{7,12,17,21-22,26,28,32-33}. I dati all'ingresso sono estrapolati da lavori che trattano popolazioni di EPAC puri^{2-4,7,12-13,20-22,26,28} o di insufficienze respiratorie acute a patogenesi mista^{17-19,23,33}. Una tecnica di VNI va evitata in pazienti troppo gravi per evitare pericolosi ritardi. Arresto respiratorio o cardiaco, instabilità emodinamica (pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg nonostante

adeguamento volemico o aritmia grave), necessità di intubazione di emergenza e compromissione della coscienza rappresentano controindicazioni assolute³⁵. D'altra parte gli EPAC che non siano associati a grave distress respiratorio possono giovare della sola terapia convenzionale senza supporto ventilatorio³⁶. Non vanno infine dimenticati controindicazioni generali e legate all'interfaccia utilizzata: deformità facciali, recente chirurgia orale, esofagea o gastrica, paziente non collaborante e incapacità a rimuovere le secrezioni e a garantire la tenuta della maschera³⁷. Molti lavori iniziano la VNI quando la terapia farmacologica ha fallito o non si è relizzato un miglioramento nonostante i farmaci tradizionali^{2-4,7,11-13,21-23,26-28}. Come suggerito da Poponick²³, la NIPSV andrebbe valutata per quei pazienti che inizialmente trattati con terapia convenzionale, mostrano una scarsa risposta mantenendo una frequenza respiratoria alta e una saturazione bassa. Nel nostro lavoro²⁸ abbiamo usato il giudizio clinico del medico di guardia presso il pronto soccorso per garantire l'effettiva gravità, mentre l'applicazione di stretti criteri di fallimento ha evitato pericolosi ritardi nell'intubazione.

Come dovrebbe essere applicata la VNI: CPAP vs NIPSV

In una recente review Pang⁵ conclude come risulti ormai generalmente accettato il fatto che la CPAP applicata all'EPAC riduce la percentuale di intubazione (rischio relativo – 26%, 95% intervallo di confidenza – 13-38%) e sembra ridurre la mortalità intraospedaliera (rischio relativo – 6,6%, 95% intervallo di confidenza 3-16%) rispetto alla sola terapia standard. Anche se Pang sottolinea che non possono essere esclusi effetti negativi della CPAP nessuno dei successivi studi li evidenzia. Vari trial non controllati¹²⁻¹⁶ supportano l'idea che la NIPSV sia efficace nell'EPAC dimostrando basse percentuali di intubazione e di complicanze. Solo uno studio randomizzato³⁹ ha confrontato l'efficacia della NIPSV rispetto all'ossigeno terapia convenzionale, portando alla conclusione che la

NIPSV garantisce un tempo di risoluzione più breve ed una riduzione della percentuale di intubazione. Nessun effetto è stato visto sulla mortalità e sulla durata della degenza ma il campione era probabilmente troppo piccolo. Antonelli¹⁸ ha dimostrato, in una popolazione di insufficienze respiratorie a patogenesi mista, come la NIPSV sia ugualmente efficace della ventilazione convenzionale nell'incrementare lo scambio dei gas, aggiungendo che la NIPSV è associata a minori complicanze e ad una ridotta degenza in terapia intensiva.

Questi risultati supportano l'idea suggerita da Wysocki³⁹ per la quale qualsiasi forma di VNI, sia essa CPAP o NIPSV può essere efficace nel prevenire l'intubazione, spostando la questione sul quesito: "La NIPSV è meglio della CPAP?" Nel paziente intubato i muscoli respiratori sono supportati in modo più efficace rispetto alla sola CPAP⁴⁰. Per analogia, la NIPSV dovrebbe essere più efficace della CPAP nell'EPAC trattato non invasivamente. Inoltre, come osservato in diversi studi³⁶, i pazienti con EPAC sono spesso ipercapnici almeno in parte per l'incapacità dei muscoli respiratori nel garantire una ventilazione adeguata. La CPAP è in grado di migliorare il lavoro respiratorio ma l'attività muscolare è supportata più efficacemente dalla NIPSV. È stato pubblicato un solo studio prospettico randomizzato controllato che confronta l'efficacia della CPAP versus NIPSV in pazienti che si presentano presso l'ED con EPAC. Metha²² riscontra un miglioramento significativo nella maggior parte dei parametri respiratori ed emodinamici nei pazienti che ricevono NIPSV, mentre il gruppo con CPAP mostra solo una riduzione significativa della frequenza respiratoria. Lo studio è stato interrotto prematuramente dopo l'arruolamento di 27 pazienti a causa di una maggior percentuale di infarti miocardici acuti nel gruppo trattato con NIPSV. Tale differenza può essere attribuita ad una disomogenea randomizzazione³⁵⁻³⁷, poiché i pazienti nel gruppo NIPSV presentano una maggiore percentuale di riscontro di dolore toracico. Il risultato di Mehta tuttavia solleva il problema della sicurezza della NIPSV nell'EPAC dovuto a infarto miocardico acuto. Tutti i lavori

successivi^{12-13,17,38} hanno dedicato particolare attenzione al sottogruppo degli infarti e all'infarto miocardico come possibile conseguenza della NIPSV, portando però a risultati contrastanti. In ogni caso il meccanismo patofisiologico per il quale la NIPSV sarebbe più pericolosa della CPAP nei pazienti con sindromi coronariche resta non chiarito. Come altri^{2,4,13,17-18,23}, noi²⁷⁻²⁸ non confermiamo l'alta incidenza di infarti miocardici associata a NIPSV. Nel nostro studio²⁸, durante la degenza in ospedale, solo due pazienti sviluppano nuovi episodi di infarto, a distanza di diversi giorni dalla ventilazione e comunque troppo tardi perché si possa sostenere l'associazione con la NIPSV. In ogni caso sei dei 7 pazienti con diagnosi di infarto all'ingresso risultano trattati con successo.

Per quanto tempo bisogna mantenere la VNI

Molti dei lavori analizzati effettuano la VNI per un periodo compreso tra 3 e 24 ore in terapia intensiva^{2-4,12-13,22,26}, alcuni studi^{18-19,23,33} proseguono oltre le 24 ore e solo un piccolo numero^{21,27-28} tenta un vero trial breve. Alcuni studi hanno sottolineato come sia possibile ottenere un significativo miglioramento anche dopo 60 minuti^{4,23}, tuttavia gli stessi prolungano la VNI per assicurarsi la stabilità. Abbiamo provato a curare l'EPAC in 90 minuti²⁷⁻²⁸ effettuando al termine un test di svezzamento per garantire la stabilità clinica. I nostri risultati sembrano confermare il presupposto fisiologico per il quale l'EPAC può essere rapidamente risolto se si interrompono i circoli patologici che tendono ad automantenersi.

Quando la VNI non deve essere effettuata

Alcuni Autori hanno proposto criteri predittivi di fallimento della VNI nell'EPAC^{4,12,17-20,23} ma pochi tra questi hanno dimostrato una correlazione forte tra caratteristiche cliniche all'ingresso e l'insuccesso al trial di VNI.

Attraverso un'analisi logistica Antonelli¹⁹ ha identificato quali criteri predittivi di fallimento della NIPSV in una popolazione di insufficienze respiratorie miste: età > 40 anni (OR 1,72, 95% CI 0,92-3,23), SAPS 2 > 35 (OR 1,81, 95% CI 1,07-3,06), ARDS o polmonite da comunità (OR 3,75, 95% CI 2,25-6,24), rapporto PaO₂/FiO₂ < 146 dopo 1 ora di NIPSV (OR 2,51, 95% CI 1,45-4,35). Masip identifica come fattori predittivi di intubazione in pazienti con EPAC: pH < 7,25 (OR 15, 95% CI 1,5-149), infarto miocardico acuto (OR 10, 95% CI 1,4-70), PaCO₂ >45 mmHg (OR 11, 95% CI 0,9-150), frazione di eiezione < 30% (OR 7, 95% CI 0,96-5) e pressione arteriosa <140 mmHg (OR 6, 95% CI 10,8-5), mentre una pressione arteriosa particolarmente alta (pressione sistolica > 180 mmHg) rappresenta un fattore protettivo. Bisogna sottolineare come Masip²⁰ studi una coorte di pazienti con EPAC severi trattati con terapia convenzionale per identificare i rischi di intubazione, suggerendo come questi fattori possano essere utilizzati come guida per l'indicazione alla VNI. Tuttavia tali criteri predittivi sembrano estratti da una popolazione di pazienti trattati con ossigenoterapia senza VNI. La nostra analisi logistica²⁸ ha identificato solo 2 condizioni basali: pressione arteriosa media < 90 mmHg (OR 10,6, CI 95% 1,8-60,8) e un'anamnesi patologica remota positiva per broncopneumopatia cronica ostruttiva (OR 9,4, CI 1,6-54), come fattori predittivi di insuccesso della NIPSV. La seconda condizione può essere parzialmente giustificata dal fatto che l'incremento progressivo e acuto del lavoro respiratorio indotto dall'EPAC non possa essere rapidamente gestito dalla NIPSV. Tuttavia altri fattori concomitanti quali tracheobronchiti, malnutrizione o obesità non possono essere esclusi. L'assenza di relativa ipertensione all'ingresso, verosimilmente dovuta ad una ridotta funzionalità del ventricolo sinistro associata ad una ridotta riserva, individua una popolazione più severa. L'uso della NIPSV in EPAC per pazienti con pressione arteriosa media minore di 95 mmHg all'ammissione è pertanto controindicata. Nei pazienti con broncopneumopatia cronica con EPAC, la NIPSV può essere efficace ma la prevedibile necessità di ventilazione prolungata suggerisce di utilizzarla con cautela in pronto soccorso.

Conclusioni

L'efficacia della CPAP nell'EPAC è ben validata. Le basi fisiopatologiche dell'EPAC sono relativamente chiarite e tale patologia può essere gestita con l'erogazione di pressioni positive; come dimostra il rapido miglioramento dei parametri fisiologici. Meno pazienti richiedono intubazione con un conseguente migliore utilizzo delle risorse. Tuttavia alcuni punti sono ancora da approfondire. Innanzitutto l'ambiente in cui la VNI deve essere gestita: un luogo dove la disponibilità di monitoraggio, tecnologia e in modo particolare di risorse umane con alto livello di esperienza, sia immediato (*golden hour*). Questo introduce il problema della selezione dei pazienti: non gli EPAC in cui la terapia convenzionale sia sufficiente, non le insufficienze cardiache in cui non deve esserci ritardo nel trattamento invasivo e non quando l'EPAC si sovrappone su una patologia cronica. La VNI richiede per essere efficace una pressione arteriosa media di almeno 95 mmHg. In merito a quale modalità di ventilazione prediligere, secondo la nostra opinione, la ventilazione assistita offre un supporto al lavoro respiratorio che la CPAP da sola non è in grado di garantire. Riteniamo che la NIPSV rappresenti un utile strumento per interrompere i circoli fisiopatologici in una pericolosa condizione clinica come l'EPAC.

Riassunto

Ventilazione meccanica non invasiva nell'edema polmonare acuto cardiogeno: tutto chiarito?

Lo scopo del lavoro è proporre un'analisi critica dei risultati ottenuti dalla letteratura recente in merito all'applicazione della ventilazione meccanica non invasiva nel trattamento dell'edema polmonare acuto cardiogeno ed evidenziare quegli aspetti che richiedono ulteriori approfondimenti.

Abbiamo selezionato da MEDLINE e da bibliografie una lista tra gli articoli più citati. La letteratura è stata analizzata e proposta in base ad un modello per argomenti.

Sono stati analizzati tutti gli studi che valutano l'applicazione della ventilazione meccanica non invasiva nel trattamento dell'edema polmonare acuto o nell'insufficienza respiratoria acuta a patogenesi mista, nella quale fossero compresi casi di edema polmonare.

Sono state introdotte nuove interpretazioni sulla patofisiologia dell'edema polmonare. Nonostante pochi lavori analizzino la ventilazione non invasiva al di fuori della terapia intensiva, un interesse crescente si rileva in merito all'opportunità di trasferire questa metodica in ambienti differenti conservando l'alto livello di criticità della popolazione selezionata. Nessuno studio randomizzato controllato ha ancora stabilito se la ventilazione assistita sia effettivamente superiore alla pressione positiva continua ma differenti lavori sembrano escludere rischi potenziali nell'uso delle tecniche assistite. A proposito dei fattori predittivi di fallimento nella ventilazione non invasiva, al momento dell'ammissione ospedaliera, non sembra esistere un accordo comune.

Un ampio gruppo di lavori supporta l'evidenza dell'efficacia della ventilazione non invasiva nel trattamento dell'edema polmonare acuto e ne garantisce la sicurezza in ambiente intensivo. Pochi studi sono invece stati rivolti ad esplorare la sua applicazione nell'edema polmonare acuto severo al di fuori della terapia intensiva. Questo tipo di utilizzo potrebbe riaccendere l'attenzione su nuovi e vecchi capitoli aperti quali i criteri di selezione, la durata della ventilazione, il tipo di metodica e i fattori predittivi di fallimento.

Parole chiave: Ventilazione non invasiva - Pressione positiva continua - Pressione assistita - Edema polmonare acuto cardiogeno - Terapia intensiva.

Bibliografia

- Barach AL, Martin J, Eckman M. Positive pressure respiration and its application to the treatment of acute pulmonary edema. *Ann Intern Med* 1938;12:754-95.
- Rasanen J, Heikkilä J, Downs J, Nikki P, Vaisanen I, Vaisanen A. Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol* 1985;55:296-300.
- Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, Skowronski GA, Baggoley CJ. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 1991;325:1825-30.
- Lin M, Yang YF, Chiang HT, Chang MS, Chiang BN, Cheitlin MD. 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.
- Pang D, Keenan S, Cook D. The effect of positive pressure airway support on mortality and need for intubation in cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Chest* 1998;114:1185-92.
- Lin M, Chiang HT. The efficacy of early continuous positive airway pressure therapy in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *J Formos Med Assoc* 1991;90:736-43.
- Vaisanen I, Rasanen J. Continuous positive airway pressure and supplemental oxygen in the treatment of cardiogenic pulmonary edema. *Chest* 1987;92:481-5.
- Cotter G, Moshkovitz Y, Kaluski E. Pulmonary edema: new insight on pathogenesis and treatment. *Curr Opin Cardiol* 2001;16:159-63.
- Cotter G, Moshkovitz Y, Milovanov O. The role of cardiac power and systemic vascular resistance in the pathophysiology and diagnosis of patient with acute congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003;443-51.
- Cotter G, Moshkovitz Y, Milovanov O. Acute heart failure: a novel approach to its pathogenesis and treatment. *Eur J Heart Fail* 2002;227-34.
- Lenique F, Habis, Lofaso F. Ventilatory and hemodynamic effects of continuous positive airway pressure in left heart failure. *Am J Resp Crit Care Med* 1997;155:500-5.
- Rusterholtz T, Kempf J, Berton C. Non invasive pressure support ventilation (NIPSV) with face mask in patients with acute cardiogenic pulmonary edema (ACPE). *Intensive Care Med* 1999;25:21-8.
- Hoffmann B, Welte T. The use of non invasive pressure support ventilation for severe respiratory insufficiency due to pulmonary edema. *Intensive Care Med* 1999;25:21-8.
- Meduri G, Conoscenti C, Menashe P. Non invasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest* 1989;95:865-70.
- Meduri G, Turner R, Abou-Shala N. Non invasive pressure support ventilation via face mask: first line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1996;109:179-93.
- Pennock B, Kaplan P, Carlin B. Pressure support ventilation with a simplified ventilatory support system administered with a nasal mask in patients with respiratory failure. *Chest* 1991;100:1371-6.
- Masip J, Bethese AJ, Paez J. Non invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary edema: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:2126-32.
- Antonelli M, Conti G, Rocco M. A comparison of non invasive positive pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *NEJM* 1998;339:429-35.
- Antonelli M, Conti G, Moro ML. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multicenter study. *Intensive Care Med* 2001;27:1718-28.
- Masip J, Paez J, Montserrat M. Risk factors for intubation as a guide for noninvasive ventilation in patients with severe acute cardiogenic pulmonary edema. *Intensive Care Med* 2003;29:1921-8.
- Widger H, Hoffman P, Mazzolini D. Pressure support noninvasive positive pressure ventilation treatment of acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Emerg Med* 2001;19:179-81.
- Metha S, Gregory D, Robert H. Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med* 1997;5:620-8.
- Poponick J, Jeffrey P, Bennet R. Use of ventilatory support system (BIPAP) for acute respiratory failure in the emergency department. *Chest* 1999;116:166-71.
- Pollack C, Torres M, Alexander L. A feasibility study of the use of BIPAP respiratory support in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1996;27:189-92.
- Kelly AM, Gergakas, Bau S. Experience with the use of continuous positive airway pressure CPAP therapy in the emergency management of acute severe cardiogenic pulmonary edema. *Austr N Z J Med* 1997;27:319-22.
- Wood KA, Lewis L, Von Harz B. The use of non invasive positive pressure support ventilation in the Emergency department. Results of a randomized trial. *Chest* 1998;113:1339-46.
- Minuto A, Giacomini M, Iapichino G. Non invasive mechanical ventilation in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *Minerva Anest* 2003;69:835-40.
- Giacomini M, Iapichino G, Cigada M. Short term non invasive pressure support ventilation prevents ICU

- admittance in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *Chest* 2003;123:2057-61.
29. Crave R, Singletary N, Bosken. Use of bilevel positive airway pressure in out of hospital patients. *Acad Emerg Med* 2000;7:1065-8.
 30. Gardman M, Waagstein L, Karlsson T. Has an intensified treatment in the ambulance of patients with acute severe left heart failure improved the outcome? *Eur J Emerg Med* 2000;7:15-24.
 31. Kosowsky J, Stephanides S, Branson R. Prehospital use of continuous positive airway pressure (CPAP) for presumed pulmonary edema: a preliminary case series. *Prehosp Emerg Care* 2001;5:190-6.
 32. Sharon A, Shpirer I, Kalusky E. High dose of intravenous isosorbide is safer and better than BiPAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:832-7.
 33. Kramer T, Meyer J, Mehrg J. Randomized prospective trial of non invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 1995;15:1799-806.
 34. Wysocky M, Laurent T, Michel A. Non invasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest* 1995;107:761-8.
 35. Antonelli M. Noninvasive positive pressure support ventilation as a treatment for acute respiratory failure in critically ill patients. Review. *Crit Care* 2000;4:15-22.
 36. Erwan L' Her. Noninvasive mechanical ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:67-71.
 37. Liesching T. Acute application of noninvasive positive pressure ventilation. *Chest* 2003;124:699-713.
 38. Levitt MA. A prospective randomized trial of BIPAP in severe acute cardiogenic heart failure. *J Emerg Med* 2001;21:363-9.
 39. Wysocky M. Non invasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema; better than continuous positive airway pressure? *Intensive Care Med* 1999;25:1-2.
 40. Viale J, Annat G, Bouffard Y. Oxygen cost of breathing in postoperative patients. Pressure support ventilation vs continuous positive airway pressure. *Chest* 1988;93:506-9.