

## IV CONGRESSO NAZIONALE AIUC – TORINO 2005

### OSSIGENOTERAPIA IPERBARICA.

#### FUNZIONI E LIMITI

##### **Fisiologia OTI — interazione leucociti, endotelio e ossigeno**

G. Vezzani Presidio Ospedaliero»

Di Våio, Parma

Il precoce ripristino del flusso ematico nel tessuto ischemico è essenziale per ridurre il danno cellulare inizialmente a carico delle cellule endoteliali. Sulla base di questa osservazione tutti i provvedimenti sono rivolti a ridurre per quanto possibile, il tempo di ischemia. È tuttavia noto da tempo che la riperfusione del tessuto ischemico inizia una catena di eventi interessanti l'endotelio, i leucociti neutro-fili, le proteine dell'adesività cellulare, il cui ultimo risultato è la distruzione della cellula endoteliale. Il controllo della produzione di specie radicaliche, l'incremento della biodisponibilità di monossido d'azoto, l'inibizione dell'infiltrazione neutrofila post-ischemica, il controllo dell'attivazione delle proteine dell'adesività possono essere le vie da seguire per fronteggiare il tempo ischemico. È opportuno osservare che non tutto il letto vascolare è colpito dal fenomeno allo stesso modo e, schematicamente, si può distinguere nell'ambito del microcircolo, l'impatto della I/R sull'endotelio arteriolare, capillare e venulare,

*Arteriale.* - La I/R induce nell'endotelio arteriolare, un'alterazione della risposta NO-mediata verso il rilassamento della fibra muscolare perivascolare, nei confronti di tutti i vasodilatatori recettore-dipendenti, come, e.g., la Acetilcolina. Poiché le arteriole post-ischemiche riprendono la funzione dilatante quando esposte a vasodilatatori endotelio-indipendenti, e.g., Nitroprussiato, si ipotizza che il mancato rilassamento vascolare non sia un deficit funzionale della fibra muscolare. Infatti l'aggiunta in vitro di superossido dismutasi e altri antiossidanti, può ripristinare la risposta in vasodilatazione NO-mediata. Pertanto una sovrapproduzione di anione superossido da parte della cellula endoteliale ipossica, può spiegare la mancata risposta vascolare NO-mediata.

Ma il problema non è facilmente schematizzabile, infatti in ratti geneticamente carenti di beta2-Integrine o di proteine endoteliali della adesività (P-Selectine o ICAM-1), non si manifesta l'alterazione NO-mediata del rilassamento della fibra muscolare perivascolare, suggerendo dunque che un'altra fonte di produzione

di anione superossido sia l'adesività dei polimorfonucleati neutrofilici (PMN) alla cellula endoteliale, durante e dopo la riperfusione.

*Capillari.* - Fatti ben documentati nel letto capillare come conseguenza della I/R, sono un aumento della permeabilità capillare e una riduzione del numero dei capillari per fusi. Non sembra che l'aumento della permeabilità sia da porre in rapporto con un aumento di pressione intracapillare. Piuttosto si è osservato che in capillari in condizioni normali, dove la inibizione della ossido nitrico sintetasi determina una riduzione della produzione di NO in modo simile a quella che si osserva nel letto capillare post-ischemico, si ha un incremento della permeabilità del tutto simile a quello dovuto a I/R. Lo stato ischemico tende a peggiorare progressivamente nel letto capillare con meccanismi diversi. Nei capillari epatici la mal-distribuzione del flusso sembra dovuta essenzialmente all'ostruzione capillare da parte di PMN che hanno perso la normale elasticità di membrana, con o senza il sovrapporsi delle piastrine, assieme a cellule endoteliali edematose o staccate dalla loro membrana basale. In altri tessuti l'edema dovuto ad alterazione della permeabilità venulare post-ischemica, provoca compressione sui capillari fino ad impedire il movimento degli elementi figurati del sangue. Entrambi i fenomeni possono essere contrastati, provocando I/R in topi geneticamente carenti di leucociti o di proteine della adesività endoteliale. Topi mutanti che sono in sovrapproduzione di superossido dismutasi, dimostrano un miglioramento della perfusione capillare nel tessuto post-ischemico, suggerendo ancora una volta un ruolo dell'anione superossido. Tuttavia, per quanto ancora si dirà più avanti sulla interazione ossigeno e NO, è opportuno approfondire il complesso rapporto nel circolo capillare fra NO, inibitori della NO-sintetasi e permeabilità capillare. D'altra parte i cultori della dell'ossigeno terapia iperbarica sostengono da sempre un "effetto antiedema" della terapia.

*Venule.* — Si ritiene che la risposta proinfiammatoria più intensa dopo I/R sia quella dovuta all'endotelio delle venule post-capillari, o forse è molto più consistente la letteratura riferita all'endotelio venulare. Il coinvolgimento venulare nella I/R consiste in:

- a) incremento della adesività leucocitaria-endoteliale;
- b) migrazione leucocitaria transendoteliale;
- e) aggregazione piastrinica-leucocitaria;

## Piede diabetico e OTI

P. Longobardi Centro Iperbarico

S.R.L., Ravenna

In sede di lesioni ulcero-gangrenose delle estremità nei diabetici si instaurano fondamentalmente condizioni che favoriscono l'ipossia, quali un aumentato consumo di O<sub>2</sub> legato sia ai patogeni presenti che ai processi infiammatori e un danno del microcircolo distrettuale con edema.

Queste constatazioni hanno condotto, fin dai primi anni '80, all'utilizzo dell'ossigeno-terapia iperbarica (OTI) nella gestione terapeutica delle lesioni ulcero-gangrenose diabetiche. Ciò in virtù degli effetti fisiologici evidenziati da tale metodica, che consistono essenzialmente in:

- *aumento dei livelli tissutali di CL* per incremento della sua solubilizzazione nel plasma. A tal proposito, è stato riportato che a 2,5 atmosfere assolute (ATA) l'OTI determina un trasporto di O<sub>2</sub> per unità di sangue pari a 10-15 volte quello che si avrebbe in condizioni normobariche e che l'aumento della pressione parziale di questo gas (P<sub>O<sub>2</sub></sub>) nel plasma ne aumenta la capacità di diffusione ai tessuti (legge di Henry);
- *azione batteriostatica e/o battericida* di tipo diretto nei confronti dei ceppi anaerobi obbligati (per produzione di radicali tossici, come i perossidi e gli idroperossidi, ai quali questi germi sono particolarmente sensibili per mancanza di enzimi capaci di inattivarli) e di tipo indiretto sugli aerobi (per ripristino dell'attività fagocitaria dei polimorfociti e dei macrofagi, ridotta dall'ipossia);
- *azione favorente i processi riparativi tissutali* (col-lagenosintesi, neoangiogenesi, formazione di tessuto di granulazione) accelerando le sintesi legate alla reazioni di idrossilazione e stimolando i fibroblasti;
- *azione antiedemigena* per vasocostrizione riflessa prevalente nel microcircolo, con conseguente riduzione del carico venoso e dei fenomeni di stasi ematica ma senza aggravamento dell'ipossia in quanto superata dall'azione ossiforica plasmatica, e per ripristino della normale permeabilità capillare alterata negli stati di ipossia.

Attualmente, l'orientamento comune è che l'OTI risulti efficace nel "piede diabetico" di grado 3-5 della classificazione di Wagner, prevalentemente su base vascolare e infettiva; il grado 2 potrebbe essere inviato all'OTI qualora vi sia una vasta ulcera infetta con difficoltà di cicatrizzazione dopo almeno 30 giorni di assistenza ambulatoriale presso un centro sanitario specializzato.

. Il paziente con ulcera diabetica neuropatica necessita di opportuna valutazione, perché è più difficile ottenere risultati favorevoli. Tali criteri applicativi dell'OTI nel trattamento del "piede diabetico" trovano sostanziale conferma nelle Raccomandazioni finali stilate dagli esperti (medici diabetologi ed iperbarici) riunitisi a Londra il 4 e 5 dicembre 1998 nell'ambito della 4a Consensus Conference dell'European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM). In tali raccomandazioni si confermano quali candidati potenziali all'OTI i pazienti con piede diabetico da grado 3 a 5 della classificazione di Wagner e si concorda sull'utilizzo dell'OTI nel contesto di un approccio multidisciplinare che preveda la partecipazione di un team di specialisti esperti nel trattamento di questa patologia podalica, con attenta valutazione degli aspetti vascolari, neuropatici e metabolici.

Del resto, le Società scientifiche nazionali e internazionali che si interessano della validazione scientifica dell'OTI (Società Italiana di Analgesia, Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva — SIAARTI; Società Italiana di Medicina Subacquea ed Iperbarica - SIM-SI; Undersea and Hyperbaric Medical Society — UHMS) ne raccomandano da tempo l'impiego nelle forme di "piede diabetico" gangrenoso (inserito addirittura nella categoria 1 delle indicazioni all'OTI, cioè nel gruppo delle "indicazioni primarie, indilazionabili ed urgenti, per le quali l'ossigenoterapia iperbarica riveste un ruolo determinante") pur rimarcando la necessità della sua applicazione nell'ambito di un protocollo terapeutico integrato che preveda l'utilizzo anche di cure mediche per la patologia di base, antibioticoterapia mirata e terapia chirurgica locale.

Tali raccomandazioni si fondano sull'evidenza, derivante dalla metanalisi di studi ben condotti che hanno confrontato gruppi di pazienti con "piede diabetico" trattati con sola terapia standard e con terapia standard più OTI, che la somministrazione di O<sub>2</sub> iperbarico, nell'ambito di un protocollo di trattamento integrato, è efficace nel ridurre le amputazioni maggiori (sopra o sotto il ginocchio) nei pazienti diabetici con grave ulcera al piede (grado 3-4 di Wagner) su base prevalentemente ischemica.

Attualmente, nel contesto del progetto europeo di Cooperazione Scientifico-Tecnologica "Action COST B 14", è in corso di svolgimento uno studio prospettico, controllato, randomizzato, di ampie proporzioni che si prefigge il confronto, su un campione di 150-200 pazienti da arruolare, dell'integrazione con OTI (1 o 2 sedute/die a 2,5 ATA x 90 min.) del tradizionale approccio medico-chirurgico vs solo trattamento convenzionale nella cura del "piede diabetico"

(grado 2-4 della classificazione di Wagner); la valutazione finale di efficacia, da effettuare dopo 6 settimane dei rispettivi trattamenti studiati, prevede come end-point primario la cicatrizzazione delle lesioni ulcerose (successo: riepitelizzazione completa o comunque >50%; fallimento: ulcera di dimensioni immodificate o riepitelizzata in misura < 50%), nonché end-points secondari quali l'incidenza di amputazioni maggiori (sopra la caviglia), il tasso di guarigione, il tasso di eradicazione delle infezioni, il tempo necessario per la guarigione completa, il grado di inabilità, la durata dell'opédalizzazione ed il tasso di recidiva.

Sono da arruolare i pazienti che presentano un valido flusso arterioso o sottoposti a precedente rivascolarizzazione chirurgica, con valori di pressione arteriosa alla caviglia, 45 mmHg e di ossimetria transcutanea di almeno 20 mmHg. In caso di positività dell'esame colturale il paziente va trattato con antibiotico mirato, considerando l'interazione antibiotici-OTI al fine di sfruttare possibili effetti sinergici. Nella visita iperbarica iniziale vanno — inoltre — escluse eventuali controindicazioni alFOTI.

#### **Ulcere arti inferiori (timing OTI rispetto alla rivascolarizzazione, sinergia con prostanoidi)**

P. Tanasi Medicina Iperbarica, Ospedale di Grosseto

L'ossigenoterapia iperbarica (OTI) è la respirazione intermittente di ossigeno al 100% in camere terapeutiche definite iperbariche dove la pressione ambiente viene innalzata a livelli superiori a quella esistente a livello del mare (> 1 atmosfera assoluta). Si intendono come ferite o ulcere difficili quelle lesioni che hanno una assente o diminuita risposta alla terapia medica o chirurgica per fattori locali (dimensioni, infezione locale, ipossia) o sistemici (anemia, insufficienza vascolare, malattie reumatiche) che ne impediscono la risoluzione. Tra queste: il piede diabetico, le deiscenze in precedenti siti di amputazione, le ferite traumatiche scarsamente granuleggianti, le ulcere da insufficienza vascolare.

Presso la nostra struttura sono stati trattati 248 pazienti di cui 122 affetti da ferite difficili, 11 da infezioni necrosanti dei tessuti molli, 30 da ischemia critica degli arti inferiori, 32 da lesioni da schiacciamento sia degli arti superiori che inferiori, 53 da piede diabetico. In tutti casi è stata instaurata una terapia multidisciplinare coordinata

nelle sue linee principali dalla nostra struttura che si è fatta carico principalmente delle medicazioni e dell'indirizzo agli specialisti interessati ossia il chirurgo vascolare, il diabetologo, il radiologo interventista e l'ortopedico. L'adozione di questa strategia ci ha consentito di abbreviare i tempi di intervento diagnostico e terapeutico, ma soprattutto di avere una visione in tempo reale dello stamento convenzionale nella cura del "piede diabetico" (grado 2-4 della classificazione di Wagner); la valutazione finale di efficacia, da effettuare dopo 6 settimane dei rispettivi trattamenti studiati, prevede come end-point primario la cicatrizzazione delle lesioni ulcerose (successo: riepitelizzazione completa o comunque >50%; fallimento: ulcera di dimensioni immodificate o riepitelizzata in misura < 50%), nonché end-points secondari quali l'incidenza di amputazioni maggiori (sopra la caviglia), il tasso di guarigione, il tasso di eradicazione delle infezioni, il tempo necessario per la guarigione completa, il grado di inabilità, la durata dell'opédalizzazione ed il tasso di recidiva.

Sono da arruolare i pazienti che presentano un valido flusso arterioso o sottoposti a precedente rivascolarizzazione chirurgica, con valori di pressione arteriosa alla caviglia, 45 mmHg e di ossimetria transcutanea di almeno 20 mmHg. In caso di positività dell'esame colturale il paziente va trattato con antibiotico mirato, considerando l'interazione antibiotici-OTI al fine di sfruttare possibili effetti sinergici. Nella visita iperbarica iniziale vanno — inoltre — escluse eventuali controindicazioni alFOTI.

#### **Ulcere arti inferiori (timing OTI rispetto alla rivascolarizzazione, sinergia con prostanoidi)**

P. Tanasi Medicina Iperbarica, Ospedale di Grosseto

L'ossigenoterapia iperbarica (OTI) è la respirazione intermittente di ossigeno al 100% in camere terapeutiche definite iperbariche dove la pressione ambiente viene innalzata a livelli superiori a quella esistente a livello del mare (> 1 atmosfera assoluta). Si intendono come ferite o ulcere difficili quelle lesioni che hanno una assente o diminuita risposta alla terapia medica o chirurgica per fattori locali (dimensioni, infezione locale, ipossia) o sistemici (anemia, insufficienza vascolare, malattie reumatiche) che ne impediscono la risoluzione. Tra queste: il piede diabetico, le deiscenze in precedenti siti di amputazione, le ferite traumatiche scarsamente granuleggianti, le ulcere da insufficienza vascolare.

Presso la nostra struttura sono stati trattati 248 pazienti di cui 122 affetti da ferite difficili, 11 da infezioni necrosanti dei tessuti molli, 30 da ischemia critica degli arti inferiori, 32 da lesioni da schiacciamento sia degli arti superiori che inferiori, 53 da piede diabetico. In tutti i casi è stata instaurata una terapia multidisciplinare coordinata nelle sue linee principali dalla nostra struttura che si è fatta carico principalmente delle medicazioni e dell'indirizzo agli specialisti interessati ossia il chirurgo vascolare, il diabetologo, il radiologo interventista e l'ortopedico. L'adozione di questa strategia ci ha consentito di abbreviare i tempi di intervento diagnostico e terapeutico, ma soprattutto di avere una visione in tempo reale dello

sta della patologia e degli interventi terapeutici. Un molo fondamentale è stato poi svolto dalla terapia iperbarica che, in particolare nella terapia del piede diabetico, si è confermata di sicura efficacia, come documentato ormai sempre più spesso dalla letteratura.

Il numero di trattamenti eseguito è sicuramente ridotto in quanto, da tempo, la Regione Toscana ha adottato dei protocolli terapeutici che hanno consentito di contenere il numero di sessioni di terapia iperbarica mantenendo comunque una estrema efficacia degli stessi, basandosi sulla ottimizzazione del "timing" dell'intervento che si è dimostrata di fondamentale importanza.

### **Medicazioni e terapie sinergiche con OTI (timing debridement chirurgico e secondario)**

G. D'Alicandro AORN Santobono Pausilipon, AUP Federico II, Napoli

Il debridement rappresenta una delle componenti principali della Wound Bed Preparation (WBP) e contribuisce a favorire l'eliminazione di tessuto non vitale. La WBP cerca di correggere tutto quanto interferisce con i processi riparativi cercando di rendere l'ambiente molecolare di una ferita cronica del tutto simile a quella di una ferita che tende a guarigione.

Il TIME: razionalizza l'approccio clinico alla WBP identificando 4 anomalie patofisiologiche che si esplicano in altrettanti quadri clinici:

T - tessuto non vitale o carente - Trattamento del tessuto

I - infezione o infiammazione - controllo M - macerazione o secchezza (squilibrio dei fluidi) e bilancio dei fluidi

E - epidermide (margini non proliferativi o sotto-minati) Margini epiteliali in attiva proliferazione Il debridement si può realizzare con diversi metodi: chirurgico e non chirurgico.

Quello non chirurgico può essere effettuato con metodo: a) autolitico; b) meccanico; e) enzimatico.

Il tessuto non vitale deve essere rimosso perché sostiene l'infezione, prolunga la risposta infiammatoria, impedisce meccanicamente la contrazione dell'ulcera e ostacola il processo di riepitelizzazione.

L'eliminazione del tessuto non vitale è di primaria importanza anche per permettere che l'ossigenoterapia espliciti i suoi effetti terapeutici:

— aumento della pressione parziale di ossigeno nelle aree ipossiche con ripristino funzionale fibro-blastico;

— riduzione della compressione sui tessuti circostanti dovuta alla riduzione dell'edema locale per arterie- \* e venocostrizione;

— sintesi di collagene stabile per accelerata idrossilazione di prolina e lisina;

— azione battericida e batteriostatica di tipo diretto sui germi anaerobi ed indiretto (attivazione dei PMN) sugli aerobi;

- potenziamento dell'azione di alcuni antibiotici (fluorochinoloni, aminoglicosidi, etc...). Per ottenere i migliori risultati dell'ossigenoterapia iperbarica il debridement deve essere sempre effettuato contestualmente o prima di avviare il paziente alla terapia stessa favorendo anche l'azione delle medicazioni attive.

## **Tavola rotonda su protocolli terapeutici delTOTI nelle ferite difficili**

L. Ditri<sup>1</sup>, E. Nasole<sup>2</sup>, C. Costanze<sup>3</sup>

<sup>1</sup>0<sup>^</sup>i Medica Viceza s.r.l. ^Poliambulatorio MPM, Bologna, ^irsil Azienda Complessa Ospedaliera S. Giovanni Addolorata, Roma

Gli Autori presentano il lavoro che la commissione SIMSI (Società Italiana di Medicina Subacquea ed Iperbarica) ha elaborato per le linee guida che sono ritenute necessarie per inserire Possigenoterapia iperbarica (OTI) in un appropriato percorso diagnostico e terapeutico allo scopo di contribuire a ridurre significativamente i ricoveri ospedalieri inappropriati ed i costi diretti e indiretti connessi con la gestione dei pazienti affetti da ulcere cutanee. Le linee guida sono state elaborate dopo attenta analisi della letteratura internazionale, delle conferenze di consenso europee sull'uso clinico dell'OTI (ECHM, Lille 1994-Londra, 1998) e delle linee guida elaborate dalle altre società scientifiche (SIAPAV; AMD). Tra gli studi analizzati, il lavoro di Faglia dimostra una

significativa riduzione delle amputazioni maggiori nel paziente diabetico arteriopatico sottoposto a OTI. Le ulcere arteriose sono trattate in camera iperbarica dopo la correzione chirurgica dell'ischemia - se possibile - in presenza di infezione prima della rivascolarizzazione (linee guida SIAPAV, raccomandazione 22) o nel paziente non operabile in presenza di un flusso periferico ematico e un'ossimetria transcutanea (pTcO<sub>2</sub>) > 20 mmHg. La pTcO<sub>2</sub> consente di selezionare il paziente e valutare la risposta alla terapia attraverso i miglioramenti della tensione tissutale di ossigeno (risposta neoangiogenetica locale). Un miglioramento clinico con un trend positivo della pTcO<sub>2</sub>, ma < 40 mmHg, indica la prosecuzione dell'OTI. Una pTcO<sub>2</sub> > 40 mmHg indica il raggiungimento dell'end point principale della terapia (risoluzione dell'ipossia lesionale e perilesionale).

Nelle ulcere post-traumatiche POTI assume ruolo adiuvante riducendo i tempi di guarigione e la necessità di ulteriori interventi ricostruttivi; in chirurgia plastica ne è dimostrata l'efficacia negli innesti e lembi critici o a rischio.

Il gold standard delle ulcere venose è l'elastocompressione. In queste ulcere l'OTI è utile in presenza di infezione clinicamente evidente non responsiva ai comuni trattamenti e in preparazione di un intervento ricostruttivo.

Le ulcere radionecrotiche sono difficilmente risolte dalle terapie comunemente in uso; l'uso delPOTI può risolvere le ulcere in stadio 2 e prepara la sede di un eventuale innesto o lembo aumentando le possibilità di attecchimento nel caso di ulcere allo stadio 3 (^Consensus Conference sull'OTI, Lille 1994 - raccomandazione di tipo 1).