

Appunti dr. Pasquale Longobardi

Tricontinental Scientific Meeting on Diving and Hyperbaric Medicine

La Reunion (F) 22-29 settembre 2013

Ossigenoterapia iperbarica

Lettura magistrale: J. Kot “Controversies on technical and procedural aspects of HBO therapy”

Defibrillazione. La defibrillazione in camera richiede tre operatori: un assistente interno che applica le piastre, un operatore esterno che manovra il defibrillatore, il tecnico iperbarico che controlla il rischio incendio.

Esistono defibrillatori certificati per l'utilizzo in camera iperbarica: Physiocontrol Life Pak 1000 e Corplus che lavorano con corrente a bassa intensità a impulso bifasico. Necessario l'utilizzo di piastre autoadesive (Quick Combo della Medtronic: fast-patch disposable defibrillation). In Circulation 2010 part 6: defibrillation è riportato che non sono stati segnalati incendi con l'utilizzo di queste piastre. In seguito è stato riportato un caso di incendio utilizzando il Life Pak. L'Autore conclude che la defibrillazione in camera è possibile, facile ma presenta il rischio di incendio.

Nella discussione Le Pechon segnala che la scintilla di per sé non provoca incendio, in assenza di combustibile e alta pressione parziale di ossigeno. Kot risponde che in camera iperbarica clinica, a differenza del tunnelling, l'ambiente è secco e ci sono molti combustibili questo facilita l'insorgere dell'incendio.

Pacemaker: ogni dispositivo ha la propria scheda tecnica. In generale dovrebbero lavorare normalmente fino a 2,5 bar, dopo 3 bar si riduce l'impulso rispetto a quanto programmato, dopo 5 bar il dispositivo si deforma ed è inaffidabile. E' consigliato di disattivare la funzione di defibrillazione perché in teoria potrebbe esserci, in iperbarismo, un malfunzionamento nel ciclo di segnali tra cuore e pacemaker (al dispositivo arriva un segnale debole) che potrebbe innescare la scarica di defibrillazione. NFPA, nel 2005, ha deliberato che i pacemaker per l'utilizzo in camera iperbarica devono produrre meno di 5 watt, il che potrebbe facilitare un segnale a volte debole. In letteratura, comunque, non sono segnalati casi di pacemaker che hanno defibrillato accidentalmente in camera iperbarica.

Nota: Medtronic Deep Brain Stimulation Therapy e Medtronic Implantable Infusion System possono essere utilizzati fino a un massimo di 2 bar (10 metri).

Lettura magistrale: J. Kot “Biochemical markers of pulmonary oxygen toxicity”

L'utilizzo terapeutico dell'ossigeno fu suggerito da Priestley nel 1875. Successivamente è iniziata la segnalazione degli effetti tossici dell'ossigeno. Nel 2001 è stato pubblicato un caso di un subacqueo affetto da incidente da decompressione trattato con tabella CX30 prolungata, perché il subacqueo non migliorava, con una tabella 7 (totale 40 ore di

esposizione alla iperossia). Nei due giorni successivi il subacqueo è stato trattato con trattamenti iperbarici ordinari. Ne è derivato come esito la fibrosi polmonare.

La tossicità polmonare si misura calcolando le Unit Pulmonary Toxicity Dose (UPTD). In una terapia iperbarica, anche ripetuta per più volte nello stesso giorno, il danno polmonare è lieve e reversibile.

Tempo di esposizione a 2,4 bar (minuti)	UPTD	Decremento capacità vitale polmonare
200	615	-2%
400	1230	-8%


Le tecniche per valutare la tossicità da ossigeno sono:

- NO nell'espriato (FeNO), non è raccomandato nelle linee guida per l'asma perché l'interpretazione dei dati è controversa. Nell'esposizione all'iperbarismo aumenta nell'esposizione tra 0,1-1 bar; rimane uguale tra 0,5-2,4 bar con respirazione di ossigeno in decompressione; è ridotto oltre 2,4 bar.
- CO nell'espriato (FeCO), è facilmente misurato con sensori elettronici. E' indicatore di infiammazione, stress ossidativo, apoptosi. Non vi sono dati relativi alla medicina subacquea e iperbarica (nota: in realtà l'Istituto di Scienze della Vita di Pisa si sta attivando in tal senso).
- Leucotrieni (un lavoro pubblicato relativo alla medicina subacquea);
- eicosanoidi, citochine (per entrambi nessun lavoro pubblicato per il nostro settore).
- Isoprostani: sono alti in caso di danno polmonare acuto e ARDS – anche per una semplice esposizione a 2,8 bar con FiO2 100% per 30 minuti aumentano a livello locale ma non a livello sistemico (nel sangue e nelle urine)

Per la corretta valutazione della tossicità da ossigeno è necessario utilizzare degli indicatori sistemici abbinati a indicatori locali (H2O2, isoprostani)

Special session: “Controversies in Hyperbaric Medicine”

S. Mitchell: What is an “unestablished indication”? A rose by any other name.

utilizzo inappropriato  indicazione sperimentale  indicazione approvata

Le indicazioni possono passare da un capitolo all'altro con l'acquisizione delle evidenze scientifiche. L'Autore raccomanda di attenersi alle indicazioni approvate per evitare che nella comunità scientifica l'OTI sia considerata una terapia alla ricerca di indicazioni.

Longobardi ha precisato che il punto di vista dell'Autore è conservativo: considera l'ossigeno come farmaco. In realtà il dominio vitale delle cellule dipende da pH, potenziale ossidoriduttivo, radicali liberi dell'ossigeno e dell'azoto, ossigeno. E' necessario considerare tutte queste variabili insieme. Per esempio nella paralisi cerebrale infantile l'Autore ha considerato solo l'effetto dell'ossigeno sul flusso cerebrale, mentre si sa che il

monossido di azoto (incrementato dalla terapia iperbarica) innesca le cellule staminali e facilita la loro maturazione. Inoltre è al momento difficile valutare l'efficacia di diverse terapie associate (viene analizzata una terapia contro il placebo o un'altra terapia).

M. Bennett “Ok – Let’s get this straight! About placebo, nocebo, Hawthorne and participation effects in HBO.

Ogni compressione in camera iperbarica anche con respirazione in aria non può essere considerata placebo. Inoltre, in generale, il placebo è di per se terapia che determina un miglioramento perché produce modifiche ormonali e/o delle endorfine legate alle attese sui risultati della terapia.

L'effetto Hawthorne è il fatto che le persone che sanno di essere soggette a uno studio, modificano – involontariamente - il loro comportamento per adeguarsi alla situazione falsando il risultato dello studio.

I. Millar “We will never agree on HBOT for carbon monoxide poisoning. How did we get here?”

L'OTI nella ***intossicazione da monossido di carbonio (CO)*** rimane controversa. Il quadro è complicato dalla osservazione che basse dosi di CO migliorano, rispetto ai risultati ottenuti precedentemente alla intossicazione, le risposte ai test di memoria (neuropsicologia) in pazienti affetti da Alzheimer, Parkinson, pre-eclampsia, utero fibroso, predisposizione al cancro dell'endometrio e della mammella, colite ulcerativa. Recentemente è il monossido di carbonio è stato approvato come terapia dalla FDA USA per diverse indicazioni.

Il trattamento preventivo della ***sindrome neurologica post intervallare***, dovuta a un danno infiammatorio demielinizzante, ha senso solo per pazienti ricoverati in terapia ipertensiva per coma, dopo chirurgia maggiore o gravi traumi.

L'OTI nel ***danno cerebrale acuto*** riduce la mortalità ma spesso questo lascia in vita persone con gravi sequele (morbidity).

L'OTI nelle ***patologie da danno ossidativo*** (come l'ateriosclerosi) agisce promuovendo la sintesi degli scavenger e regolarizzando il potenziale ossidoriduttivo, la sintesi dei radicali liberi dell'ossigeno e dell'azoto (monossido di azoto).

M. Bennett “Sudden hearing loss – why are deaf to the evidence?”

La terapia iperbarica agisce attraverso l'effetto combinato della pressione, dell'ossigeno e di altro. Il suo effetto benefico dura oltre il tempo del trattamento in camera iperbarica. Le indicazioni sono quelle ritenute appropriate in letteratura e dove l'OTI modifica i meccanismi patogenetici.

Session 2 OTI

0-05 Longobardi P. “Accelerated wound healing using platelet gel, skin graft and hyperbaric oxygenation”

L'associazione di Plasma Ricco di Piastrine / gel piastrinico (4 applicazioni, una per settimana), innesto autologo (alla quarta settimana, esso fu bagnato con PRP prima dell'applicazione), ossigenoterapia iperbarica (20 sedute a 2,5 bar, 90 min, con frequenza quotidiana, 5 giorni/settimana) ha consentito di raggiungere l'obiettivo di ottenere a otto settimane dalla presa in carico la completa guarigione di 6 su 9 ulcere vascolari miste complicate da fattori di compromissione (come precedente radioterapia alla gamba per melanoma in una donna di 85 anni) e nelle altre tre su 9, si è ottenuta la riduzione del 72% dell'area della ferita con un grado Falanga A2.

O-06 Zanon V. "Biological effects of a hyperbaric oxygen preconditioning (HBO-PC) in pancreatoduodenectomy: results of a randomised single-blind trial in humans"

E' conosciuto che il preconditionamento con ossigeno previene l'apoptosi dopo ischemia ed è efficace nel controllo dei tumori (metastasi). Gli Autori hanno dimostrato che il preconditionamento con ossigeno riduce le complicanze della chirurgia addominale maggiore. E' stato eseguito uno studio randomizzato con controllo su 32 pazienti, con la valutazione delle citochine prima e dopo l'intervento. 21 pazienti con resezione pancreatica totale o parziale. In 11 pazienti la resezione non fu possibile per la presenza di metastasi o altro. Questi pazienti sono stati divisi in gruppo OTI (13) e controllo (19). IL-6 e TNF- α erano significativamente più alte nei pazienti del gruppo non operato. IL-6 è risultata significativamente correlata con l'insorgenza della complicanza fistola biliare. IL-10 era significativa nei pazienti operati per resezione e trattati con OTI. Come complicanze c'è stata una significativa riduzione nelle infezioni polmonari.

O-07 Bennet M. The treatment of necrotizing fasciitis with hyperbaric oxygen therapy – a meta-analysis of observational data

La terapia principe è la chirurgia (ampia rimozione del tessuto compromesso); si associa la stabilizzazione delle condizioni cliniche del paziente (terapia intensiva); gli antibiotici (penicillina G, cefalosporine, metronidazolo, gentamicina – la clindamicina pare bloccare la produzione delle tossine); la terapia iperbarica (2,4-2,8 bar per 90-120 minuti, tre volte nelle prime 24 ore) è considerata una terapia aggiuntiva.

Psoinos (2013) ha pubblicato l'analisi di 56.527 casi raccolti tra il 1998 e il 2010. Si nota un aumento progressivo dei casi dal 2005 al 2010 ma la mortalità non è aumentata (in relazione all'aumento dell'incidenza).

La metanalisi di 256 pazienti trattati con terapia standard e OTI verso 377 pazienti trattati solo con la terapia standard evidenzia un Odds Ratio 0.42 (IC 0,22-0,8) a favore della terapia iperbarica.

Il bias nell'analisi dei dati potrebbe essere che la terapia iperbarica sia stata utilizzata solo per i pazienti più gravi (Brown, 1994: 89% dei pazienti trattati con OTI erano ricoverati in terapia intensiva mentre lo erano solo il 47% dei pazienti del gruppo non trattato con OTI) e/o che la terapia iperbarica non sia stata somministrata ai pazienti troppo gravi per essere trasferiti dalla rianimazione al Centro iperbarico.

Nella pianificazione di studi su tale patologia deve essere considerato un fattore predittivo della mortalità (APACHE?)

O-08 A. Anao “Hyperbaric oxygen therapy in advanced peripheral arterial disease therapeutic evaluation in critical limb ischemia”

Valutazione dei risultati ottenuti somministrando OTI a 87 pazienti affetti da arteriopatia ostruttiva periferica (AOP) con diversi fattori di compromissione sistemici e locali; prevalentemente affetti da necrosi o gangrena delle estremità inferiori (grado IV Lariche).

Risultati - Classe I (peggioramento): 10,2%; classe II (nessun miglioramento) 30,6%; classe III (lieve miglioramento): 26,5%; classe IV (notevole miglioramento): 32,7%. Le differenze non sono significative forse per il numero ridotto di pazienti trattati. Segnale: 36,8% amputazioni 16,1% durante OTI

I migliori risultati sono stati ottenuti nei pazienti trattati con OTI entro tre mesi dall'insorgenza dell'ulcera arteriosa o da procedura chirurgica di rivascolarizzazione (angioplastica o bypass) o amputazione.

In fase di discussione è stato molto criticato il fatto che la selezione dei pazienti non si sia avvalsa della misurazione della ossimetria transcutanea e/o dell'Ankle Brachial Index, così come di strumenti per valutare la claudicatio.

Sessione 6 OTI

O-30 T. Wunderlich “Age dependant effects of hyperbaric hyperoxia on human peripheral vascular function”

Dopo OTI (iperossia iperbarica a 2,8 bar per i giovani fino a 18 anni di età e 2,4 bar per gli adulti da 18 a 60 anni) c'è una significativa riduzione della Flow Mediated Dilatation (FMD) sia sistolica che diastolica – in particolare nelle persone con età superiore ai 40 anni dove la riduzione è del 6% rispetto ai giovani (fino a 40 anni) dove la riduzione è inferiore al 5%. Il motivo potrebbe essere che l'iperossia iperossica altera la sintesi del monossido di azoto che è responsabile della vasodilatazione. La pressione arteriosa sistemica non si modifica significativamente durante OTI.

O-31 T. Wunderlich “Age dependant effects of hyperbaric hyperoxia on diastolic myocardial function”

Il rapporto E/A è espressione della funzionalità diastolica del ventricolo cardiaco. Vi è una riduzione del 10% nella frequenza cardiaca dopo 10.-20 min dalla esposizione alla iperossia. In tutte le persone testate aumenta la funzionalità diastolica (E/A ratio), in maniera significativa solo nelle persone con età inferiore ai 40 anni, molto meno negli persone con età superiore ai 40 anni. Sono rimasti invariati: IVRT, EF, troponina, BNP. Questi ultimi due forse perché testati troppo presto dopo l'OTI.

O-32 RK Peleg “Effect of hyperbaric oxygen therapy on blood glucose levels in patients with diabetes mellitus, brain injury and health volunteers”

Nei pazienti affetti da diabete tipo II, nei 60 minuti successivi al trattamento iperbarico (2 bar per 90 minuti) vi può essere una riduzione nei valori della glicemia. Quindi è necessario valutare tale parametro prima e dopo il trattamento iperbarico.

Nella discussione Germonprè segnala che il calo della glicemia potrebbe essere dovuto anche allo sforzo respiratorio durante il trattamento (lavoro).

O-33 M. Nolting “Hyperbaric Oxygen Therapy increases insulin sensitivity in overweight men with and without type 2 diabetes”

La terapia iperbarica migliora la sensibilità all'insulina in uomini sovrappeso sia affetti da diabete tipo 2 (non insulino dipendente) che non. Il razionale potrebbe essere l'efficacia dell'OTI nel ridurre i mediatori dell'infiammazione (citochine) che, normalmente, interferiscono con la risposta delle cellule all'insulina.

O-34 A. Cakkaikurt “The effects of hyperbaric oxygen on cultured human breast cancer cells”

Peng ha evidenziato che l'OTI riduce la proliferazione delle cellule del carcinoma nasofaringeo. Kalns ha segnalato che l'OTI riduce la proliferazione del tumore della prostata. L'Autore ha dimostrato che, in vitro, l'OTI riduce la proliferazione delle cellule MCF-7 (tumore della mammella coltivate in laboratorio) e segnala che la terapia iperbarica a bassa pressione, nelle culture cellulari, è più efficace che alle alte pressioni.

O-36 F. Tillmans “Effects of normobaric hyperoxia on the activities of complex I e II of the mitochondrial respiratory chain in different leukemic cell lines”

Quando è impedita la respirazione mitocondriale vi è riduzione attività complesso III. L'Autrice ha evidenziato che dopo esposizione alla iperossia è raddoppiata la respirazione dei linfociti B rispetto ai linfociti T (le due linee rispondono diversamente rispetto alla esposizione alla iperossia). Dopo iperossia, in entrambe le linee cellulari, vi è significativa riduzione del complesso I e del complesso II verosimilmente per l'aumento dei radicali liberi dell'ossigeno (RLO). L'attività dei linfociti T rimane ridotta dopo 6 ore di esposizione in ambiente normossico successive alla esposizione in iperossia. La riduzione del complesso II nei linfociti B non può essere attribuita solo a una impedita respirazione mitocondriale. L'esposizione dei linfociti all'ossigeno normobarico al 60% non riduce la respirazione mitocondriale.

O-37 W. Hemelryck “Effect of normobaric oxygen breathing on human cognitive function”

Con il Critical Flicker Fusion Frequency (CFFF) test e il Psychology Experiment Building Language (PEBL) test (che include test sulla attenzione, logica, abilità matematica) è stato verificato che la respirazione dell'ossigeno migliora la performance dei subacquei (riduce il numero di errori) rispetto alla respirazione in aria. E' da verificare l'influenza di altre variabili (es. freddo) su questi risultati.

Session 7- OTI

0-38 M. Davis “Hyperbaric Oxygen Therapy for Acute Central Retinal Artery Occlusion (ARAO): a case series”

Trattati 31 pazienti tra il 2003-2012, 19 erano affetti da ipertensione. I sintomi erano insorti tra 3 – 25 ore (media 8 ore). Trattati in iperbarismo con protocollo UHMS per l'ischemia acuta dell'arteria retinica che prevede la compressione a 2 bar, dopo 15 minuti di respirazione in ossigeno, in caso di mancata risposta, si comprime a 2,4 bar per 90 minuti poi, in caso di mancata risposta, si comprime a 2,8 bar e infine si prosegue come per la tabella 6 US Navy. In 23 pazienti è migliorata l'acutezza visiva dopo la prima seduta (invariata negli altri 8 pazienti).

0-39 D. Smart “treatment of late soft tissue radiation injury (LSTRI) – a systematic review of the literature including hyperbaric oxygen treatment (HBOT).”

Nel periodo 1985-2009 esistono 28 revisioni della letteratura o studi sperimentali su questo argomento. 9 studi includono la terapia iperbarica, 19 studi descrivono 16 altri tipi di trattamenti. L'analisi è resa difficile per la eterogeneità degli obiettivi terapeutici: xerostomia, estrazione denti, forza muscolare. Comunque gli altri trattamenti hanno scarsa evidenza scientifica (assenza di gruppi controllo trattati con placebo). In definitiva la terapia iperbarica è appropriata (anche se sono necessari ulteriori studi), in assenza di valide terapie alternative.

0-40 R. Boussi-Gross “Hyperbaric Oxygen Therapy for Chronic Cognitive Impairment due to traumatic brain injury – randomized prospective trial”

Fino al 25% dei pazienti con trauma cranico possono avere come esito la “sindrome cronica / ritardata da trauma cranico”. Il razionale dell'OTI in tale patologia è forte. Efrati nel 2013 ha pubblicato uno studio dove ci sono evidenze strumentali (SPECT) che l'OTI migliori la neuroplasticità cerebrale dopo trauma cranico. Mancano solo, al momento, evidenze scientifiche (studi randomizzati con controllo).

Rockswold (2010) ha dimostrato che dopo l'esposizione a 2,5 bar il flusso cerebrale si mantiene elevato per diverse ore dopo il trattamento iperbarico (mentre questo non accade dopo respirazione di ossigeno normobarico).

0-41 D. Smart “Misuse of evidence based medicine to justify removal of healthcare funding. Australian experience with Health Technology Assessment and HBOT”

Medicare Service Advisory Committee (MSAC) processo logico di revisione delle terapie in base alle evidenze e alle considerazioni dei pazienti. Al momento l'Health Technology Assessment è in grado di valutare l'efficacia di una sola terapia verso un'altra e non l'efficacia di più terapie associate

Attualmente c'è una provvisoria autorizzazione solo il trattamento con costo a carico del Servizio Sanitario Nazionale per gli Esiti radiazioni per tessuti molli e ulcere cutanee non diabetiche. Nel 2012 MSAC ha rifiutato, per la mancanza di un gruppo controllo, i dati che evidenziavano come l'OTI fosse efficace nel facilitare la guarigione delle ulcere e il

mantenimento della guarigione dopo 12 mesi dalla presa in carico. Così, al momento, il Servizio Sanitario non riconosce il pagamento per le ulcere non diabetiche.

Quello che lascia perplessi è che MSAC ha coinvolto solo 4-5 esperti del settore (gli altri erano ostili alla terapia iperbarica), non ha voluto ascoltare le organizzazioni del settore, il lavoro del comitato MSAC per la valutazione dell'OTI è stato finanziato dal Governo con un milione di dollari australiani più del costo del trattamento delle ulcere non diabetiche in tutta l'Australia. L'OTI è stata la prima tecnologia valutata da MSAC e si teme un effetto valanga per altre terapie (o per l'OTI nel mondo).

O-42 S. Efrati “Hyperbaric Oxygen ameliorates fibromyalgia symptoms and functional impairment – randomized prospective trial”

OTI migliora significativamente il dolore e la rigidità muscolare in donne affette da fibromialgia.

O-43 D. De Bels “Hyperoxia alters the ultrastructure of leukemia cell lines and induces apoptosis”

Cellule leucemiche di JURKAT (simili alla leucemia tipo B) sono state sottoposte a un ciclo intermittente di iperossia / normossia (18 ore di iperossia, 24 ore di riposo, 18 ore di iperossia, 6 ore di riposo). Si è ottenuta l'inibizione del ciclo di riproduzione delle cellule tumorali e la facilitazione della apoptosi. E' da verificare se questo risultato possa essere ottenuto in condizioni reali. Certamente la terapia iperbarica potrebbe rendere le cellule tumorali più sensibili alla chemioterapia.