

Appunti dr. Pasquale Longobardi

Convegno "Lesioni cutanee acute, croniche e riparazione tissutale. Strategie terapeutiche per un approccio interdisciplinare e coordinato". Bolzano, 10 novembre 2011

Longobardi P. "le lesioni cutanee: ruolo dell'OTI nell'approccio congiunto"



Che cos'è l'ossigenoterapia iperbarica (OTI)

L'ossigeno è un gas vitale. L'ossigeno è anche un farmaco biologico intelligente.

L'ossigenoterapia iperbarica (OTI) è una terapia basata sulla respirazione di ossigeno puro sotto pressione, in un particolare ambiente pressurizzato (camera iperbarica).

La pressione permette la diffusione dell'ossigeno nel sangue in concentrazione superiore anche dieci volte rispetto a quella normale. L'aumento dell'ossigeno nei liquidi del corpo, stimola la sintesi di un gas, il monossido di azoto (NO), che ha una potente azione antinfiammatoria, favorisce la formazione di nuovi vasi sanguigni (anche attraverso il reclutamento delle cellule staminali), accelera la riparazione delle ferite.

L'OTI, riattivando i processi metabolici bloccati, può portare alcune importanti malattie a guarigione o a evidente miglioramento.

L'OTI è un farmaco: richiede, pertanto, attenti dosaggi, controllo della risposta, prevenzione dei possibili effetti collaterali. Per queste ragioni deve essere somministrato da specialisti con specifica preparazione professionale.

L'elenco delle indicazioni dove esista un razionale terapeutico e l'elenco dei Centri iperbarici italiani sono visualizzabili nel sito web della Società Italiana di Medicina Subacquea e Iperbarica (www.simsi.org)

Come avviene il trattamento

Il trattamento si effettua in camera iperbarica, dove la pressione interna è aumentata immettendovi aria compressa e viene effettuato normalmente a una pressione fra 1,5 e 2,8 atmosfere assolute (ATA - corrispondenti a 5-18 metri di profondità in mare), per tempi che vanno dai 60 ai 120 minuti, su indicazione e sotto il controllo medico diretto.

Raggiunta la pressione prestabilita, i pazienti respirano ossigeno puro attraverso una maschera oro-nasale o un casco.

Successivamente si ha la fase di decompressione (che simula una risalita in superficie dopo una immersione in mare) durante la quale i pazienti continuano a respirare ossigeno sino alla fine del trattamento.

Per le varie affezioni morbose che traggono beneficio dall'OTI, vengono attuati schemi terapeutici differenti che devono prevedere:

- il numero delle sedute nelle 24 ore e nella settimana
- la durata della respirazione in ossigeno e la pressione di compressione della camera
- le associazioni terapeutiche chirurgiche e farmacologiche.

Durante la terapia iperbarica il paziente viene costantemente seguito da un assistente (medico e/o infermiere professionale).

I pazienti indossano un camicie per l'igiene e la riduzione delle cariche elettrostatiche.

Tabella 1: effetti dell'ossigeno iperbarico

- fornisce ossigeno ai tessuti ischemici (deficit circolatorio e di trasporto)
- promuove la sintesi del monossido di azoto (NO), importante mediatore chimico
- favorisce il ripristino di cellule o apparati sofferenti per ipossia (carenza di ossigeno)
- favorisce la riproduzione di collagene (che serve per riparare le ferite)
- attiva la riparazione delle ossa e la deposizione di calcio
- ha azione antibatterica
- riduce i danni da infiammazione cronica (interagendo con il metabolismo dei neurotrasmettitori e del monossido di azoto, riducendo le citochine proinfiammatorie e le diapedesi leucocitaria)
- regola la risposta immunitaria
- modifica il bilancio delle prostaglandine (sostanze chimiche implicate nell'infiammazione)
- ha azione antiedema (cerebrale, midollare, tissutale)
- facilita la proliferazione vascolare capillare (neoangionesi e vasogenesi) e la rivascolarizzazione delle aree dove arrivi poco sangue (ischemiche)

- accelera la demarcazione tra tessuto morto da quello sofferente (ischemico) ancora recuperabile
- favorisce il ripristino funzionale del metabolismo cellulare nei casi di intossicazione da monossido di carbonio, fumo, cianuri e metaemoglobina

tabella 2: patologie dove è indicata la terapia iperbarica

Linee guida Società Italiana Medicina Subacquea e Iperbarica (SIMSI), Società Italiana Anestesia Analgesia Terapia Intensiva e Terapia Iperbarica (SIAARTI), Associazione Nazionale Centri Iperbarici Privati (ANCIP)

1. [intossicazione da monossido di carbonio](#)
2. [incidente da decompressione](#)
3. [embolia gassosa arteriosa \(iatrogena o barotraumatica\)](#)
4. [infezione acuta e cronica dei tessuti molli a varia eziologia](#)
5. [gangrena gassosa da clostridi](#)
6. [gangrena e ulcere cutanee nel paziente diabetico \(piede diabetico\)](#)
7. [lesioni da schiacciamento e sindrome compartimentale](#)
8. [ischemia traumatica acuta \(fratture ossee a rischio\)](#)
9. [osteomielite cronica refrattaria](#)
10. [innesti cutanei e lembi a rischio](#)
11. [ulcere cutanee da insufficienza arteriosa, venosa e post- traumatica](#)
12. [lesioni tissutali post-attiniche \(radiolesioni\)](#)
13. [ipoacusia improvvisa](#)
14. [necrosi ossea asettica](#)
15. [retinopatia pigmentosa*](#)
16. [sindrome di Ménière*](#)
17. [sindrome algodistrofica*](#)
18. [paradontopatia*](#)

* patologia riconosciuta solo in alcune Regioni

Per ciascuna patologia è essenziale, sia per l'efficacia che per l'ottimizzazione delle risorse (efficienza) seguire un percorso di diagnosi e terapia interdisciplinare e interspecialistico che chiarisca ruoli (attori) e le attività (chi fa / che cosa). Di seguito è illustrato, come esempio, il percorso per il piede diabetico adottato nell'Area Vasta Romagna (bacino di utenza del Centro iperbarico Ravenna)

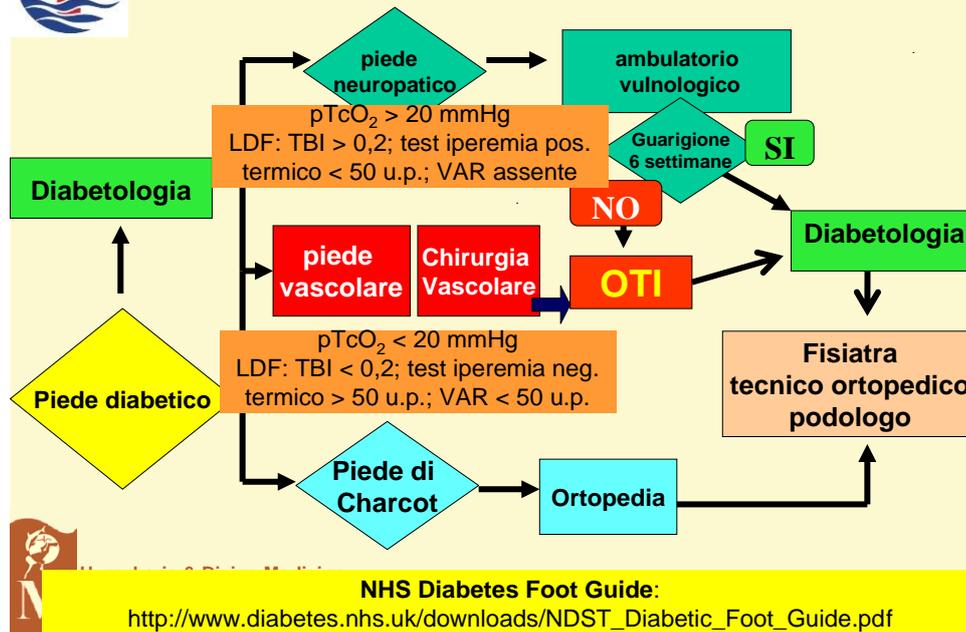
Piede diabetico

definizione

Lesione del piede in paziente diabetico di natura neuropatica, arteriopatica o mista. Può essere complicato da infezione necrosante progressiva dei tessuti molli e/o da osteomielite. Include la malformazione definita come "piede di Charcot".



Piede diabetico: percorso ambulatoriale



Criteria di appropriatezza per la ossigenoterapia iperbarica (OTI)

L'OTI è indicata nelle lesioni caratterizzate da elevato rischio di amputazione: grado 3-5 della classificazione di Wagner; grado II-III C/D della classificazione Texas University (lesione ischemica e/o infetta che interessi tendine, capsula e/o ossa e articolazioni).



CLASSIFICAZIONE PIEDE DIABETICO UNIVERSITA' TEXAS

| | 0 | I | II | III |
|---|---|---|--|--|
| A | epitelizzata | superficiale | tendine , capsula | ossa, artic. |
| B | epitelizzata + infezione | superficiale + infezione | tendine , capsula + infezione | ossa, artic + infezione |
| C | epitelizzata + ischemia | superficiale + ischemia | tendine , capsula + ischemia | ossa, artic + ischemia |
| D | epitelizzata + ischemia + infezione | superficiale + ischemia + infezione | tendine , capsula + ischemia + infezione | ossa, artic + ischemia + infezione |

figura 1: piede diabetico neuro-ischemico grado 4 della classificazione di Wagner; grado III D della classificazione Texas University. Maschio, 45 anni, diabete insulinodipendente; in dialisi; cardiopatia dilatativa (FE 35%); anemia da emorragia ulcera duodeno (tipo CREST 1B, Hb 6,9%); ascesso Morganella Morganii e Klebsiella Pneumonite. Percorso diagnostico: Neuropathy Disability Score 11 (LaserDopplerFlussimetria positiva per neuropatia). Ossimetria transcutanea (ptcO₂ 60 mmHg durante respirazione in aria; 200 mmHg in ambiente iperbarico - FiO₂ 0,89 a 2,5 bar); eseguita angiRM e angioplastica. Percorso terapeutico: revisione terapia antiglicemica; pulizia chirurgica; angioplastica; antibioticoterapia (associazione di due antibiotici); scarico posturale completo; ossigenoterapia iperbarica (trenta sedute quotidiane a 2,5 bar per novanta minuti)



Percorso diagnostico



PIEDE DIABETICO

✓P PERFUSIONE



✓E ESTENSIONE

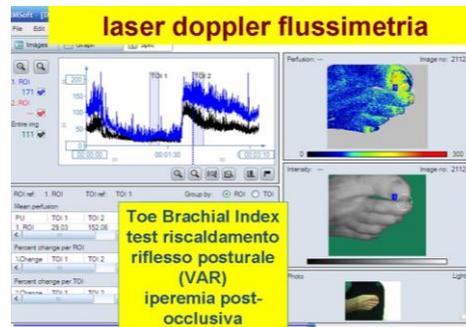
✓D PROFONDITA'

✓I INFEZIONE



SENSIBILITA'

Master Med. Subacquea Iperbarica,
Scuola Superiore S. Anna (Pisa)



Pasquale Longobardi

Presso il Centro iperbarico Ravenna la diagnosi differenziale tra piede diabetico neuropatico, arteriopatico o misto è eseguita seguendo la classificazione PEDIS che analizza Perfusione, Estensione, Profondità (Depth), Infezione e Sensibilità. La Perfusione e la neuropatia (Sensibilità) sono valutate tramite ossimetria transcutanea e LaserDopplerFlussimetria (LDF):

- *ossimetria transcutanea (PtcO₂)*. Per l'indicazione all'OTI risulta essenziale una PtcO₂ basale almeno superiore a 20 mmHg durante respirazione in aria ambiente oppure ossigeno normobarico. L'ossimetria transcutanea eseguita durante respirazione di ossigeno iperbarico a 2,5 bar ha valore predittivo: una PtcO₂ superiore a 200 mmHg è correlata con il successo terapeutico nel 94% dei casi (Valore Predittivo Positivo 40-58%, accuratezza 75%)
- *valutazione con LaserDopplerFlussimetria (LDF)* al primo dito del piede leso:
 - indice **Toe Brachial Index (TBI)**: nel piede diabetico il flusso ematico è efficace per un valore TBI ≥ 0,2.
 - **test dell'iperemia post-occlusiva**: compressione del primo dito del piede per tre minuti poi rilascio immediato e valutazione dei tempi e morfologia della ripresa del flusso ematico nel dito. E' un indicatore della corretta sintesi di monossido di azoto (NO), ciò è importante in quanto il meccanismo di azione dell'ossigeno iperbarico, nel piede diabetico arteriopatico, è correlato all'innesco della sintesi di NO.
 - **test del riscaldamento**: valuta l'aumento delle unità di perfusione dopo riscaldamento del primo dito del piede leso dopo riscaldamento (valore normale: incremento di almeno cinquanta unità di perfusione). E' un test per la diagnosi del piede diabetico neuropatico.
 - **test della variazione posturale**: valuta la riduzione delle unità di perfusione nel primo dito del piede leso dopo rapida variazione della posizione del piede (valore normale: riduzione di almeno cinquanta unità di perfusione). E' un test per la diagnosi del piede diabetico neuropatico.

Percorso terapeutico

- il piede diabetico neuropatico non infetto richiede lo scarico posturale, medicazioni e osservazione. Poi valutazione fisiatrica e podologica per trattamento ortesico e delle alterazioni neurotrofiche del piede.
- L'infezione necrosante progressiva dei tessuti molli dell'arto inferiore in paziente diabetico deve essere trattata, quanto prima possibile, con pulizia chirurgica, antibiotici (associazione di almeno due antibiotici) e OTI
- Nel piede diabetico arteriopatico, prima di avviare il paziente all'OTI, è necessario attuare lo studio vascolare dell'arto inferiore leso, con adeguato iter diagnostico (ecocolordoppler, angioTC, angiografia).
- E' necessaria la valutazione, da parte del chirurgo vascolare, di una possibile rivascolarizzazione chirurgica
- Nel piede diabetico di Charcot è prioritario sottoporre il paziente a revisione chirurgica del piede, poi valutazione fisiatrica e tecnico ortopedico per trattamento ortesico

Criteri di appropriatezza per l'Ossigeno Terapia Iperbarica (OTI)

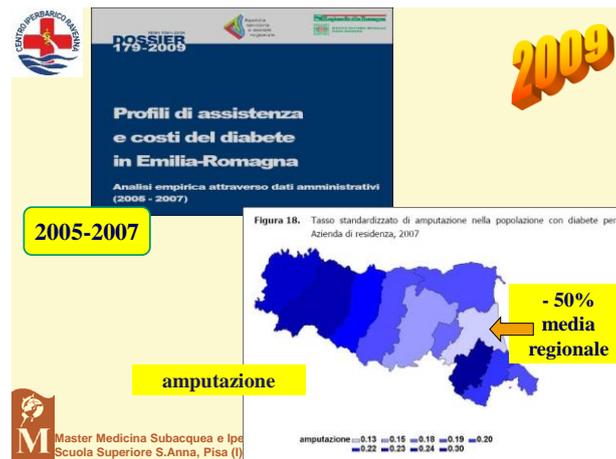
- vasta perdita di sostanza in paziente con flusso ematico valido; rivascolarizzazione con ischemia residua nell'area circostante la lesione; paziente rivascolarizzato in presenza di ulcere apicali; paziente rivascolarizzato in attesa di intervento di chirurgia plastica; paziente rivascolarizzato in presenza di fattori di compromissione sistemici e locali.
- presenza di infezione necrosante progressiva dei tessuti molli
- paziente non operabile che rientri nello stadio > 2B Texas; ossimetria transcutanea (PtcO₂) basale > 20 mmHg durante respirazione in aria o ossigeno normobarico; LaserDopplerFlussimetria (LDF): Toe Brachial Index > 0,2 (in assenza del LDF: Ankle Brachial Index > 0,4)
- deiscenza del moncone in paziente precedentemente sottoposto ad amputazione

Posologia

1. NUMERO DI SEDUTE OTI: trenta.
2. PRESSIONE: 2.5 bar (253 kPascal)
3. DURATA: 90 minuti con FiO₂ in maschera ≥ 90%.
4. VERIFICA dei risultati alla quindicesima seduta: dopo la valutazione sarà possibile proseguire l'ossigenoterapia iperbarica, in accordo con il medico inviante, secondo il seguente schema:
 - ✓ **GUARITO:** sospende OTI
 - ✓ **MIGLIORATO:**
 - PtcO₂ > 40 mmHg durante respirazione in aria ambiente e riduzione del 40% dell'area della lesione: sospende OTI
 - PtcO₂ > 20 mmHg durante respirazione in aria ambiente e riduzione di almeno il 20% dell'area della lesione: prosegue OTI con un ulteriore ciclo di venti sedute consecutive a 2.5 ATA (controllo alla 30^a terapia)
 - **INVARIATO o PEGGIORATO:** sospensione del trattamento iperbarico, valutazione chirurgica vascolare per eventuale controllo di precedente intervento di rivascolarizzazione e/o per amputazione maggiore.

Risultato

Il dossier pubblicato nel 2009 dalla Regione Emilia Romagna "Profili di assistenza e costi del diabete in Emilia Romagna – analisi empirica attraverso dati amministrativi (2005-2007)" evidenzia che nell'Ausl Ravenna vi sia il più basso tasso di amputazione maggiore per piede diabetico dell'intera Regione (un paziente diabetico ravennate ha la metà della probabilità di subire amputazione maggiore rispetto alla media regionale). I fattori di successo sono la collaborazione interspecialistica e interdisciplinare (incluso l'utilizzo della ossigenoterapia iperbarica a supporto delle procedure di chirurgia vascolare).



Considerazioni

Paziente diabetica (40 anni) affetta da necrosi apicale di un dito piede destro, coesisteva fattore di compromissione sistemico (malattia infiammatoria intestinale: sigmoidite). Sottoposta a sei procedure consecutive di angioplastica: dopo ogni procedura si è verificata complicanza con necrosi e stenosi dei vasi trattati. Dopo la sesta angioplastica si è sviluppata infezione necrosante progressiva dei tessuti molli arto inferiore destro che ha richiesto amputazione maggiore. La paziente è stata inviata al Centro iperbarico Ravenna per la cura dell'infezione e per scongiurare la disarticolazione dell'anca. Il trattamento integrato (chirurgia, antibiotici, terapia iperbarica) ha permesso la cicatrizzazione del moncone coscia.

Sharifi M (2004) e altri autori hanno segnalato che la somministrazione di otto sedute di ossigenoterapia iperbarica immediatamente dopo la vascolarizzazione in pazienti con fattori di compromissione sistemica e locale (qual è la malattia infiammatoria intestinale) previene le complicanze infettive e la restenosi dei vasi dilatati al controllo che, nello studio, è stato eseguito otto mesi dall'intervento.

L'applicazione delle linee guida per la ossigenoterapia iperbarica SIAARTI, SIMSI, AIUC sopra evidenziate avrebbe evitato l'amputazione maggiore nel caso presentato.



OTI riduce re-stenosi PTA coronarica



9 sedute di OTI

| | OTI (n=24) | controllo (n=37) | significatività |
|-----------------------|---------------|---------------------|-----------------|
| morte, IMA, angina | 1 | 13 | 0,001 |
| PTA < 8m | 0 | 8 | <0,003 |



Master Medicina Subacquea
Scuola Superiore S. Anna, Pisa

Sharifi M. Am J cardiol 93:1533-1535 (2004)

F. Longobardi

Lui P. "Analisi critica dell'ulcera infetta: valutare e gestire la necrosi e la carica microbica"

Segni di infezione delle ferite sono la presenza sulle garze di colore verdastro o anomalo; tessuto di granulazione ipertrofico e grigiastro; lichen sui bordi della ferita (ipertrofici e biancastri); ulcerazioni multiple con focolai ascessuali all'interno delle ulcere; scollamento della cute perilesionale con flittene satelliti (stadio più grave).

Forma O. "Medicazioni avanzate e bioattive: scegliere in modo appropriato. Le novità" - "Strategie terapeutiche nella gestione ambulatoriale delle ulcere cutanee infette"

E' necessario un approccio olistico al paziente e apprendere l'utilizzo di qualsiasi medicazioni si abbia a disposizione (gli infermieri dell'assistenza domiciliare dispongono di medicazioni più semplici rispetto ai colleghi ospedalieri).

I livelli più avanzati dispongono di procedure diagnostiche quali il test per la valutazione delle proteasi (che eliminano i fattori di crescita e riducono la percentuale di sopravvivenza degli innesti). Questo test permetterà di valutare il momento ideale per l'applicazione degli inibitori delle metalloproteasi (quando le proteasi sono alte) o per l'innesto (quando le proteasi siano basse). Per la terapia, i livelli più avanzati di assistenza vulnologica, dispongono - tra l'altro - della terapia a pressione negativa, incluso le ultime novità come il PICO della Smith & Nephew e lo SNAP che utilizza energia meccanica (non necessita di batterie o corrente elettrica).

Nicoletti C. "Approccio alle lesioni nel piede diabetico: orientamenti terapeutici appropriati"

Ezio Faglia e al. hanno seguito 564 pazienti per $5,93 \pm 1,28$ anni (Diabetes Care March 11,2009): nella ischemia critica, nonostante la rivascolarizzazione, è elevato il tasso di amputazione e la mortalità per patologia cardiovascolare intercorrente.

Al momento non ci sono evidenze scientifiche per orientare la scelta tra angioplastica e bypass: si preferisce l'angioplastica da eseguire immediatamente dopo la diagnosi di arteriopatia, specialmente per le lesioni a carico delle arterie distali.

Per quanto riguarda la osteomielite, la prassi è che quando l'infezione sia limitata alle dita del piede si adotta la terapia antibiotica; quando l'infezione si estende al metatarso si procede con la chirurgia. Senneville (Diabetes Care, 2008) ha presentato una revisione della letteratura sulla osteomielite. La raccomandazione è la diagnosi accurata tramite biopsia ossea; la terapia basata sulla antibioticoterapia mirata e prolungata nel tempo; la scelta prevalente è la chirurgia applicata quanto prima possibile (secondo il parere personale del relatore).

Bosco G. "Mobilizzazione di cellule staminali vasculogenetiche nel paziente diabetico e ossigenoterapia iperbarica"

In caso di danno, a livello dei globuli bianchi (neutrofili) e delle cellule della parete endoteliale, le citochine (micro particelle pro-infiammatorie) interagiscono con la Monossido di Azoto Sintetasi (NOS) stimolando la sintesi di monossido di azoto (NO) nel suo range fisiologico (oltre tale range si produrrebbero i radicali liberi di NO che sono tossici). L'incremento fisiologico del NO attiva la proteina MMP-9 che è presente nelle cellule staminali (normalmente non attiva), stimolandole alla mobilizzazione nel sangue e la migrazione verso la ferita.

L'ossigeno iperbarico promuove la mobilizzazione e il reclutamento in sede di lesione delle cellule staminali attraverso le proteine di regolazione Hypoxic Induced Factor (HIF), Thioredoxin SYS SIS che stimolano la sintesi del Vascular Endotelial Growth Factor (VEGF) e della proteina SDS.

In sintesi, l'ossigeno iperbarico, attraverso l'innescò di NO, attiva significativamente la mobilizzazione delle cellule staminali e il loro reclutamento nelle ferite. Questo è già dimostrato negli animali, attualmente si sta verificando se ci sia la stessa significatività nelle ferite nell'uomo.

Sono state studiate le cellule staminali vasogenetiche (marcatori CD33, CD44) e si è visto che, nell'uomo, l'ossigeno iperbarico non solo aumenta la formazione di nuovi vasi sanguigni (vasogenesi) ma ne migliora anche la qualità.