



Terapia di Ossigenazione Iperbarica e piede diabetico.

Ricerca clinica Biobarica.

Le camere per la terapia di ossigenazione iperbarica (TOHB) con tecnologia *Revitalair* raggiungono la pressione iperbarica di 1.45 ATM. Tutte le raccomandazioni e le indicazioni citate e riferite in questo studio attraverso le Società Scientifiche di altri paesi si riferiscono alle evidenze scientifiche di studi clinici ottenuti con le camere rigide (che lavorano a pressioni maggiori e vicine a dosi tossiche)^{1, 2, 3}.

Il referente mondiale di medicina iperbarica (UHMS) stabilisce che a partire da valori di pressione di 1.4 ATM si definisce l'utilizzo clinico della terapia di ossigenazione iperbarica². La terapia di ossigenazione iperbarica (TOHB) deve assicurare che la concentrazione di O₂ si mantenga dentro gli intervalli o la finestra terapeutica: superare la soglia minima di O₂ necessario per compiere le funzioni vitali delle cellule aerobiche, senza superare il tetto di concentrazione di O₂, evitando di causare effetti tossici dovuti alla produzione sproporzionata delle specie reattive dell'ossigeno.

Partendo dal modello di Krogh⁴ si può calcolare la pressione necessaria per produrre l'efficacia dell'iperbarica, ovvero per assicurare la penetrazione di O₂ a tutte le cellule e i tessuti. Considerando che la separazione media tra capillari adiacenti è di ~40µm e che la terapia di ossigenazione iperbarica (TOHB) a 1.4 ATM genera una PO₂ arteriolare di 918mmHg, il trattamento con le camere *Revitalair* sarà più che sufficiente per assicurare un'adeguata diffusione di O₂ a tutte le cellule che compongono un tessuto, garantendo l'apporto di ossigeno alla microcircolazione.

Attualmente sta diventando popolare l'utilizzo di camere per la medicina iperbarica che lavorano a 1.5 ATM in neurologia pediatrica⁵, ischemia neonatale⁶, traumi cerebrali⁷, paralisi cerebrali⁸, con alcuni esempi anche negli adulti che dimostrano l'efficacia clinica dell'impiego della TOHB a suddetta pressione, con l'obiettivo di raggiungere l'efficacia terapeutica in maniera biosicura. D'altra

parte anche per la riabilitazione e il recupero della neuroplasticità l'esperienza della TOHB a 1.5 ATM è comprovata e la sua applicazione è in pieno sviluppo, dovuto al fatto che si cerca di utilizzare dosi terapeutiche di ossigeno che non abbiano nessun effetto di tossicità per il sistema nervoso^{7,9}. Inoltre è dimostrato che, a differenza della terapia realizzata a 2.4 ATM, l'effetto neuroprotettivo con ossigeno al 100% a 1.4 ATM si realizza senza aumentare l'eccitabilità neuronale per questo risulta un trattamento più sicuro a livello neuronale e possibile da realizzare anche in pazienti con anamnesi di convulsioni¹⁰.

Attualmente in Argentina si sta considerando di autorizzare l'applicazione della TOHB per il piede diabetico con classificazione di Wagner 4 e 5 e per le lesioni ulcerative, dovuto al fatto che le evidenze scientifiche sono basate su studi con camere rigide che lavorano a 2.5 ATM. Esiste un rischio minimo di sviluppare effetti indesiderati relazionati all'iperbarica e alla tossicità dell'ossigeno a pressioni maggiori di 2 ATM^{11, 12} e ciò ha limitato considerevolmente la produzione di evidenze scientifiche dovuto al fatto che le indicazioni erano condizionate a pazienti con indicazione assoluta per suddetto trattamento. Attualmente la *Undersea Hyperbaric Medicine Society* raccomanda la terapia di ossigenazione iperbarica per 14 patologie e suggerisce questo trattamento per diverse patologie, tra queste l'applicazione per le ulcere del piede diabetico^{1,2,3}.

Considerando che a partire da 1.4 ATM si definisce medicina iperbarica ed essendo questa efficace e più sicura, rispetto alle camere rigide che lavorano a 2.5 ATM, si prevede di ampliare significativamente il ventaglio di patologie per le quali la TOHB risulti benefica.

L'*European Committee for Hyperbaric Medicine* (ECHM) celebra periodicamente riunioni multidisciplinari di consenso nelle quali si revisiona lo stato attuale dei principali aspetti di questa specializzazione. L'ultima revisione delle indicazioni attuali e a livello di evidenze di ognuna di queste, fu analizzato nel X Congresso Europeo di Consenso che ebbe luogo nell'aprile del 2016. Rispetto alle lesioni del piede diabetico le indicazioni complementari sono già "Certezza di tipo 2" e si suggerisce di applicare la TOHB per queste indicazioni sulle quali esiste un numero significativo di pubblicazioni e un alto consenso sulla sua efficacia¹³.

Laurence Kessler et al, in un lavoro del 2003 per studiare l'effetto della terapia sistemica della TOHB nel processo di guarigione delle ulcere del piede diabetico non ischemiche croniche, conclude che questa terapia raddoppia il tasso medio di guarigione delle ulcere croniche in pazienti diabetici¹⁴.

Nel 2002, dopo una revisione della letteratura disponibile rivela che il tasso medio di recupero delle ulcere del piede diabetico è dell'89% con la TOHB, paragonato al 61% con il trattamento convenzionale¹⁵.

Numerose evidenze cliniche furono ottenute appoggiando l'utilizzo clinico della TOHB come trattamento coadiuvante per le ulcere del piede diabetico e nel 2015 fu anche stabilita una Guida Clinica Pratica del 2015 raccomandando il suo utilizzo per le ulcere con classificazione di Wagner III o più alte^{16,17,18,19}. Si evidenzia una riduzione dei tassi di amputazioni maggiori e anche dei tassi di infezioni in ulcere della mano del piede diabetico^{19, 20, 21}. Anche se vi sono pochi lavori che dimostrano l'efficacia clinica della TOHB a media pressione nelle ulcere del piede diabetico dovuto al fatto che si tratta di una tecnologia innovativa il cui utilizzo è in piena diffusione e sviluppo, gli effetti terapeutici di applicazione dell'ossigenazione iperbarica a media pressione sono ampiamente dimostrati. Si ipotizza che la TOHB permetterebbe di aumentare l'ossigenazione dei tessuti ipossici, favorendo la cicatrizzazione degli stessi, come già abbiamo detto nella prima parte del lavoro. La TOHB agisce favorendo la cicatrizzazione delle ferite attraverso l'iperossigenazione tissutale, la vasocostrizione, l'attivazione dei fibroblasti, l'inibizione della produzione e della liberazione delle citochine infiammatorie, la stimolazione dei fattori di crescita e la neovascolarizzazione, l'effetto antibatterico, la formazione del tessuto di granulazione, il potenziamento dell'effetto antibiotico e la riduzione dell'adesione leucocitaria. In particolare, l'effetto angiogenico si vede favorito dall'azione della TOHB su fattori di crescita regionali e fattori di crescita endoteliali vascolari (VEGF), su reclutamento e differenziazione di cellule madre/progenitrici circolanti (mediata dall'attività dell'ossido nitrico sintetasi nel midollo osseo) e sulla produzione di matrice extracellulare. Inoltre, nel caso di pazienti diabetici, la TOHB aiuta nell'utilizzo periferico del glucosio²². Per quanto riguarda l'effetto antinfiammatorio, denominatore comune dei benefici clinici che contribuiscono alla cicatrizzazione delle ulcere del piede diabetico e delle ferite in generale, si ottiene un maggior beneficio clinico a 1.5 ATM rispetto a 2.4 ATM (pressione alla quale lavorano la maggior parte delle camere rigide tradizionali).

In un lavoro di modello di ferite croniche ipossiche²³ è stata studiata l'espressione di 92 geni di ARNm di proteine relazionate alla cicatrizzazione di ferite ipossiche (infiammazione, angiogenesi, segnalazione cellulare, apoptosi, stress ossidativo etc.), che si esprimono in cellule endoteliali, sottoponendo le stesse al trattamento con ossigeno al 100% a 1.5 ATM e a 2.4 ATM. È interessante notare che, paragonando l'espressione dei geni, la TOHB a 1.5 ATM colpisce molti più geni in maniera più forte che a 2.4 ATM. È stata ottenuta anche una maggiore riduzione dell'espressione dell'ARNm dell'interleuchina 8 (un potente chemiotattico di neutrofili coinvolti nell'infiammazione di ferite croniche e molte patologie con componente infiammatoria) a 1.5 ATM. L'evidenza è stata talmente incisiva che ha portato gli autori a suggerire l'utilizzo di questa pressione (usata per il trattamento di traumi cerebrali) come efficace e più sicura nella TOHB di ferite croniche²⁴ invece di pressioni maggiori a 2 ATM che vengono riportate in altri lavori. Non è così sorprendente notare che

si ottiene un effetto analgesico a 1.5 ATM e che l'angiogenesi aumentando l'apporto di ossigeno al 100% (anche in condizioni di normobarica) si veda aumentata con un'importante effetto ottenuto a 2.0 ATM per il modello in vitro di Matrigel ²⁶. È chiaro che l'angiogenesi è dose dipendente, certamente raggiungendo tra 100 e 200 mmHg di ossigeno a livello tissutale già è sufficiente per ottenere l'effetto angiogenico riparatore cicatrizzante nelle ferite ipossiche^{23, 27}.

D'altra parte, quando la proliferazione e la differenziazione degli osteoblasti in vitro si vede aumentata a 1.5 ATM rispetto al controllo senza trattamento, così come il deposito di calcio ²⁸. Il compromesso osseo nelle ferite croniche del piede diabetico con ulcere di grado 4 o 5 di Wagner è frequente perciò la TOHB a questa pressione favorirebbe il recupero delle ferite e la rigenerazione ossea. Allo stesso modo solo con pressioni così basse come 1.3 ATM si può ottenere la rigenerazione muscolare nel modello animale ²⁹.

L'applicazione della TOHB per il recupero dell'ipossia tissutale sistemica precedente la sepsi nei pazienti critici internati (e in pazienti con patologie croniche o acute con componenti ipossiche) la classifica come un trattamento coadiuvante suggerito nella cura medica quotidiana del paziente critico^{30,31}. Le caratteristiche inerenti design, costo e sicurezza delle camere con tecnologia *Revitalair* permette l'accessibilità a questo trattamento a qualsiasi centro medico ospedaliero o ambulatoriale potendo essere trasportata, installata e applicata nel luogo in cui si trova il paziente critico, che sia per la sua condizione clinica ipossica severa o nei casi in cui il compromesso necrotizzante dei tessuti implica un rischio estremo per la vita del paziente ³².

L'applicazione della TOHB utilizzando queste camere per il piede diabetico è efficace, accessibile, più sicura e accelerando il recupero del paziente può evitare trattamenti e procedimenti medici addizionali che aumentino il costo della sanità.

Riferimenti bibliografici

1. Regence, *Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT) Medical Policy Manual*. 2015.
2. Mathieu, D., *Handbook on hyperbaric medicine*. Vol. 27. 2006: Springer.
3. Society, U.a.H.M., *HYPERBARIC OXYGEN THERAPY INDICATIONS: 13th EDITION* 2013
4. Krogh, A., *The number and distribution of capillaries in muscles with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue*. The Journal of physiology, 1919. **52**(6): p. 409-415.
5. Rossignol DA, Rossignol LW, Smith S, Schneider C, Logerquist S, Usman A, Neubrandner J, Madren EM, Hintz E, Grushkin B Hyperbaric treatment for children with autism: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial, BMC Pediatrics 2009, 9:21;1-15
6. Liu Z, Xiong T, Meads C. Clinical effectiveness of treatment with hyperbaric oxygen for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: systematic review of Chinese literature 2006 Aug 19;333(7564):374.
7. Huang L, Obenaus A. Hyperbaric oxygen therapy for traumatic brain injury. Med Gas Res. 2011; 1: 21
8. Sénéchal C, Larivée S, Richard E, Marois P. Hyperbaric Oxygenation Therapy in the Treatment of Cerebral Palsy: A Review and Comparison to Currently Accepted Therapies. J Am Phy Surg Volume 12 Number 4 Winter 2007. 109-113
9. Weiss, Jefferey N. Parkinson's Disease: Case studies showing success treating it with HBOT Hyperbaric Oxygen Treatment of Parkinson's Disease WCHM, 40-42
10. Kot, J., et al., Effect of oxygen on neuronal excitability measured by critical flicker fusion frequency is dose dependent. J Clin Exp Neuropsychol, 2015. 37(3): p. 276-84.
11. Heyboer M, S.D., Santiago W, McCulloch N, Hyperbaric Oxygen Therapy: Side Effects Defined and Quantified. Adv Wound Care, 2017. 6(6): p. 210-224.
12. Hampson N, A.D., Central nervous system oxygen toxicity during routine hyperbaric oxygen therapy. Undersea Hyperb Med., 2003. 30(2): p. 147-53.
13. Desola J. Oxigenoterapia hiperbárica en el siglo XXI. Análisis crítico y reflexiones 2017. FMC 2017;24(3):116-33.
14. Kessler L, Bilbault P, Ortéga F, Grasso C, Passemard R, Stephan D et al. Hyperbaric Oxygenation Accelerates the Healing Rate of Nonischemic Chronic Diabetic Foot Ulcers. A prospective randomized study. 2003;26(8):2378-2382
15. Heyneman CA, Lawless C. El uso de oxígeno hiperbárico para tratar úlceras del pie diabético: seguridad y eficacia. Crit Care Nurse. 2002;22(6):52-60.
16. Eggleton P, Bishop AJ, Smerdon G. Safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy in chronic wound management: current evidence. Dovepress. 2015;2:81-93.
17. Huang ET, Mansouri J, Murad MH, Josephet WS, Strauss M.B, Tettelbach W et al. A clinical practice guideline for the use of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. UHM. 2015;43(3)al 2015
18. Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson B.F, Wilkinson AR, Renwick PM et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomized-controlled trial. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2003;25:513-518.
19. Kaya A, Aydin F, Altay T, Karapinar L, Ozturk H, Karakuzu Can major amputation rates be decreased in diabetic foot ulcers with hyperbaric oxygen therapy? Int Orthop. 2009 Apr;33(2):441-6.
20. Aydin F, Kaya A, Savran A, Incensu M, Karakuzu C, Ozturk AM Diabetic hand infections and hyperbaric oxygen therapy Acta Orthop Traumatol Turc 2014;48(6):649-54
21. Wang C, Lv L, Wen X, Chen D, Cen D, Huang H, Li X, Ran X Clinical analysis of diabetic patients with hand ulcer in a diabetic foot centre Diabetic Medicine, 27, 848– 851
22. Wilkinson, D., I. Chapman, and L. Heilbronn, *Hyperbaric oxygen therapy improves peripheral insulin sensitivity in humans*. Diabetic medicine, 2012. **29**(8): p. 986-989.
23. Kendall AC, Whatmore JL, Harries LW, Winyard PG, Eggleton P, Smerdon GD. Different oxygen treatment pressures alter inflammatory gene expression in human endothelial cells UHM 2013, 40(2):115-23
24. Palomino DC, Marti LC. Chemokines and immunity Einstein 2015;13(3):469-73

25. Arroyo AK, Sánchez Rodríguez EC, Fung Arroyo JA, Abreu Ramos OA, Merino GL, Gamboa Barragán ME, Gudiño Celis Y. Efecto analgésico de la oxigenación hiperbárica (OHB) *Ac Med G Angeles*. 2012;10(1):9-13
26. Hopf HF, Gibson JJ, Angeles AP, Constant JS, Feng JJ, Rollins MD, Hussain Z, Hunt TK, Hyperoxia and angiogenesis *Wound Rep Reg* 2005;13:558–564
27. Marquardt C1, Bölke E, Gerber PA, Kukova G, Peiper M, Rusnak E, Orth K, Fleischmann W Correlation of cutaneous tension distribution and tissue oxygenation with acute external tissue expansion. *Eur J Med Res*. 2009 Nov 3;14(11):480-6.
28. Wu, Dong and Malda, Jos and Crawford, Ross W. and Xiao, Yin (2007) Effects of hyperbaric oxygen on proliferation and differentiation of osteoblasts derived from human alveolar bone. *Connective Tissue Research* 48(4):pp. 206-13.
29. Fujita N, Ono M, Tomioka T, Deie M Effects of Hyperbaric Oxygen at 1.25 Atmospheres Absolute with Normal Air on Macrophage Number and Infiltration during Rat Skeletal Muscle Regeneration. *PLoS ONE* 9(12):1-15
30. Calzia E, Oter S, Muth CM, Radermacher P. Evolving career of hyperbaric oxygen in sepsis: From augmentation of oxygen delivery to the modulation of the immune response *Crit Care Med*. 2006 Oct;34(10):2693-5
31. Buras JA1, Holt D, Orlow D, Belikoff B, Pavlides S, Reenstra WR. Hyperbaric oxygen protects from sepsis mortality via an interleukin-10-dependent mechanism. *Crit Care Med*. 2006 Oct;34(10):2624-9
32. Escobar SJ, Slade JB, Hunt TK, Ciancia P Adjuvant Hyperbaric oxygen therapy (HBO2) for treatment of necrotizing fasciitis reduces mortality and amputation rate. *UHM* 2005; 32(6) 437-443