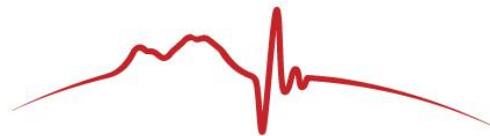


La malattia d'alta quota

Risvolti clinici degli studi sull'adattamento all'ipossia ipobarica

Dr. Gabriele Valli

NAPOLI 18_11_2016



x congresso nazionale

simeu

NAPOLI 18-20 NOVEMBRE 2016



1925 – Mallory e Irvine provano per la terza volta la scalata del mt. Everest (8848m). I tibetani lo chiamano Chomolungma (madre dell'universo), i nepalesi Sagaramāthā (Dio del cielo). I due scalatori non faranno mai ritorno.



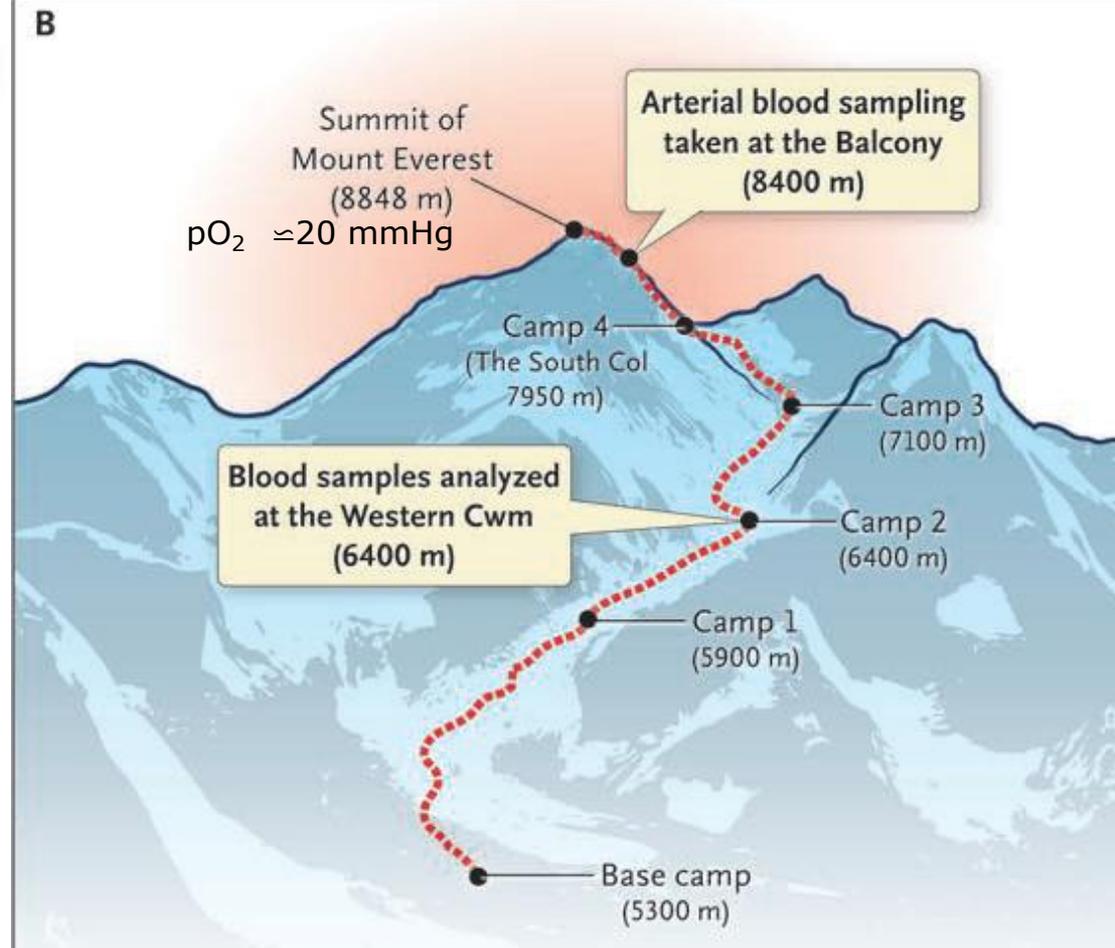
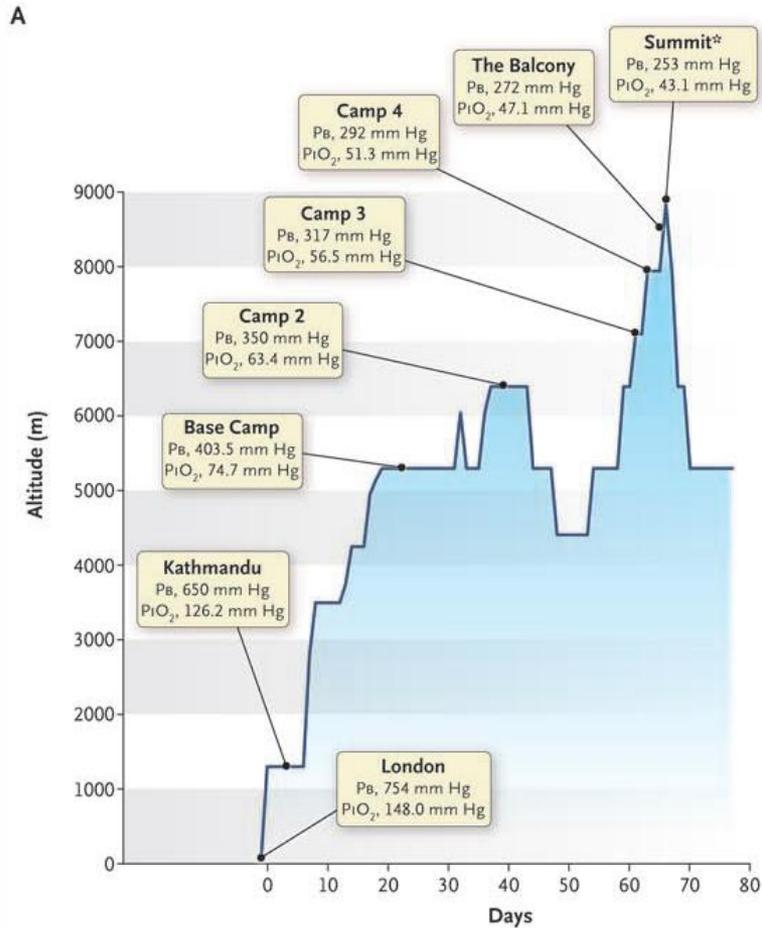
1953 – il neozelandese Hillary e lo sherpa Tenzin Norgay conquistano la vetta della montagna più alta del mondo. Prima di loro erano decedute nel tentativo di conquistare la vetta 13 persone, di cui per lo meno 4 per effetto della quota.

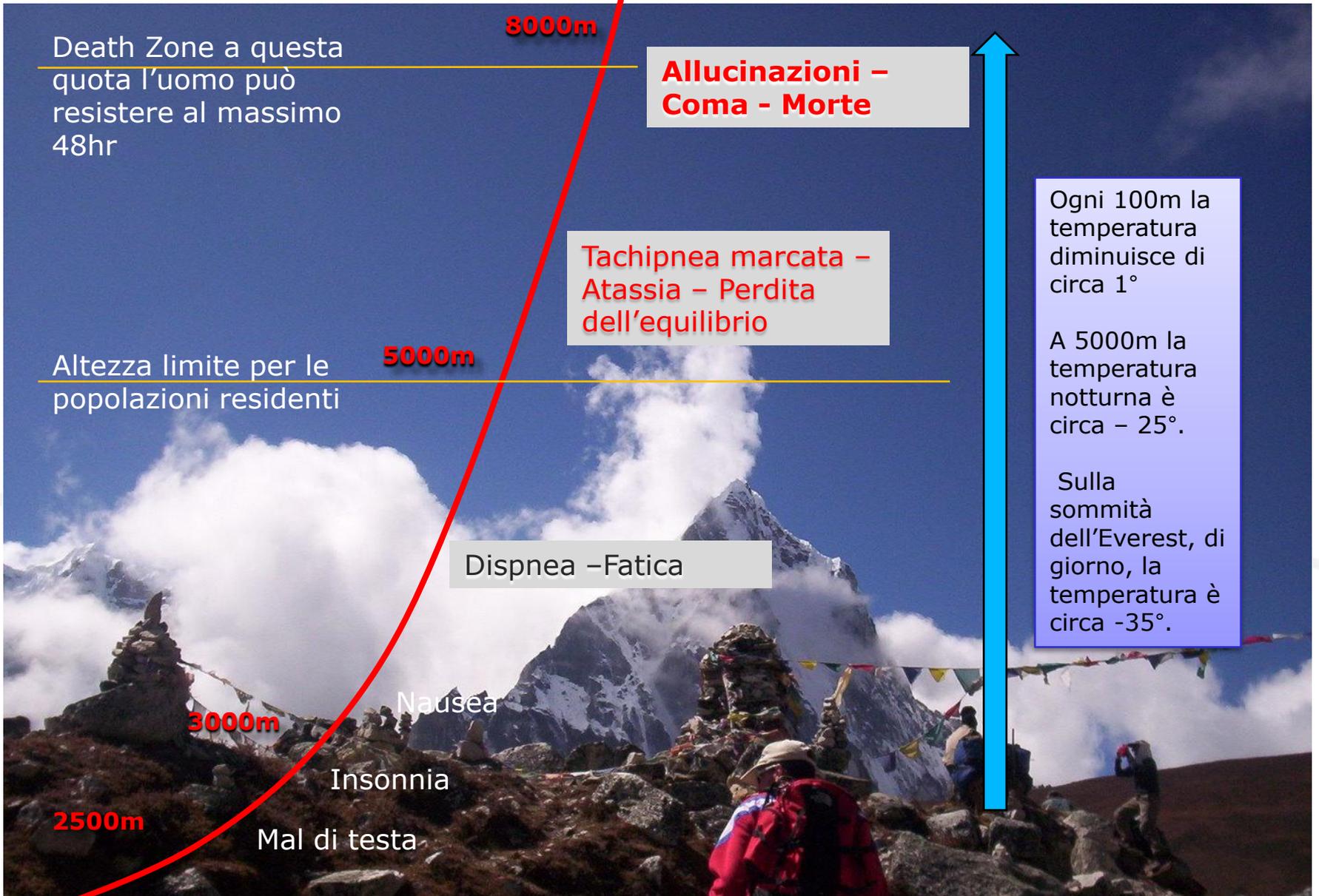


1978 – Reinhold Messner e Peter Habeler furono i primi uomini a raggiungere il tetto del mondo senza ossigeno. Reinhold aveva perso il fratello 8 anni prima, disperso durante una discesa, probabilmente a causa degli effetti della quota.

Arterial Blood Gases and Oxygen Content in Climbers on Mount Everest

Michael P.W. Grocott, M.B., B.S., Daniel S. Martin, M.B., Ch.B.,
Denny Z.H. Levett, B.M., B.Ch., Roger McMorrow, M.B., B.Ch.,
Jeremy Windsor, M.B., Ch.B., and Hugh E. Montgomery, M.B., B.S., M.D.,
for the Caudwell Xtreme Everest Research Group*





Definizione di malattia acuta da alta quota

Table 1. Clinical Symptoms Associated With AMS⁶

- Headache 62% (Severe 8%)
- Sleep disturbance 31%
- Fatigue 26%
- Shortness of breath 21%
- Dizziness 21%
- Loss of appetite 11%
- Vomiting 3%

Table 2: Lake Louise Consensus Definition For The Diagnosis Of AMS

- An individual is at or above 2500 m above sea level *and*
- A headache is present *and*
- An individual has any one of the following:
 - GI Symptoms (nausea, vomiting, anorexia)
 - Sleep symptoms (insomnia, difficulty sleeping)
 - Fatigue/weakness
 - Dizziness/lightheadedness

- In un'osservazione su 3158 escursionisti giunti ad una quota compresa tra i 2000m ed i 3000m, il 25% sviluppava sintomi di AMS.

- Il 65% nelle prime 12hr
- Un ulteriore 34% nelle successive 36hr
- Solo l'1% oltre le 36 hr

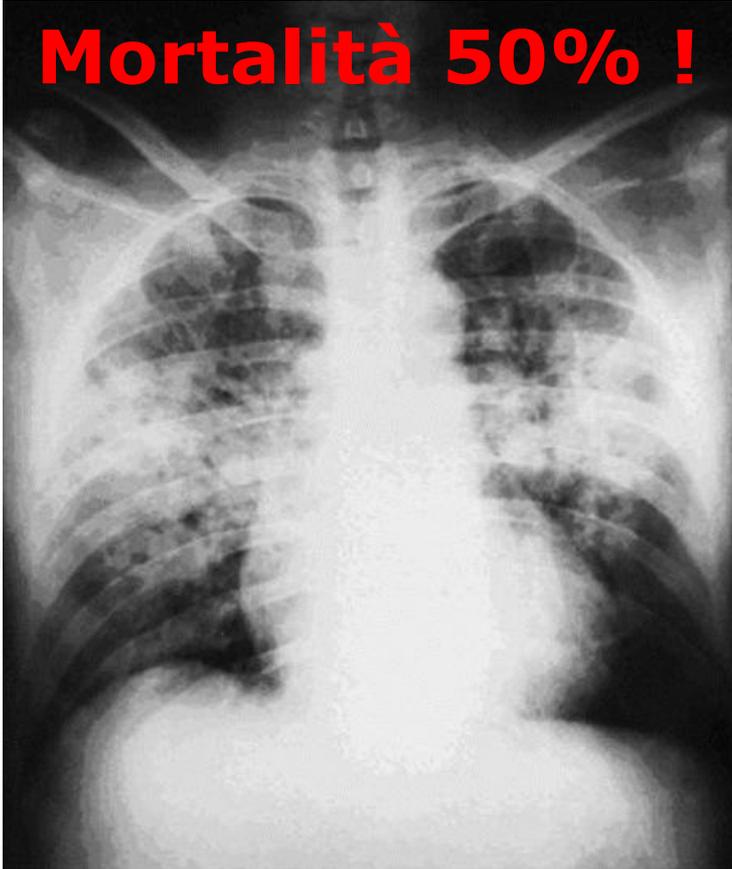
[Honigman, Ann Intern Med 1993]

- L'incidenza dei sintomi sopra i 5000m saliva oltre il 50%

[Dubowitz, High Alt Med Biol 2001]

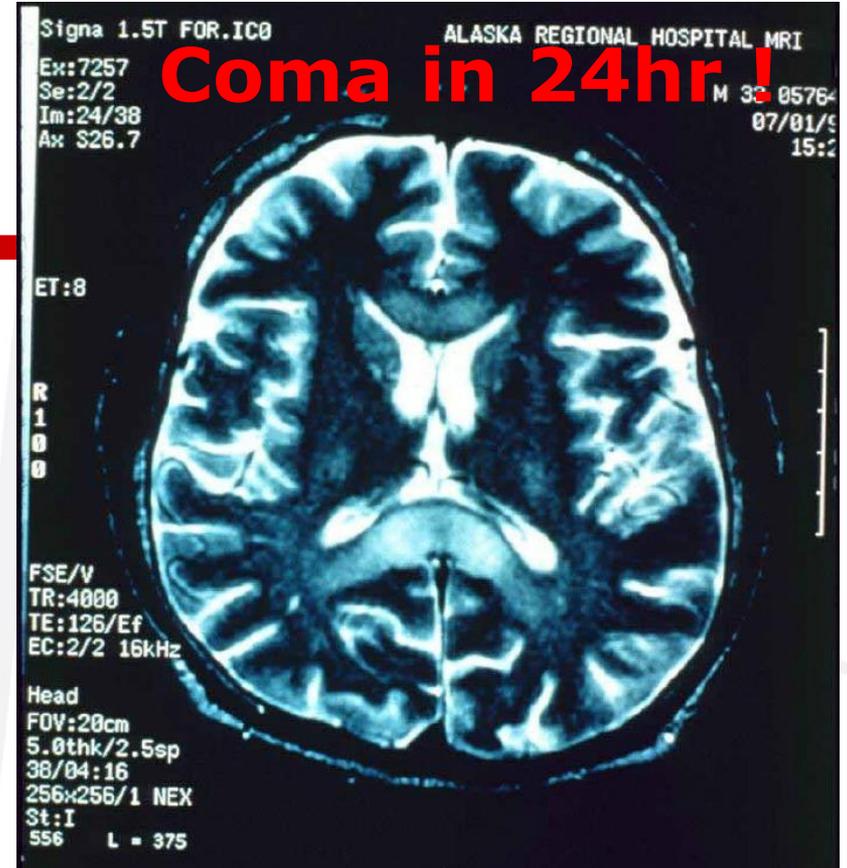
HAPE e HACE

Mortalità 50% !



Incidenza **10%** sopra 5000m se la quota viene raggiunta in meno di 24hr, 0.2% se in più di 4 giorni.

Coma in 24hr !



Incidenza molto più bassa 1-2%.
Insorgenza più tardiva, circa 4 giorni dopo l'arrivo in quota.

Valutazione dei Sintomi

The diagnosis of Acute Mountain Sickness (AMS) and the Lake Louise Score (LLS)

A diagnosis of AMS is based on:

1. A rise in altitude within the last 4 days
2. Presence of a headache, plus at least one other symptom
3. A total score of 3 or more from the questions below

A total score of 3 to 5 indicates mild AMS (with all symptoms mild in nature). A score of 6 or more indicates moderate to severe AMS (with some or all symptoms severe in nature). In this case, check for HAPE.

SELF-REPORT QUESTIONNAIRE

Add together the individual scores for each symptom to get the total score.

Headache	No headache	0	
	Mild headache	1	
	Moderate headache	2	
	Severe headache, incapacitating	3	
Gastrointestinal symptoms	None	0	
	Poor appetite or nausea	1	
	Moderate nausea &/or vomiting	2	
	Severe nausea &/or vomiting	3	
Fatigue &/or weakness	Not tired or weak	0	
	Mild fatigue/ weakness	1	
	Moderate fatigue/ weakness	2	
	Severe fatigue/ weakness	3	
Dizziness/lightheadedness	Not dizzy	0	
	Mild dizziness	1	
	Moderate dizziness	2	
	Severe dizziness, incapacitating	3	
Difficulty sleeping	Slept as well as usual	0	
	Did not sleep as well as usual	1	
	Woke many times, poor sleep	2	
	Could not sleep at all	3	
TOTAL SCORE:			

Note:

- Do not ascend with symptoms of AMS
- Descend if symptoms are not improving or getting worse
- Descend if symptoms of HACE or HAPE develop.

	SINTOMI	SEGNI	AMS SCORE
LIEVE	Cefalea + un altro sintomo Lieve:	Nessuno	2-4
MODERATO/ GRAVE	Cefalea + Uno o più sintomi di intensità moderata o grave	Nessuno	5-15
HACE	Aggravamento dei sintomi di intensità moderata	ATASSIA – Stato Mentale Alterato - Encefalopatia	NON APPLICABILE

Trattamento

Diminuire la quota.
(una riduzione di
300-1000m in
genere è
sufficiente) (1A)

Camera di Gamow,
in genere efficace
in 2hr (1B)

Supplemento di
ossigeno (1C)

Acetazolamide
250mg x2 (1C)

Dexamethasone
8mg + 4mg/6hr
(1C)



Wilderness Medical Society Practice Guidelines
Wilderness & Environmental Medicine 2014;25:S4-S14

Trattamento dell'HAPE

1. Riduzione della quota 1A
2. O₂ Ad alta concentrazione 1B
3. Camera di Gamow 1B
4. Acetazolamide 250mg x 2 1C
5. Desametasone 8 mg + 4mg/6hr 1C



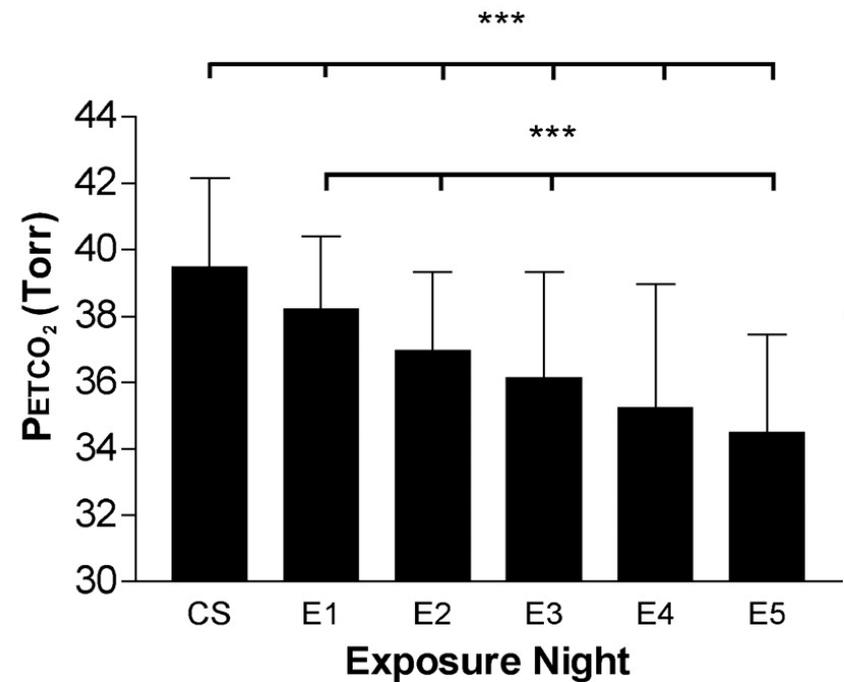
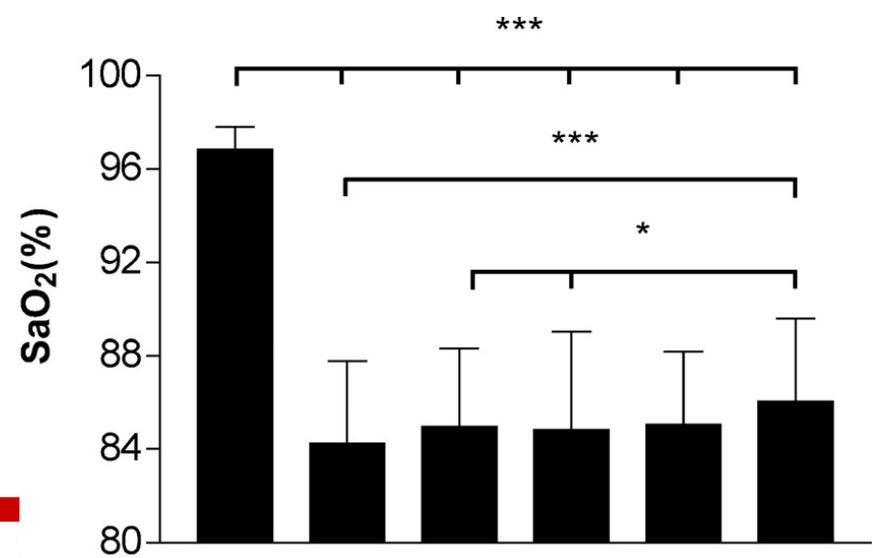
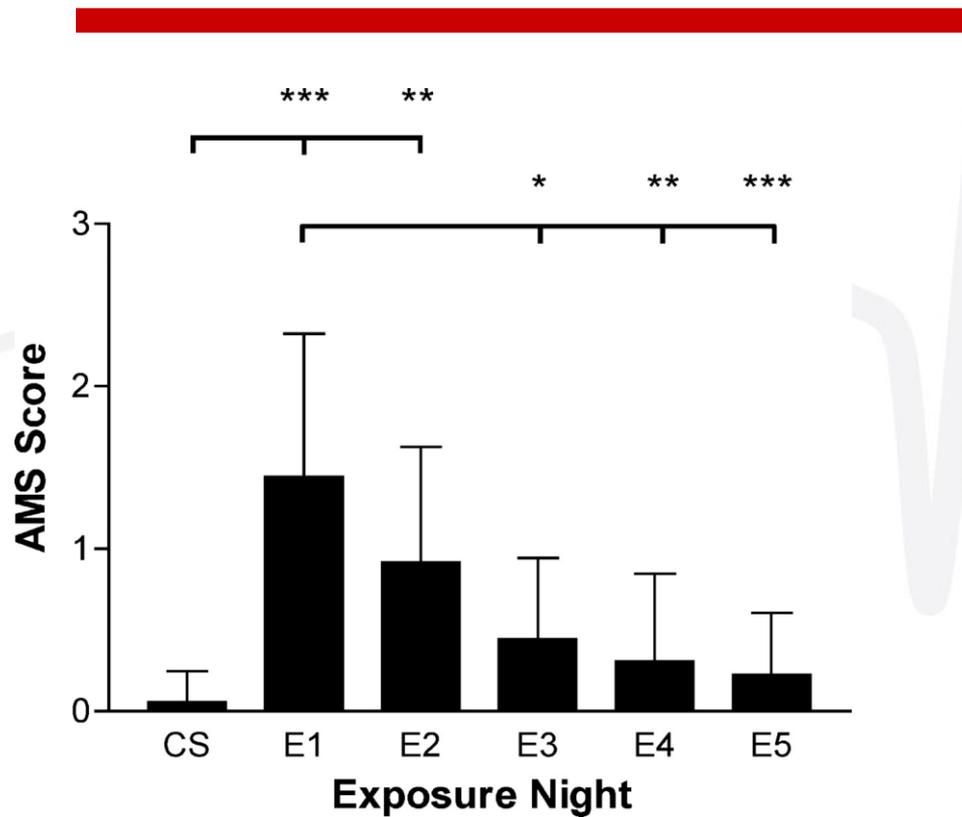
Altri farmaci

Nifedipina
Sildenafil
Salmeterolo
Diuretici

2C



Effetto dell'acclimatazione



COMPENSO ALL'IPOSSIA

Immediato

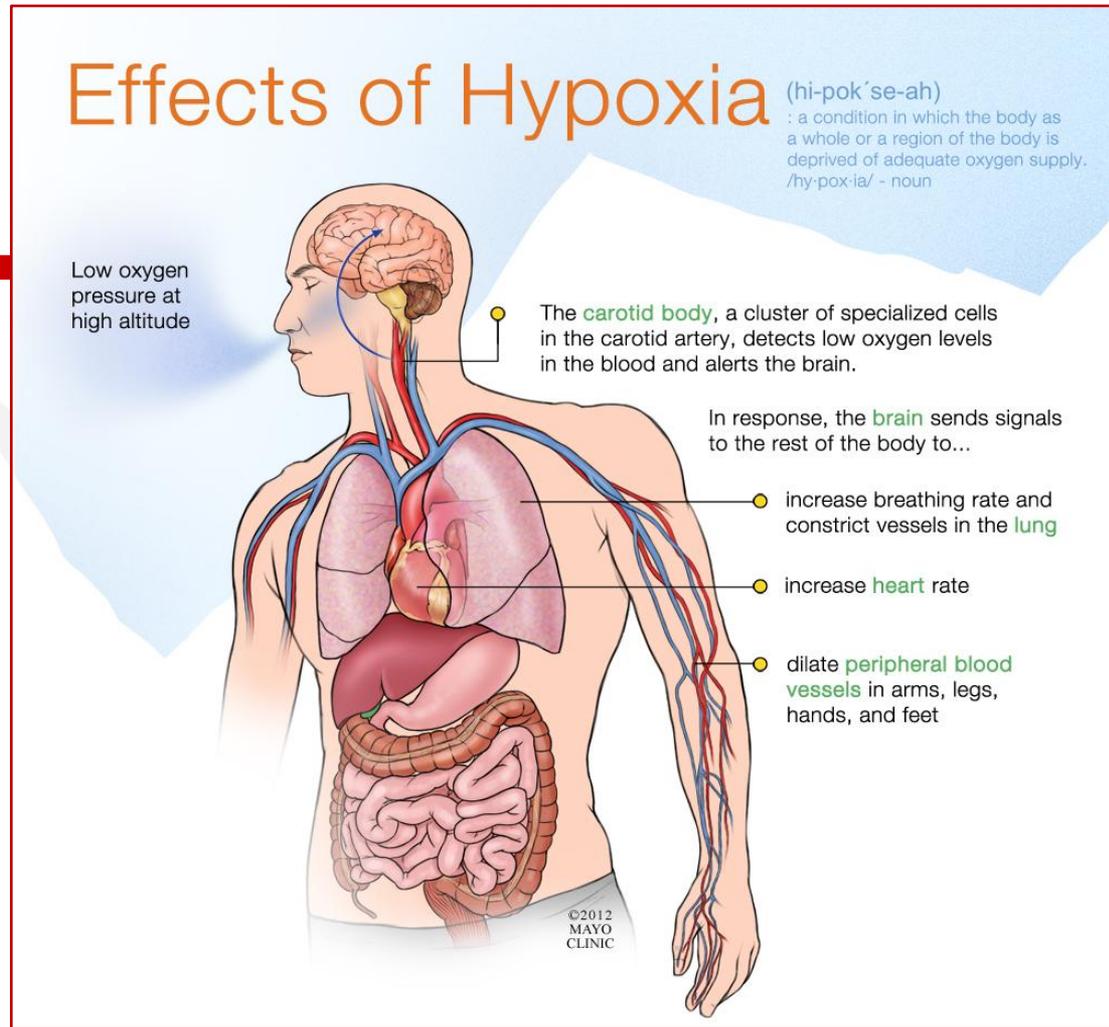
1. Iperventilazione
2. Ridistribuzione della gittata cardiaca

Subacuto

1. Concentrazione ematica
2. Modifica della sensibilità dei recettori

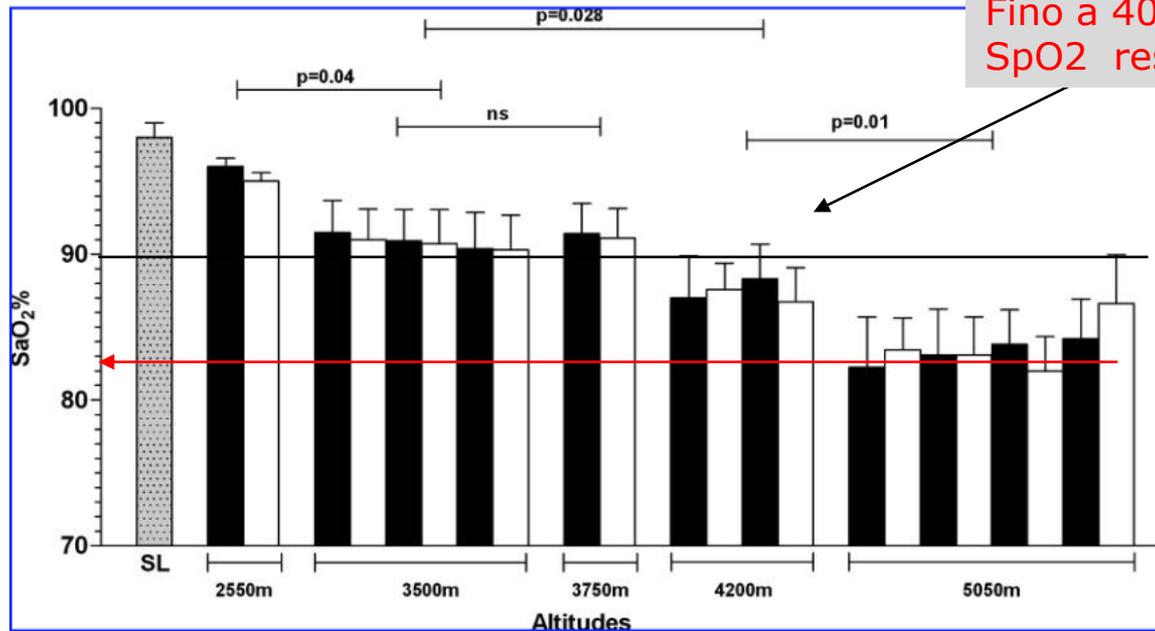
Tardivo

1. Attivazione dell'eritropoiesi
2. Modifica della sensibilità dei recettori
3. Modifica della struttura dei tessuti



Il Compenso Acuto

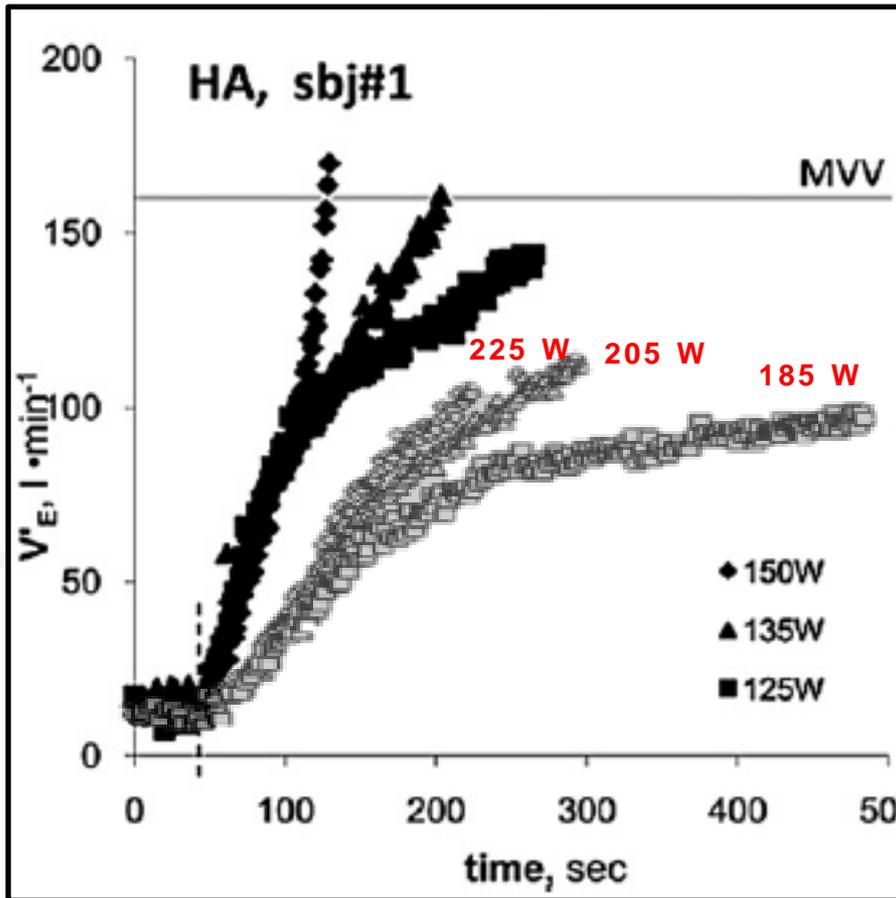
Iperventilazione e redistribuzione della gittata cardiaca



Fino a 4000m la SpO₂ resta stabile

FIG. 2. Values of oxygen saturation measured at rest in both the morning (white columns) and night (black columns). SL, sea level; ns, not significant.

Iperventilazione come effetto della vasocostrizione polmonare



G.Valli, 2011

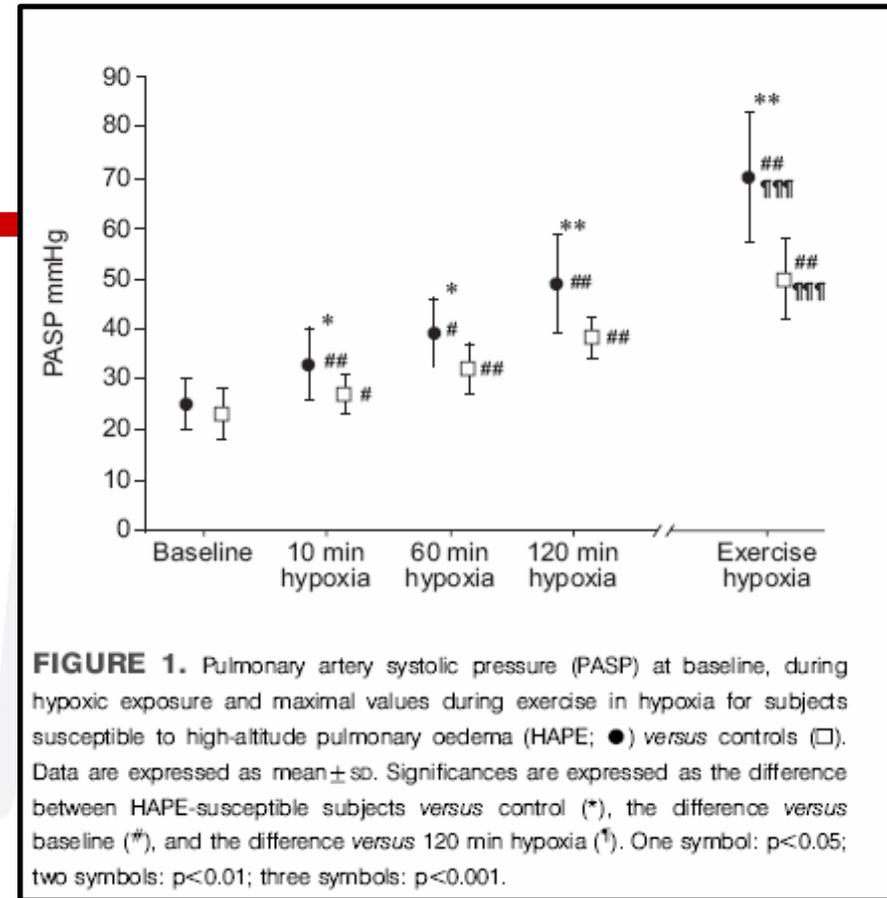
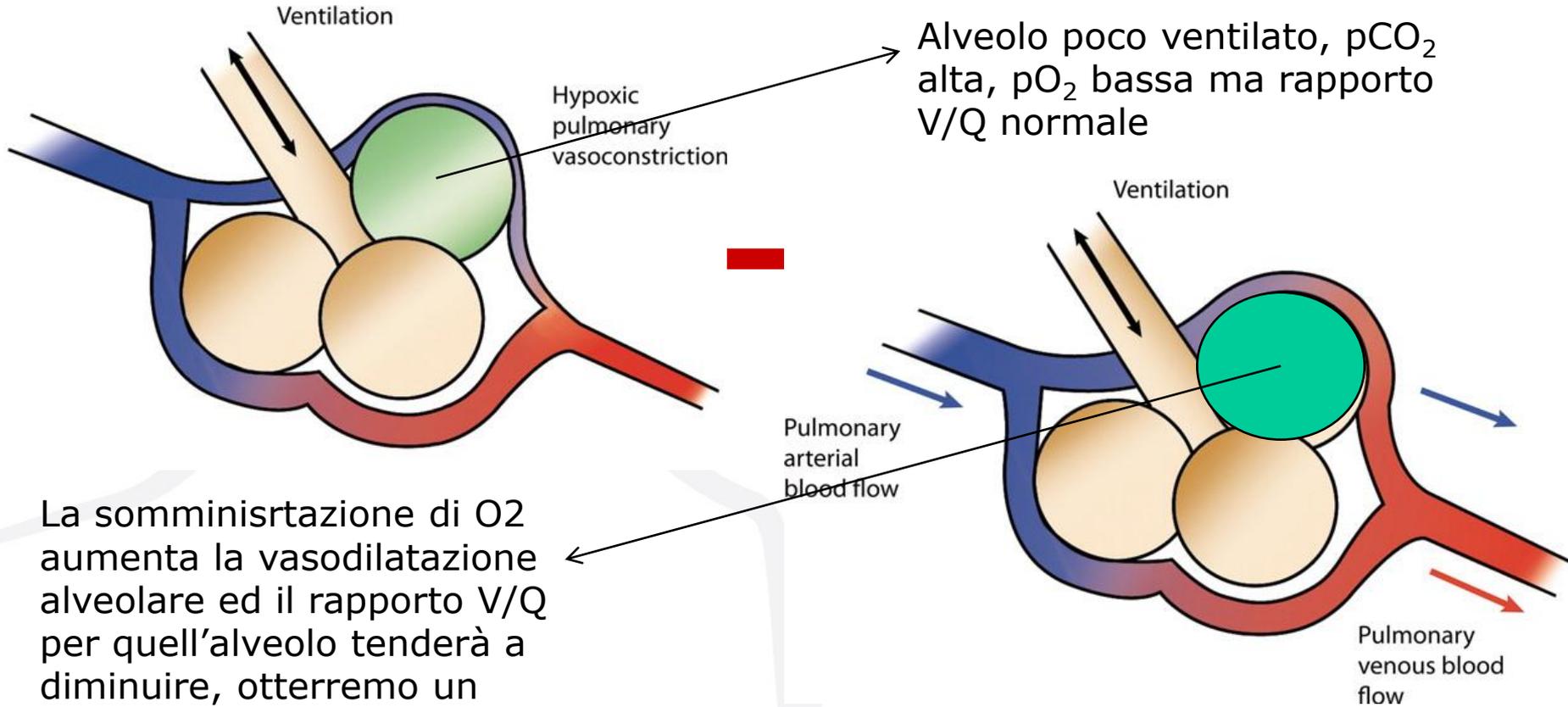


FIGURE 1. Pulmonary artery systolic pressure (PASP) at baseline, during hypoxic exposure and maximal values during exercise in hypoxia for subjects susceptible to high-altitude pulmonary oedema (HAPE; ●) versus controls (□). Data are expressed as mean \pm sb. Significances are expressed as the difference between HAPE-susceptible subjects versus control (*), the difference versus baseline (#), and the difference versus 120 min hypoxia (†). One symbol: $p < 0.05$; two symbols: $p < 0.01$; three symbols: $p < 0.001$.

Dehnert C, 2005

I pazienti che sviluppano HAPE mostrano una vasocostrizione abnorme del circolo polmonare.

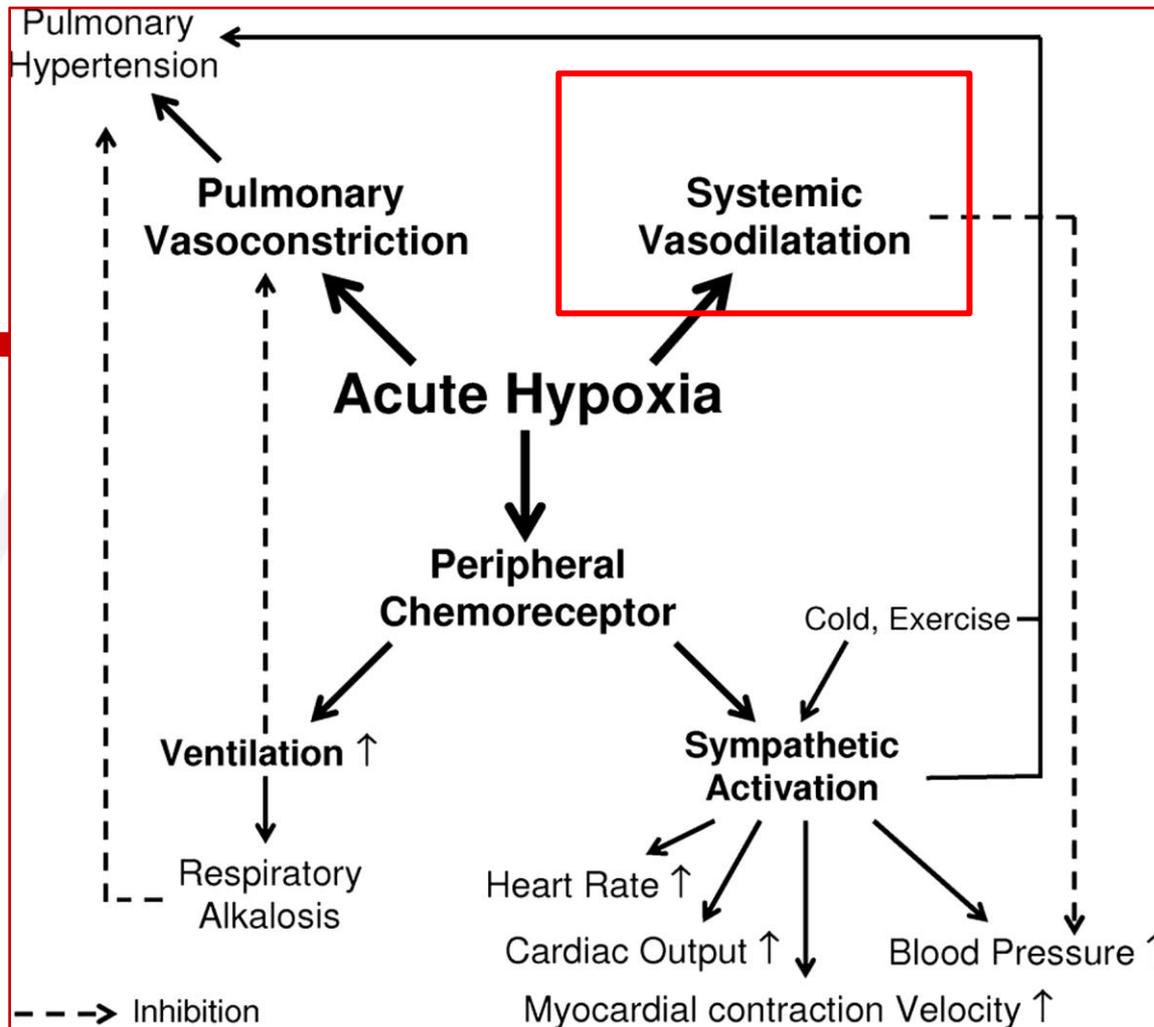
Conseguenza clinica della vasocostrizione ipossia: ipercapnia



La somministrazione di O_2 aumenta la vasodilatazione alveolare ed il rapporto V/Q per quell'alveolo tenderà a diminuire, otterremo un marcato aumento della CO_2 totale del sangue nonostante il miglioramento della $p\text{O}_2$

Pazienti con ventilazione alveolare disomogenea tendono a sviluppare facilmente l'ipercapnia da ossigeno

Figure 1. Effects of hypoxia on systemic and pulmonary circulation.



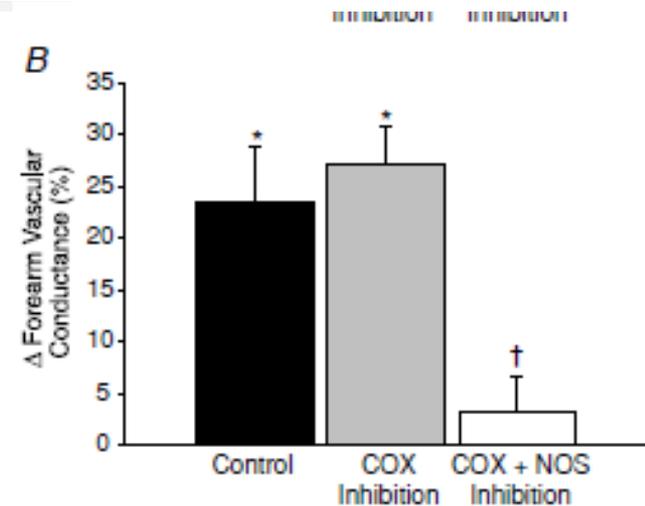
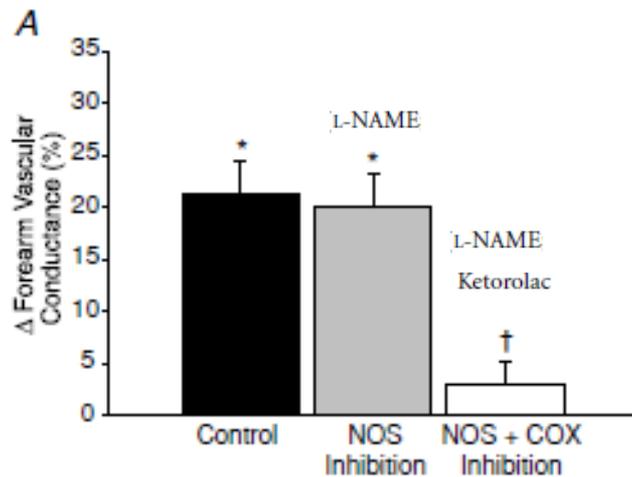
Bärtsch P , Gibbs J S R *Circulation* 2007;116:2191-2202

Combined inhibition of nitric oxide and vasodilating prostaglandins abolishes forearm vasodilatation to systemic hypoxia in healthy humans

Rachel R. Markwald¹, Brett S. Kirby¹, Anne R. Crecelius¹, Rick E. Carlson¹, Wyatt F. Voyles² and Frank A. Dinunno¹

¹Human Cardiovascular Physiology Laboratory, Department of Health and Exercise Science, Vascular Physiology Research Group, Colorado State University, Fort Collins, CO 80523-1582, USA

²Medical Center of the Rockies Foundation, Poudre Valley Health System, Loveland, CO 80538, USA



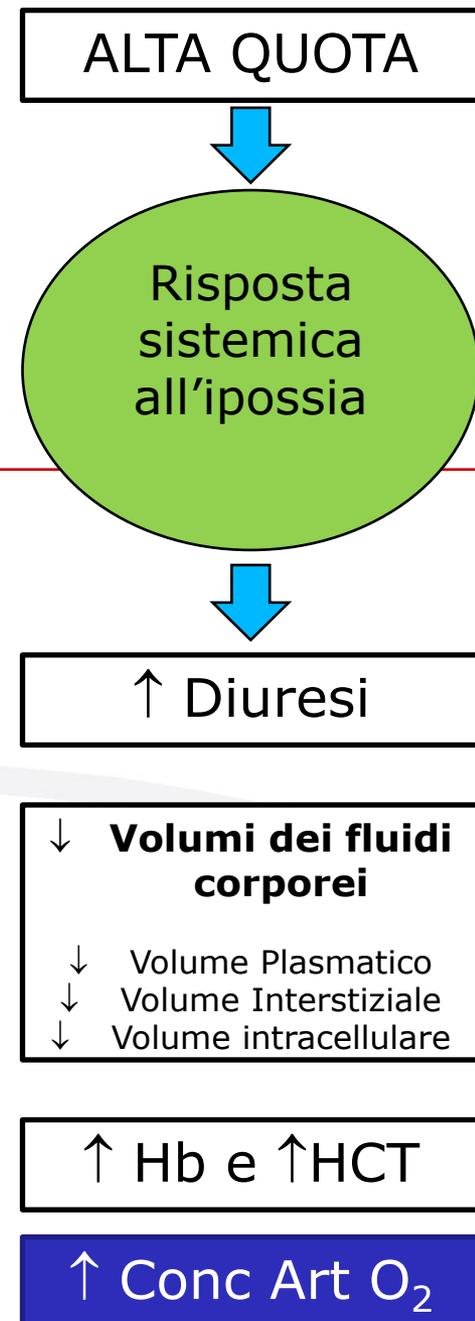
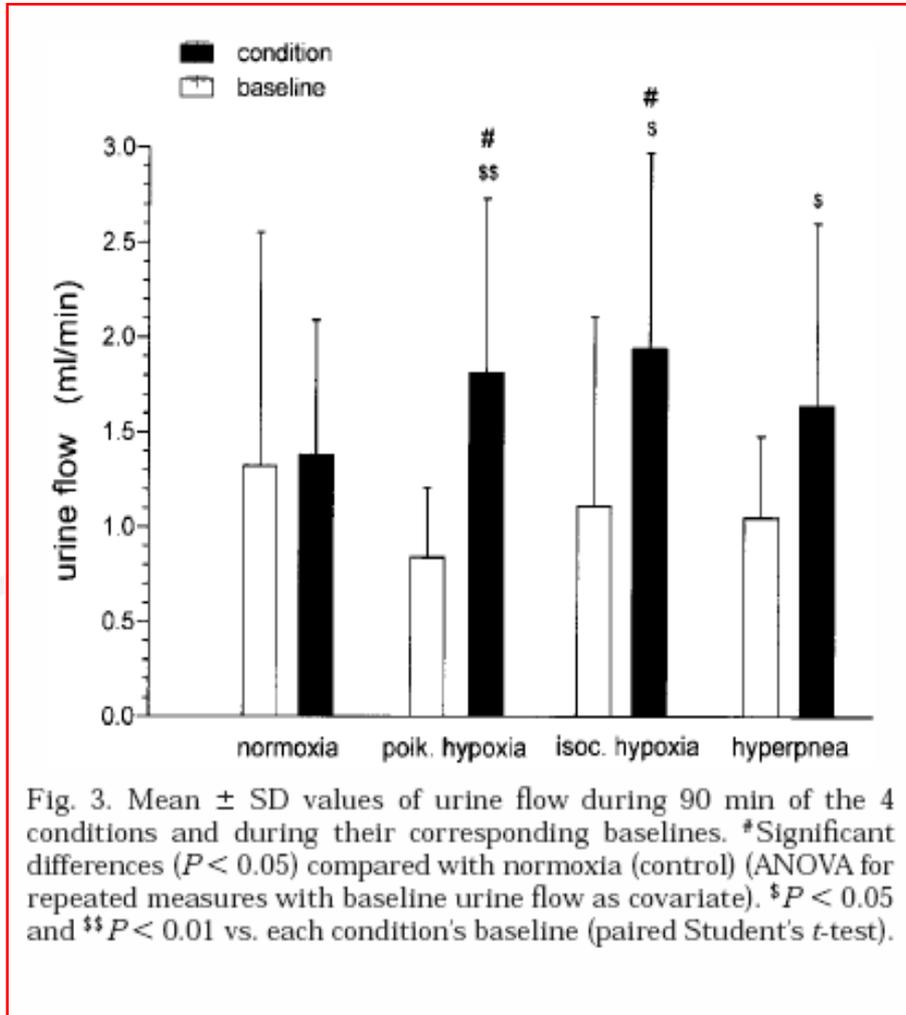
J Physiol 589.8 (2011) pp 1979–1990

L'inibizione combinata della produzione di prostaglandine (ketorolac) o dell'ossido nitrico (L-NAME) impedisce la vasodilatazione periferica

Nell'IMA si raccomanda di non utilizzare altri FANS se non l'aspirina ad un dosaggio compreso tra 160-325mg per il rischio di ischemia conseguente all'inibizione completa delle COX 1 e 2 (Gislason GH, *Circulation* 2006)

Il Compenso Subacuto

Diuresi Ipossica



Hidebrandt, JAP 2000

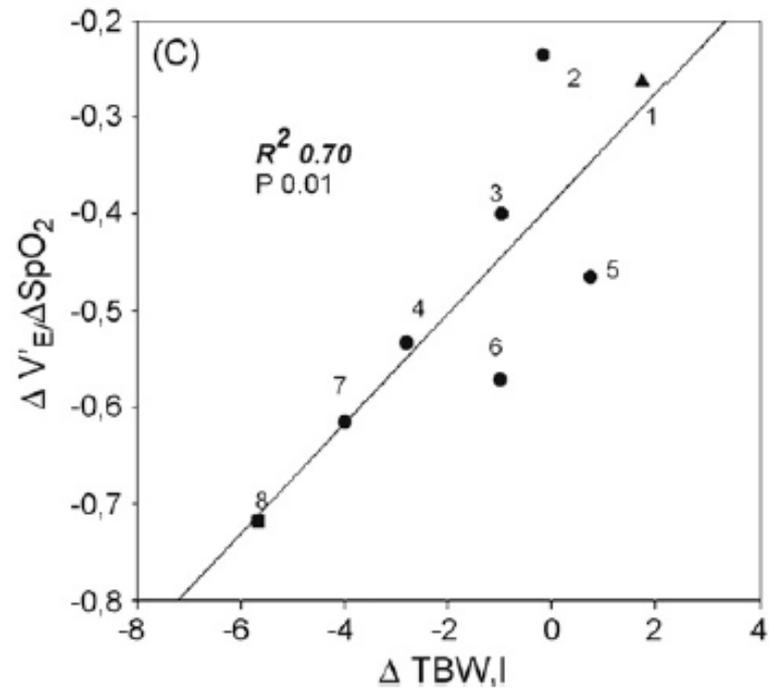
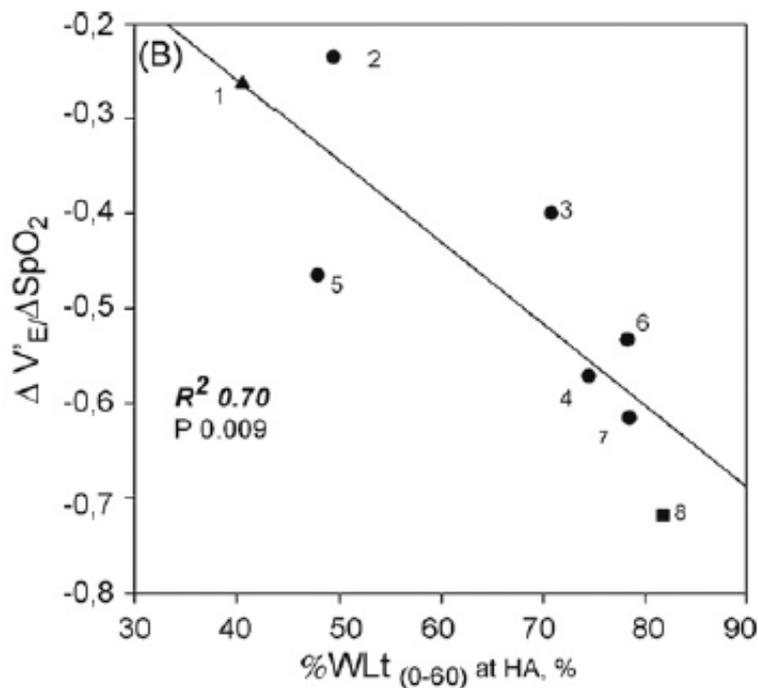
Relationship between individual ventilatory response and acute renal water excretion at high altitude

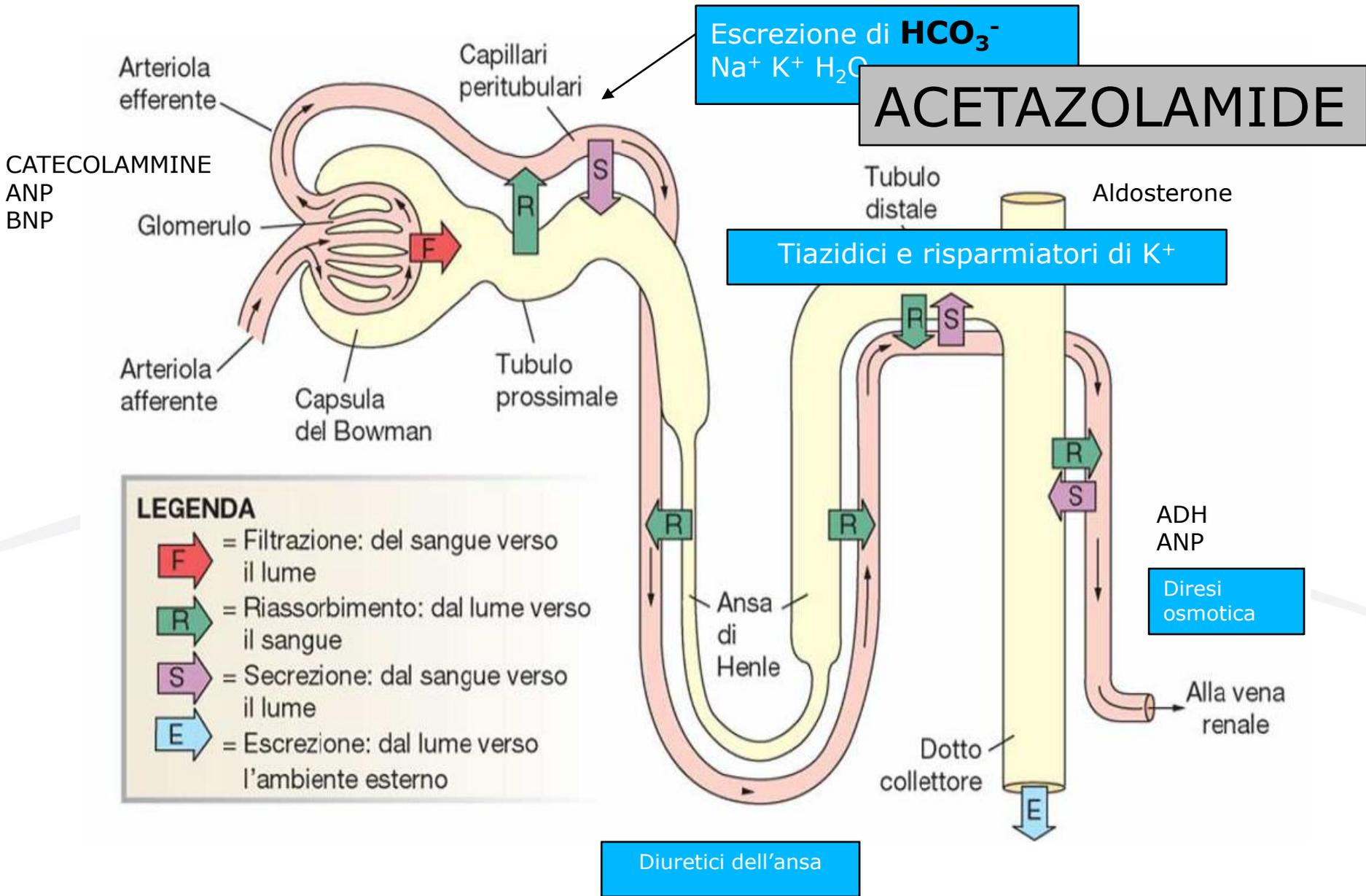
Gabriele Valli^{a,*}, Daniela Bonardi^b, Federica Campigotto^c, Valter Fasano^b,
Alessandra Gennari^c, Luca Pomidori^c, Annalisa Cogo^c, Paolo Palange^a

^a Dipartimento di Medicina Clinica, Università 'La Sapienza', v.le Università 37, 00185 Rome, Italy

^b Istituto di Malattie Respiratorie Policlinico IRCCS, Università di Milano, Italy

^c Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Malattie Respiratorie, Università di Ferrara, Italy





VIEWPOINT

Acetazolamide: a second wind for a respiratory stimulant in the intensive care unit?

Nicholas Heming^{*1}, Saïk Urien² and Christophe Faisy¹

European Review for Medical and Pharmacological Sciences

2016; 20: 37-43

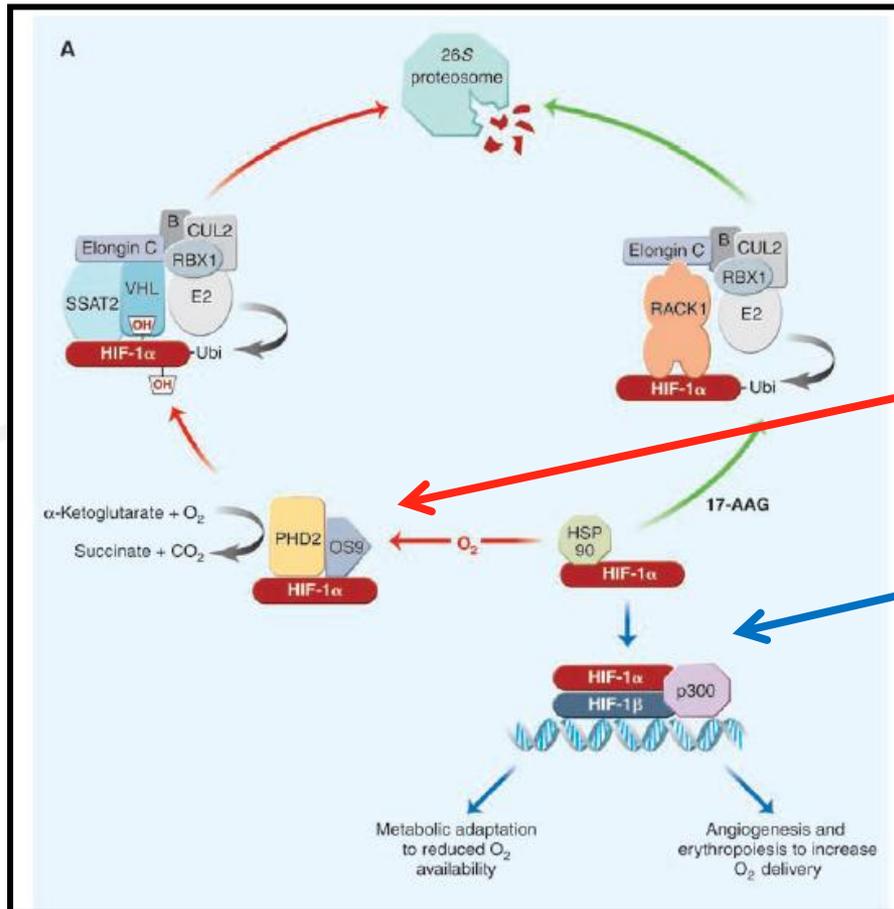
Effect of acetazolamide on post-NIV metabolic alkalosis in acute exacerbated COPD patients

V. FONTANA¹, S. SANTINELLI¹, M. INTERNULLO¹, P. MARINELLI¹,
L. SARDO¹, G. ALESSANDRINI¹, L. BORGOGNONI¹, A.M. FERRAZZA¹,
M. BONINI¹, P. PALANGE¹

¹Department of Public Health and Infectious Diseases, "Sapienza" University of Rome, Rome, Italy

Il Compenso Cronico

L'attivazione del Segnale Cellulare



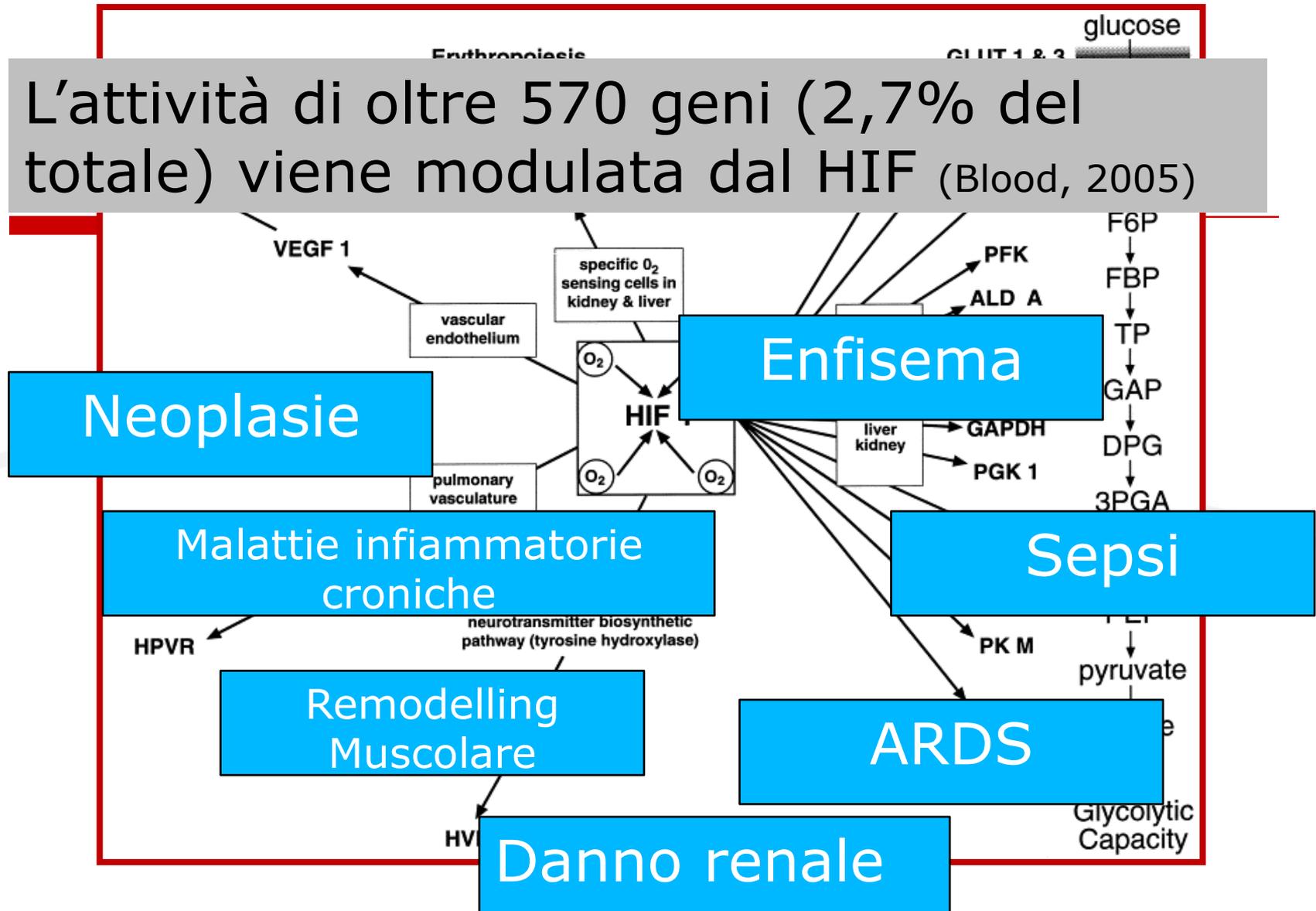
La subunità HIF-1 α viene inattivata ed immediatamente degradata ($t_{1/2} < 1$ msec) dalla presenza di O_2

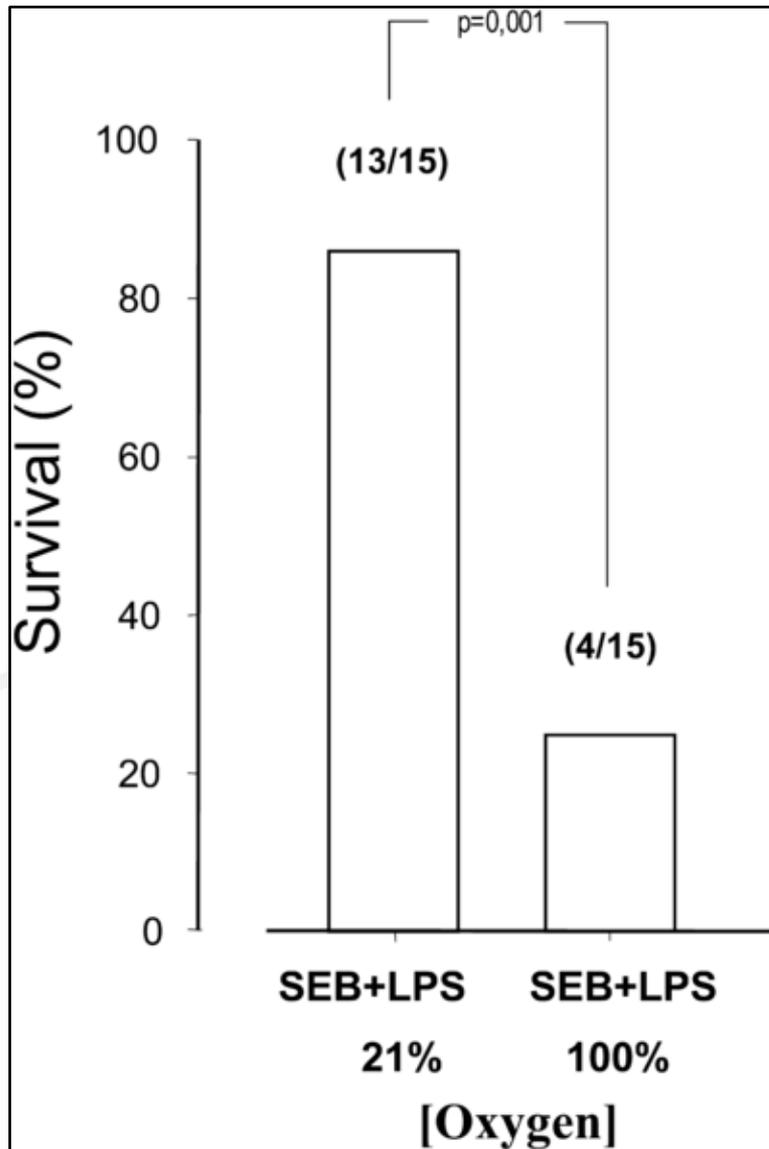
In condizioni di ipossia HIF-1 α e HIF-1 β vengono coniate e fungono da fattori di attivazione di una serie di proteine coinvolte nella respirazione cellulare e nella adattamento fisiologico all'ipossia

Wang GL and Semenza GL, 1993

Meccanismi di risposta all'ipossia cellulare in cui appare coinvolto l'HIF

L'attività di oltre 570 geni (2,7% del totale) viene modulata dal HIF (Blood, 2005)





Oxygenation Inhibits the Physiological Tissue-Protecting Mechanism and Thereby Exacerbates Acute Inflammatory Lung Injury

Manfred Thiel, Alexander Chouker, Akio Ohta, Edward Jackson, Charles Caldwell, Patrick Smith, Dmitry Lukashev, Iris Bittmann, Michail V Sitkovsky

Published: May 3, 2005

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.0030174>

Ad un gruppo di ratti veniva fatta inalare una miscela di tossine da Gram⁺ e Gram⁻ per simulare un'infezione polimicrobica.

I topi trattati con FiO₂ 100% avevano una sopravvivenza del 25% a fronte di una sopravvivenza del 80% degli altri per la mancata attivazione dei meccanismi di compenso dell'ipossia (JAP, 2015)

L'ossigeno e l'evoluzione della vita

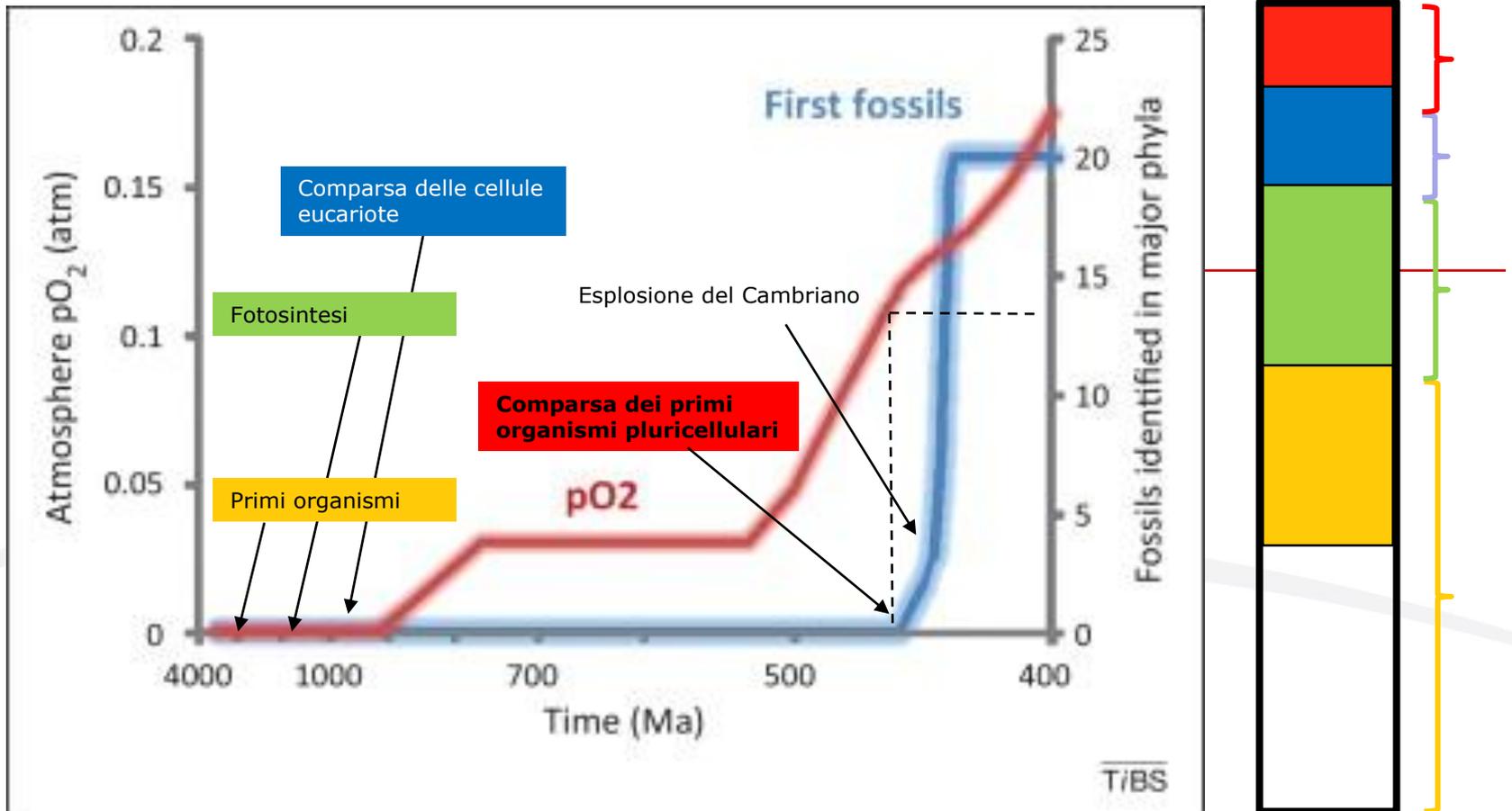


Figure 1. Cambrian radiation and atmospheric oxygen content. The red curve shows atmospheric oxygen pressure. The blue curve indicates the cumulative first appearance of fossil records.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE



SISTEMA SANITARIO REGIONALE



AZIENDA OSPEDALIERA
SAN GIOVANNI ADDOLORATA



UOC PRONTO SOCCORSO
E BREVE OSSERVAZIONE

Dr. Gabriele Valli - gabvalli@yahoo.it