

## L'iperossia limita la somministrazione di ossigeno nel paziente critico

L'ossigenoterapia è un caposaldo nel trattamento del paziente critico, in emergenza e nel setting perioperatorio. È inoltre un'indispensabile terapia per patologie croniche in degenza e al domicilio. Dalle linee guida della British Thoracic Society sull'utilizzo di ossigeno in emergenza, si evince che in UK il 34% dei trasporti in ambulanza prevede la somministrazione di ossigeno e fra i pazienti ospedalizzati il 18% riceve ossigeno durante il ricovero, per correggere l'ipossemia, prevenirla o alleviare la dispnea. Tuttavia solo la correzione dell'ipossiemia è attualmente evidence based. Le stesse linee guida raccomandano un target di SpO<sub>2</sub> di 94-98% nel paziente acutamente ipossiémico e di 88-92% nel paziente a rischio di insufficienza respiratoria ipercapnica.

L'ossigenoterapia è quindi un intervento salvavita necessario e da intraprendere tempestivamente nel paziente acutamente ipossiémico. In risposta all'ipossia si ha aumento della frequenza respiratoria con dispnea, attivazione del sistema nervoso simpatico con tachicardia, deviazione del flusso ematico verso gli organi nobili. Il sistema nervoso centrale è il più intollerante a condizioni di ipossia con alterazione dello stato di coscienza che progredisce fino alla morte per PaO<sub>2</sub> minori di 30-40 mmHg. A livello cellulare l'alterazione chiave è rappresentata dall'arresto del metabolismo aerobio con shift al metabolismo anaerobio, esaurimento delle riserve energetiche intracellulari, dissipazione dei gradienti transmembrana con aumento delle concentrazioni intracellulari di Na<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup> e H<sup>+</sup> che esita nella morte cellulare; ne risulta acidosi metabolica causa di disfunzione d'organo multipla.

I due indici di ossigenazione principalmente utilizzati sono PaO<sub>2</sub> ed SpO<sub>2</sub> la cui relazione è ben descritta dalla curva di dissociazione dell'emoglobina. Tale curva raggiunge il plateau per valori di SpO<sub>2</sub> >90% oltre i quali l'aumento di PaO<sub>2</sub> determina un aumento solo marginale di contenuto arterioso di ossigeno (CaO<sub>2</sub>). Superati questi valori però l'aumento di PaO<sub>2</sub> può determinare vasocostrizione e riduzione della gittata cardiaca con ulteriore peggioramento del trasporto di ossigeno (DO<sub>2</sub>), atelettasie e infiammazione delle vie aeree, alterazioni della immunità innata e altri effetti avversi. D'altro canto la mancanza di una definizione di iperossia universalmente accettata, unita a una scarsa percezione degli effetti negativi ad essa correlati, espone frequentemente il paziente a concentrazioni sopra-fisiologiche di ossigeno e ai connessi effetti collaterali. Complice di questo atteggiamento sono anche i possibili effetti terapeutici dell'iperossia, ampiamente indagati in passato, quali la riduzione delle infezioni del sito chirurgico e l'aumento della finestra temporale (buy time) utile per effettuare trombolisi in caso di stroke.

Negli ultimi anni numerosi studi si sono concentrati invece sull'importanza della normossia e su gli effetti deleteri dell'iperossia, mediati principalmente da una aumentata produzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS). Il recente oxygen-ICU RCT, confrontando un gruppo di pazienti trattati con ossigenoterapia liberale con uno trattato con ossigenoterapia conservativa, ha riscontrato una riduzione di mortalità nel braccio conservativo. Ci si avvicina dunque al concetto di ossigenoterapia conservativa, ovvero la somministrazione di ossigeno cercando di mantenere PaO<sub>2</sub> e SpO<sub>2</sub> il più possibile prossime ai valori fisiologici con lo scopo di trattare l'ipossiémia e di salvaguardare il paziente dagli effetti negativi legati all'iperossia. Essendo un argomento relativamente nuovo alla

scienza moderna sono indubbiamente necessari ulteriori studi per chiarire quali siano i meccanismi legati all'iperossia e i target ottimali da raggiungere. È inoltre auspicabile evidenziare subset di pazienti che possano giovare di un approccio più conservativo o liberale nei confronti della ossiemia per la futura applicazione in clinica e l'elaborazione di nuove direttive volte al miglior trattamento possibile.

Fonti:

O'Driscoll BR, Howard LS, Davison AG; British Thoracic Society. Emergency oxygen use in adult patients: concise guidance. Clin Med (Lond)

Brueckl C, Kaestle S, Kerem A, et al. Hyperoxia-induced reactive oxygen species formation in pulmonary capillary endothelial cells in situ. Am J Respir Cell Mol Biol. 2006

Meyhoff CS, Wetterslev J, Jorgensen LN, et al; PROXI Trial Group. Effect of high perioperative oxygen fraction on surgical site infection and pulmonary complications after abdominal surgery: the PROXI randomized clinical trial. JAMA. 2009

Singhal AB, Benner T, Roccatagliata L, et al. A pilot study of normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke. Stroke. 2005

de Jonge E, Peelen L, Keijzers PJ, et al. Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. Crit Care. 2008

O'Reilly PJ, Hickman-Davis JM, Davis IC, Matalon S. Hyperoxia impairs antibacterial function of macrophages through effects on actin. Am J Respir Cell Mol Biol. 2003

Collins J-A, Rudenski A, Gibson J, et al. Relating oxygen partial pressure, saturation and content: the haemoglobin– oxygen dissociation curve. Breathe 2015

Damiani E, Adrario E, Girardis M, et al. Arterial hyperoxia and mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2014

Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton. Goodman & Gilman's, Manual of pharmacology and therapeutics, 2nd edition