

Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica
Università degli studi di Palermo
Dottorato in Pneumologia Sperimentale e Clinica

**“Alcalosi metabolica post-ipercapnica in pazienti affetti
da riacutizzazione di BPCO sottoposti a ventilazione
non invasiva: il ruolo dell’Acetazolamide”**

Tutor:

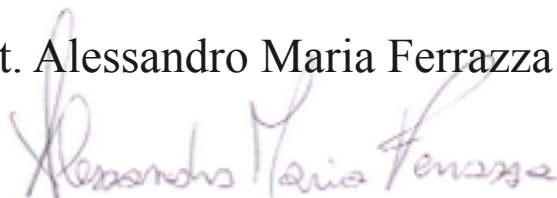
Prof. Paolo Palange



UCC Medicina Interna / 18002R
Prof. Paolo Palange

Dottorando:

Dott. Alessandro Maria Ferrazza



Anno Accademico 2012/2013 (XXIV Ciclo)

INDICE

INDICE	2
INTRODUZIONE	4
1. BPCO riacutizzata e ventilazione non invasiva	5
2. Alcalosi metabolica	8
4. Acetazolamide e BPCO	9
5. Scopo della tesi	12
MATERIALI E METODI	13
1. Protocollo e pazienti	13
2. Procedure dello studio	14
<i>Ventilazione non invasiva (NIV)</i>	14
<i>Campionamento dei gas nel sangue arterioso</i>	15
<i>Analisi delle urine</i>	15
<i>Analisi statistica</i>	15
RISULTATI	17
<i>Analisi gruppo ACET</i>	18
<i>Analisi gruppo ACET vs controlli</i>	19
DISCUSSIONE	21
<i>Limitazioni</i>	23

CONCLUSIONI

25

BIBLIOGRAFIA

27

INTRODUZIONE

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una delle principali cause di morbilità e mortalità a livello mondiale. La prevalenza è di circa il 10.1% nei soggetti con più di 40 anni¹, è attualmente la quarta causa di morte nel mondo e si prevede che nel 2020 diventerà la terza².

La BPCO è una malattia prevenibile e trattabile, causata prevalentemente dal fumo di sigaretta e caratterizzata da una persistente ostruzione bronchiale, di solito evolutiva, che si associa ad aumentata risposta infiammatoria cronica delle vie aeree e del polmone a particelle nocive o gas³. Le riacutizzazioni e la presenza di comorbilità contribuiscono alla gravità complessiva nei singoli pazienti.

Sono stati identificati una serie di indicatori prognostici negativi per la BPCO. Oltre al volume espiratorio forzato in un secondo (FEV₁), altri fattori predittivi di declino accelerato della funzionalità polmonare, di ridotta tolleranza allo sforzo e di mortalità comprendono: basso indice di massa corporea (BMI \leq 21)⁴, riduzione del consumo di ossigeno al picco dell'esercizio (V'O_{2peak}) misurato con test da sforzo cardiopolmonare⁵, evidenza di grave enfisema alla Tomografia computerizzata del torace e presenza di elevati di proteina C reattiva (> 3 mg / L).

Le riacutizzazioni infettive sono un evento relativamente frequente nella storia naturale della BPCO e contribuiscono anch'esse al progressivo declino della funzione respiratoria. Si caratterizzano per un aumento della tosse e dell'espettorato che assume caratteristiche purulente. Negli stadi avanzati della malattia le riacutizzazioni determinano anche un peggioramento della meccanica ventilatoria con ipoventilazione ed ipercapnia. E' stato dimostrato che circa il 24% dei pazienti che hanno sviluppato ipercapnia durante la riacutizzazione di BPCO, successivamente va incontro ad ipercapnia cronica⁶. Inoltre, molti pazienti che vanno incontro ad insufficienza respiratoria ipercapnica richiedono nel tempo una ossigenoterapia a lungo termine. Tale trattamento, da un lato migliora la sopravvivenza⁷, dall'altro in alcuni pazienti potrebbe aggravare la ritenzione di anidride carbonica (CO₂).

Il trattamento della BPCO è volto quindi oltre che ad alleviare l'impatto dei sintomi a ridurre le riacutizzazioni. Il trattamento medico standard del paziente con BPCO

riacutizzata include la somministrazione di ossigeno (O₂) se necessario e l'utilizzo di broncodilatatori, steroidi ed antibiotici se necessario.

1. BPCO riacutizzata e ventilazione non invasiva

In letteratura sono presenti numerose evidenze che indicano che la ventilazione non invasiva (NIV) determina notevoli miglioramenti clinici in pazienti con riacutizzazione di BPCO complicata da acidosi respiratoria ipercapnica^{9,10}.

Una meta-analisi (14 studi randomizzati, 758 pazienti) che ha confrontato la sola terapia medica standard con la NIV + terapia standard, in pazienti con riacutizzazione di BPCO complicata da ipercapnia (pressione parziale arteriosa di CO₂ - PaCO₂ > 45 mmHg) ha evidenziato come nei pazienti in cui veniva effettuata la terapia combinata rispetto a quelli con sola terapia standard vi era una minore mortalità (11% vs 21%), minor tasso di intubazione (16% vs 33%) e minor fallimento del trattamento (20% vs 42%). La degenza media e le complicanze legate al trattamento sono risultate inoltre ridotte nei pazienti trattati con NIV¹⁰.

La NIV sembrerebbe avere, in questi pazienti, vantaggi anche rispetto alla ventilazione meccanica invasiva che fino a qualche anno fa era l'unica modalità di ventilazione. E' stato infatti osservato che i pazienti con riacutizzazioni di BPCO trattati con NIV, rispetto alla ventilazione meccanica invasiva, andavano incontro ad un minor numero di ricoveri ospedalieri nel corso dell'anno successivo, anche se i tassi di sopravvivenza risultavano simili¹¹. La NIV inoltre, rispetto alla ventilazione meccanica permette di evitare l'intubazione tracheale, con la conseguente riduzione della mortalità e morbilità associate a complicanze infettive quali la polmonite.

La possibilità di effettuare dei cicli di trattamento con NIV alternati a pause, offre inoltre al paziente la possibilità di alimentarsi per via orale, comunicare e consente uno svezzamento più graduale.

In considerazione della evidenza di efficacia clinica e dei vantaggi rispetto alla ventilazione meccanica si è assistito negli ultimi anni ad un'ampia diffusione di tale metodica.

Le linee guida della British Thoracic Society¹¹ consigliano di prendere in considerazione per il trattamento tramite NIV, pazienti con BPCO riacutizzata in cui l'acidosi respiratoria ($\text{pH} < 7.35$) persiste nonostante una terapia medica massimale associata ad ossigenoterapia controllata (Raccomandazione di grado A). La **tabella 1** e la **tabella 2** mostrano le attuali indicazioni e controindicazioni alla NIV.

Tabella 1. Indicazioni alla NIV

BPCO riacutizzata con acidosi respiratoria ($\text{pH} < 7.35$, $\text{H}^+ > 45$ nmol/l) che persiste nonostante terapia medica massimale durante ossigenoterapia controllata.	Raccomandazione di grado A
Ventilazione con pressione positiva continua nelle vie aeree (CPAP) è utile nei pazienti con edema polmonare cardiogenico che rimangono ipossici nonostante terapia medica massimale. La NIV è da riservare ai pazienti in cui la CPAP si è dimostrata inefficace.	Raccomandazione di grado B
La NIV è indicata nell'insufficienza respiratoria ipercapnica acuta o cronica causata da patologie della gabbia toracica e malattie neuromuscolari.	Raccomandazione di grado C
Sia CPAP che NIV sono utili nei pazienti con OSAS. La NIV con bilevel pressure support dovrebbe essere utilizzata se è presente acidosi respiratoria.	Raccomandazione di grado C
La CPAP dovrebbe essere utilizzata nei pazienti con trauma toracico che rimangono ipossiemicici nonostante adeguata anestesia regionale e alti flussi di ossigeno. <i>La NIV non dovrebbe essere utilizzata di routine nel trauma toracico. [D]</i>	Raccomandazione di grado C
La CPAP migliora l'ossigenazione nei pazienti con polmonite estesa che rimangono ipossiemicici nonostante terapia medica massimale. La NIV può essere utilizzata come alternativa all'intubazione orotracheale se compare ipercapnia. <i>In questo contesto, i pazienti che possono essere candidati all'intubazione dovrebbero essere trattati con NIV solo in ICU. [D]</i>	Raccomandazione di grado C
La NIV può essere presa in considerazione nei pazienti con acidosi respiratoria ($\text{pH} < 7.35$, $\text{H}^+ > 45$ nmol/l) causata da bronchiectasie, ma l'eccesso di secrezioni può limitarne l'efficacia per cui non va eseguita di routine.	Raccomandazione di grado C
La NIV è stata utilizzata in altre condizioni (ARDS, insufficienza respiratoria post-operatoria e post-trapianto) con una riduzione della mortalità in ICU e della necessità di intubazione. In questo contesto, i pazienti candidati per l'intubazione se la NIV fallisce, vanno trattati in ICU.	Raccomandazione di grado D
La NIV può essere utilizzata nello svezzamento dalla ventilazione meccanica invasiva quando falliscono le strategie convenzionali di svezzamento.	Raccomandazione di grado B

Tabella 2. Controindicazioni alla NIV

<p>La NIV non dovrebbe essere utilizzata dopo recente chirurgia facciale o delle alte vie aeree, in presenza di trauma o ustione al volto, ostruzione fissa al flusso delle alte vie aeree o vomito.</p>	<p>Raccomandazione di grado D</p>
<p>Recente chirurgia delle alte vie digestive, incapacità di proteggere le vie aeree, abbondanti secrezioni respiratorie, ipossiemia potenzialmente fatale, gravi comorbilità, confusione/agitazione, ostruzione intestinale. La NIV può essere utilizzata in presenza di queste controindicazioni se è già stato pianificato l'eventuale ricorso alla intubazione o nel caso in cui l'intubazione non è eseguibile.</p>	<p>Raccomandazione di grado C</p>
<p>Sebbene la NIV sia stata utilizzata in presenza di pneumotorace, in molti pazienti dovrebbe essere inserito un tubo di drenaggio prima di iniziare la NIV.</p>	<p>Raccomandazione di grado C</p>

2. Alcalosi metabolica

L'alcalosi metabolica è un disturbo frequente nel paziente ospedalizzato ed è spesso accompagnata da una elevata mortalità e morbilità.

Uno studio epidemiologico mostra come sia il più comune disturbo dell'equilibrio acido-base incontrato in ambito ospedaliero, rappresentando il 51% delle alterazioni dell'equilibrio acido-base; nel 70% dei casi si presentava come un disturbo puro, nel 18% associato ad acidosi respiratoria e nel 12% ad alcalosi respiratoria¹².

Gli effetti avversi dell'alcalosi metabolica possono essere difficili da riconoscere e possono portare gravi conseguenze per il paziente. L'alcalosi metabolica può infatti determinare una inibizione del drive respiratorio ed ipoventilazione alveolare con conseguente ipossiemia arteriosa ed ipercapnia. Inoltre l'alcalosi metabolica sposta la curva di dissociazione dell'emoglobina a sinistra, aumentando l'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno e quindi limitando il rilascio a livello tissutale. Può infine deprimere la gittata cardiaca ed è associata ad alterazioni elettrolitiche pericolose quali ipopotassiemia ed ipofosfatemia¹³.

Durante la NIV è possibile lo sviluppo di un quadro di alcalosi metabolica pura o mista ed è stato osservato come tale evenienza possa limitare gli effetti terapeutici del trattamento. L'alcalosi metabolica presente in questi pazienti è da mettere in relazione prevalentemente all'utilizzo di diuretici o alla correzione troppo rapida dell'ipercapnia (alcalosi metabolica post-ipercapnica).

L'acidosi respiratoria subacuta che si instaura in pazienti affetti da BPCO durante una riacutizzazione è responsabile di un aumentato riassorbimento renale di ioni bicarbonato (HCO_3^-) che compensa l'acidosi portando il pH verso valori nei limiti della norma. In caso di una brusca riduzione della pressione parziale arteriosa di CO_2 (PaCO_2) per effetto di un intervento terapeutico quale la ventilazione (meccanica o non invasiva), l' HCO_3^- non viene eliminato con la stessa velocità soprattutto in presenza di altre alterazioni idroelettrolitiche associate (ipokaliemia e ipovolemia) o in caso di utilizzo di diuretici dell'ansa e l'eccesso di HCO_3^- determina una alcalosi metabolica che per il meccanismo patogenetico viene definita post-ipercapnica. La rapida caduta della PaCO_2 inoltre aumenta acutamente il pH intracellulare ed è

responsabile di alcalosi intracellulare che, a livello cerebrale, può causare contrazioni muscolari involontarie, agitazione e, occasionalmente, convulsioni generalizzate e decesso¹³.

La correzione dell'alcalosi metabolica da qualsiasi causa in pazienti affetti da BPCO riacutizzata ed insufficienza respiratoria, migliora sia il quadro clinico che i parametri emogasanalitici¹⁴.

4. Acetazolamide e BPCO

L'acetazolamide (ACET) è un diuretico che agisce come inibitore dell'anidrasi carbonica (AC). L'AC gioca un ruolo fondamentale nel riassorbimento dell' HCO_3^- e nella secrezione degli acidi.

Nel tubulo prossimale uno scambiatore $\text{Na}^+\text{-H}^+$ localizzato nella membrana luminale trasporta H^+ nel lume tubulare in cambio di Na^+ che entra nella cellula. I protoni eliminati nel lume, reagiscono con il HCO_3^- formando acido carbonico (H_2CO_3) che viene deidratato in H_2O e CO_2 ; Quest'ultima passa rapidamente per diffusione la membrana basale rientrando nella cellula. Normalmente la creazione di H_2CO_3 richiede tempo ma l'AC accelera notevolmente la velocità di questa reazione. La CO_2 nella cellula epiteliale reagisce nuovamente con l' H_2O per formare H_2CO_3 grazie all'azione dell'AC citoplasmatica. Dopo la dissociazione dell' H_2CO_3 , nuovi ioni H^+ sono disponibili per lo scambiatore $\text{Na}^+\text{-H}^+$ mentre il HCO_3^- viene trasportato nello spazio interstiziale attraverso la membrana basolaterale con uno specifico trasportatore $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$. Il risultato netto di tutto questo processo è il riassorbimento di HCO_3^- . Gli inibitori dell'AC inibiscono l'azione dell'AC sia a livello intratubulare che citoplasmatico riducendo notevolmente il riassorbimento di bicarbonato a livello del tubulo prossimale e riducendo la quota ematica di HCO_3^- (**Figura 1**).

Sono stati identificati almeno 10 diversi isoenzimi dell'AC. Queste isoforme sono caratterizzate da differente distribuzione nei tessuti, diversa localizzazione all'interno della cellula e diversa suscettibilità agli inibitori¹⁷.

L'ACET è attualmente impiegata nella terapia del Mal di montagna ed è stata utilizzata anche in altre condizioni patologiche quali la sindrome delle apnee

ostruttive nel sonno (OSAS)¹⁵ ed il respiro periodico di Cheyne-Stokes nello scompenso cardiaco. E' stata utilizzata in pazienti con BPCO riacutizzata e insufficienza respiratoria ipercapnica allo scopo di risolvere l'alcalosi metabolica e migliorare il quadro respiratorio¹⁶.

La lieve acidosi metabolica che si instaura per la perdita di HCO_3^- costituisce un stimolo alla ventilazione attraverso l'attivazione di chemocettori centrali e periferici¹⁸. Stimoli aggiuntivi alla ventilazione provengono dall'inibizione dell'isoenzima endoteliale dell'AC e di quello eritrocitario e tissutale che portano ad una ritenzione di CO_2 e una riduzione del pH a livello cerebrale¹⁹. È stato infatti dimostrato che l'inibizione dell'isoenzima dell'AC IV, localizzato sulla superficie luminale dell'endotelio di gran parte del letto vascolare determina una ritenzione locale di CO_2 dell'ordine di 1–2 mmHg. Sebbene di lieve entità, tali modificazioni hanno un effetto significativo a livello cerebrale, dove la sensibilità alle variazioni della concentrazione di CO_2 è alta, e si traducono in un ulteriore stimolo alla ventilazione.

Alcuni studi suggeriscono che l'inibizione diretta dell'AC delle cellule dei chemocettori centrali e periferici porta ad inibizione della ventilazione per ridotta risposta a modificazioni della pressione arteriosa parziale di O_2 (PaO_2) e di CO_2 (PaCO_2); tale effetto comunque non è tale da controbilanciare la somma dei fattori che favoriscono la ventilazione.

Ai dosaggi comunemente impiegati (250–500 mg/die), è stato dimostrato che ACET determina aumento della saturazione arteriosa di O_2 (SaO_2) di circa il 3-6%¹⁹. È stato dimostrato inoltre che quando somministrata ad individui sani, la ventilazione aumenta del 10–20% sia a riposo che durante esercizio¹⁹.

ACET è stata utilizzata nel cuore polmonare cronico dove ha dimostrato di migliorare la funzione cardiaca e lo scambio dei gas attraverso la stimolazione della diuresi.

Recentemente, alla luce di tali effetti e della capacità di contrastare gli effetti negativi sulla ventilazione dell'alcalosi metabolica, è stata anche impiegata nei pazienti con insufficienza respiratoria e BPCO riacutizzata, al fine di ridurre i tempi di svezzamento dalla ventilazione meccanica invasiva²⁰.

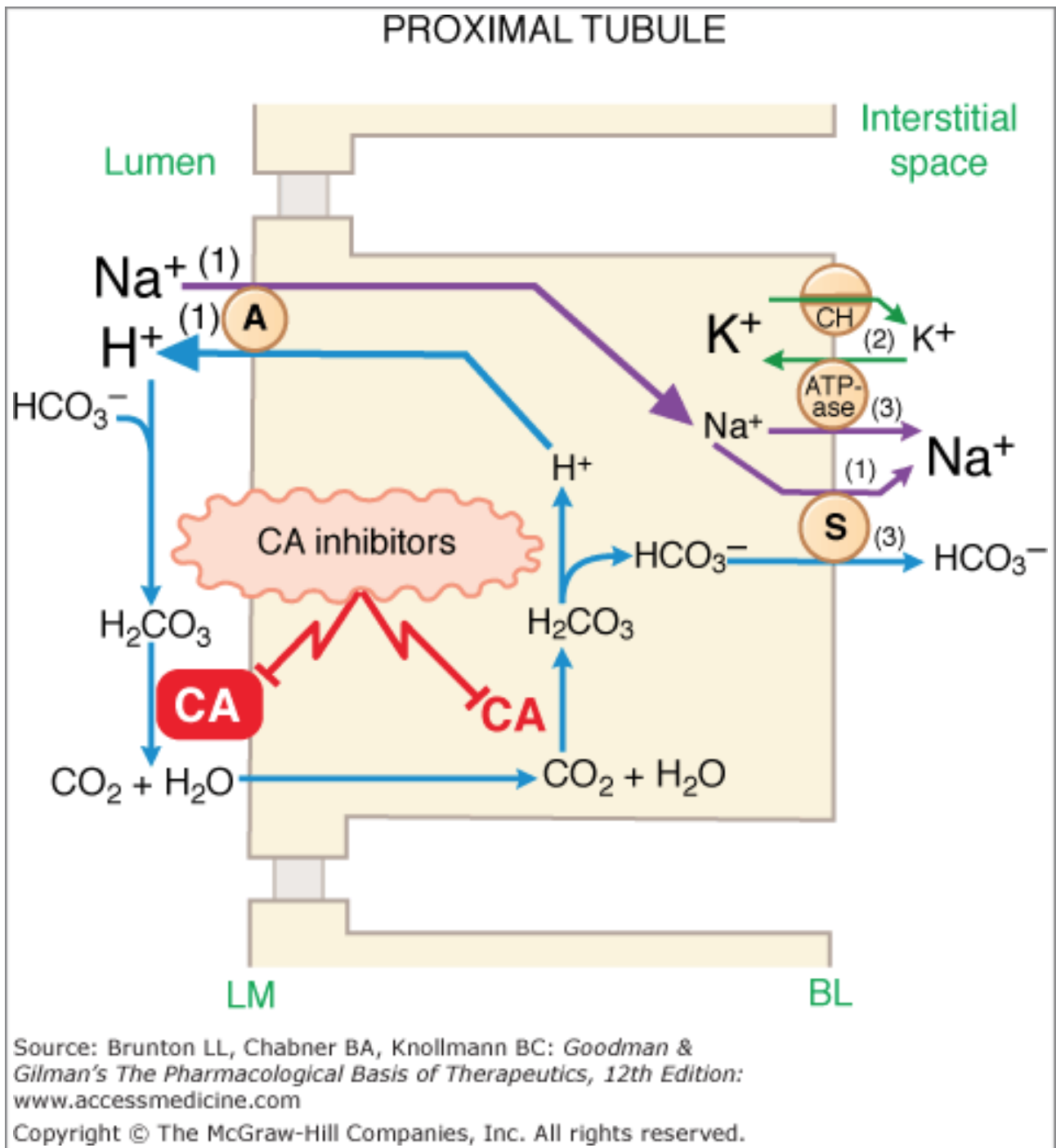


Figura 1 - Effetti degli inibitori dell'anidrasi carbonica sulle cellule tubolari renali.
 Vedi testo.

5. Scopo della tesi

Lo scopo della tesi è quello di valutare gli effetti dell'ACET sull'equilibrio acido-base e sullo scambio dei gas in pazienti con insufficienza respiratoria ipercapnica e BPCO riacutizzata trattati con NIV che sviluppano alcalosi metabolica post-ipercapnica dopo l'inizio del trattamento ventilatorio. In particolare i principali outcome sono stati la riduzione del pH, la parallela riduzione della PaCO₂ e dell'HCO₃⁻ e la durata della assistenza ventilatoria.

La principale ipotesi alla base dello studio è che il trattamento con ACET in questi pazienti migliori la sensibilità del drive respiratorio e la risposta al ventilatore soprattutto durante i primi giorni di ventilazione per mezzo della rimozione dell'eccesso di HCO₃⁻ responsabile di alcalosi metabolica post-ipercapnica con conseguente normalizzazione del pH.

MATERIALI E METODI

1. Protocollo e pazienti

Questo è uno studio di tipo prospettico condotto presso il reparto di Medicina Interna I, del Policlinico Umberto I dell'Università di Roma "La Sapienza".

Durante un arco di tempo complessivo di 17 mesi sono stati presi in esame tutti i pazienti che venivano ricoverati nel nostro reparto per insufficienza respiratoria da varie cause (definita dalla presenza di una $\text{PaO}_2 \leq 60$ mmHg) e che hanno richiesto un trattamento con NIV. Ai pazienti veniva fornita un'assistenza ventilatoria con NIV quando era presente acidosi respiratoria ($\text{pH} < 7.35$) nonostante una terapia medica massimale (secondo raccomandazioni delle linee Guida BTS).

Da questo gruppo di pazienti sono stati selezionati quelli che presentavano un quadro di BPCO riacutizzata. Tali pazienti venivano arruolati nello studio se durante la NIV presentavano un quadro di alcalosi metabolica definita dalla presenza di un $\text{pH} \geq 7.40$ e di $\text{HCO}_3^- \geq 30$ mmol/L (**Figura 2**).

Tutti i pazienti soddisfavano i seguenti criteri di inclusione: età superiore a 18 anni, storia clinica di BPCO, diagnosi di riacutizzazione acuta, insufficienza respiratoria ipercapnica ($\text{PaCO}_2 \geq 45$ mmHg, $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg), comparsa di alcalosi metabolica in seguito all'inizio della terapia con NIV ($\text{pH} \geq 7.40$ e di $\text{HCO}_3^- \geq 30$ mmol/L).

I pazienti venivano esclusi se uno dei seguenti criteri di esclusione era presente: rilevante malattia respiratoria concomitante, insufficienza renale severa (velocità di filtrazione glomerulare < 20 ml/min), livello di potassio sierico < 3 Eq/L, allergia ad acetazolamide o sulfonamidi, recente somministrazione di bicarbonato, uso di sedativi, presenza di malattie neuromuscolari.

Un consenso informato scritto è stato ottenuto da tutti i pazienti. Lo studio è stato approvato dal comitato etico locale ed è stato condotto secondo la dichiarazione di Helsinki.

Durante lo studio, i pazienti arruolati venivano trattati in modo uniforme, attenendosi alle linee guida GOLD, con ossigenoterapia, broncodilatatori, cortisonici per via sistemica ed antibiotici e venivano sottoposti ad una stretta valutazione dello stato

emodinamico e del bilancio idrico in modo da assicurare, attraverso modificazioni dell'infusione di liquidi, un adeguato mantenimento del volume intravascolare.

In seguito all'arruolamento, ai pazienti veniva somministrato ACET 500mg (Diamox, Sanofi-Aventis, Parigi, Francia) per via orale una volta al giorno per due giorni consecutivi, da parte dei medici responsabili del paziente.

La somministrazione di ACET veniva interrotta prematuramente, nel caso in cui si assisteva ad una rapida risoluzione dell'alcalosi metabolica o all'instaurarsi di acidosi metabolica (pH arterioso ≤ 7.38), o se si verificava ipopotassiemia ($\text{K}^+ \leq 3.0$).

I seguenti parametri clinici e di laboratorio sono stati registrati al momento dell'arruolamento (giorno 0), a 24 (giorno 1) e a 48 ore (giorno 2): pH , PaO_2 , PaCO_2 , HCO_3^- , potassio, cloruri, lattati sierici e pH urinario (**Tabella 3**).

I pazienti arruolati con le modalità descritte costituivano il gruppo ACET che è stato messo a confronto con un gruppo di pazienti di controllo storico dalle caratteristiche cliniche e demografiche simili, non trattati con ACET. Il gruppo di controllo era infatti composto da pazienti ricoverati per insufficienza respiratoria ipercapnica associata a riacutizzazione di BPCO, trattati con NIV che avevano sviluppato alcalosi metabolica post-NIV.

Nel gruppo controllo gli stessi parametri clinici e di laboratorio erano stati raccolti ad intervalli di tempo corrispondenti.

2. Procedure dello studio

Ventilazione non invasiva (NIV)

I pazienti sono stati ventilati utilizzando un ventilatore (Vivo 50 Breas, Mölnlycke, Svezia), impostato in modalità di pressione di supporto (Pressure support ventilation - PSV) ed applicando valori di pressione positiva espiratoria (expiratory positive airway pressure - EPAP) di 4-8 cmH_2O e di pressione positiva inspiratoria (inspiratory positive airway pressure - IPAP) di 15-20 cmH_2O a seconda delle caratteristiche del paziente e delle condizioni cliniche.

Sono state utilizzate come interfacce, maschere di tipo full face ed oro-nasali di differenti misure al fine di minimizzare le perdite d'aria. Il trigger inspiratorio è stato

impostato alla massima sensibilità che consentiva una buona interazione tra ventilatore e paziente in assenza di fenomeni di auto-trigger. E' stata impostata una frequenza respiratoria di backup di 15 atti respiratori/minuto. Il ciclaggio è stato regolato impostando il trigger espiratorio tra il 40% ed il 50% del picco inspiratorio, al fine di prolungare il tempo espiratorio, ridurre l'iperinflazione dinamica ed il lavoro respiratorio. Il tipo di circuito utilizzato era di tipo monotubo con sistema di dispersione anti-rebreathing.

In caso di riscontro di $SpO_2 < 90\%$ in corso di ventilazione venivano somministrati supplementi di O_2 erogandolo prossimalmente al circuito del ventilatore o direttamente nella maschera. Il flusso di O_2 è stato pertanto regolato al fine di mantenere una $SpO_2 \geq 90\%$.

Campionamento dei gas nel sangue arterioso

Il sangue arterioso per la misurazione dei gas e del pH è stato prelevato dalla arteria radiale attraverso puntura percutanea ed analizzato tramite emogasanalizzatore (Premier Gem4000 Laboratorio Strumentale, Barcellona, Spagna). Nel gruppo ACET il prelievo è stato effettuato entro i 30 minuti precedenti alla somministrazione di ACET.

Analisi delle urine

I campioni di urina sono stati raccolti entro 1 ora precedente la somministrazione dell'ACET e sono stati analizzati secondo procedure standard per rilevare i valori di pH.

Analisi statistica

Tutti i valori sono riportati come media \pm deviazione standard. La variabilità dei parametri durante la terapia nel gruppo ACET (giorno 0, giorno 1 e giorno 2) e tra il gruppo ACET e il gruppo controllo è stata valutata con il test t di Student. E' stato considerato come statisticamente significativo un valore di $p < 0.05$. Le analisi

statistiche sono state effettuate utilizzando il programma SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versione 13.

RISULTATI

Durante il periodo dello studio sono giunti alla nostra osservazione un totale di 76 pazienti inviati nel nostro reparto per insufficienza respiratoria acuta che richiedevano assistenza ventilatoria non invasiva, per la maggior parte dei casi provenienti dal Dipartimento di emergenza ed accettazione (DEA) del Policlinico Umberto I, Roma.

Le patologie più frequentemente riscontrate erano: riacutizzazione di BPCO, polmonite, edema polmonare acuto cardiogeno, fibrosi polmonare, ARDS.

Tra i pazienti trattati con NIV, 28 pazienti avevano un quadro clinico compatibile con BPCO riacutizzata. Di questi, 11 hanno sviluppato alcalosi metabolica in seguito all'inizio della NIV e sono stati pertanto arruolati nello studio (**Figura 2**).

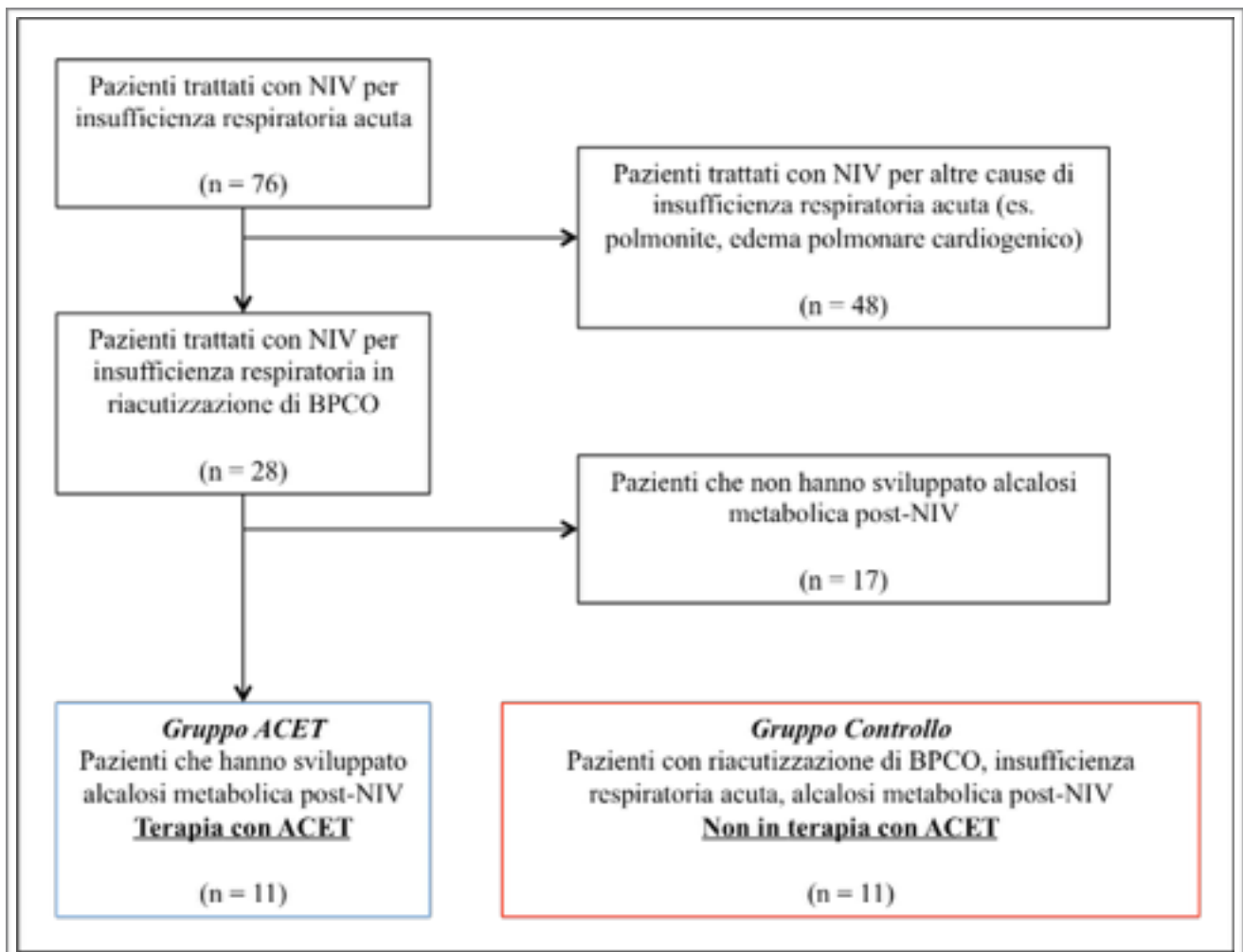


Figura 2 - Disegno dello studio

Vedi testo.

Il gruppo di controllo era rappresentato da 11 pazienti precedentemente ricoverati nel nostro reparto per BPCO riacutizzata. Le caratteristiche demografiche, cliniche, i valori emogasanalitici e i parametri sierici presenti all'ingresso in reparto sono riportati in **tabella 3**.

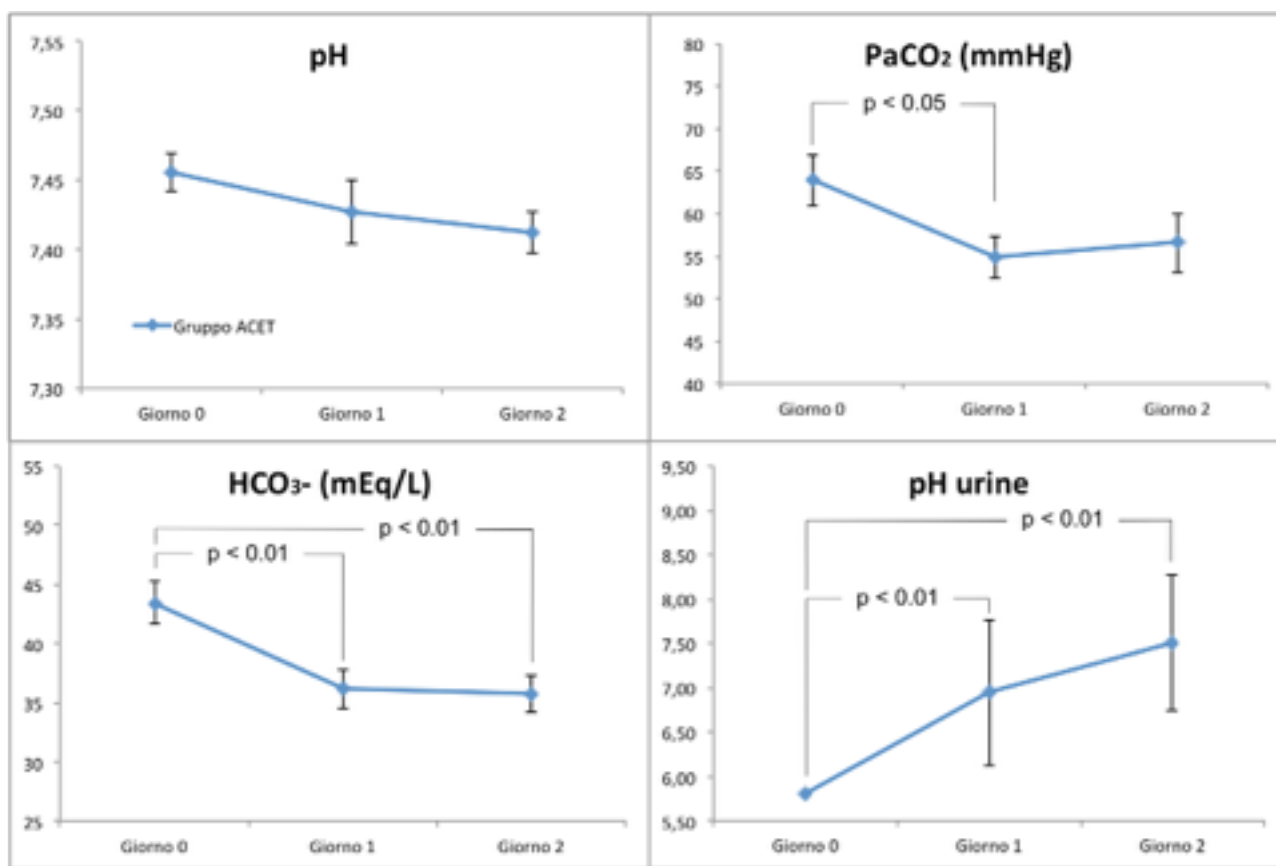
Tabella 3. Caratteristiche demografiche

	gruppo ACET	gruppo controllo	valore p
Pazienti (n)	11	11	n.s.
Sesso (F/M)	6/5	7/4	n.s.
età (anni)	70.8 ±12	72.7 ±7.4	n.s.
PaO₂ (mmHg)	55.5 ± 8.5	63.3± 13.9	n.s.
PaCO₂ (mmHg)	73.8 ± 10.9	73.1 ± 13.5	n.s.
pH arterioso	7.32 ± 0.05	7.34 ± 0.03	n.s.
Na⁺ (mEq/L)	137.4 ± 2.9	136.9 ± 3.8	n.s.
K⁺ (mEq/L)	3.7 ± 0.4	4.35± 0.05	n.s.
Cl⁻ (mEq/L)	97.6 ± 4.0	98.4 ± 5.9	n.s.
Lattato (mEq/L)	2.0 ± 1.5	1.0 ± 0.4	n.s.
Pressione Arteriosa (mmHg)	131±11 / 76±6	123±24 / 75±10	n.s.
Frequenza cardiaca (bpm)	85 ± 14	91 ± 9	n.s.
Frequenza respiratoria (atti/min)	25 ± 12	24 ± 5	n.s.

Analisi gruppo ACET

In **figura 3** è riportato l'andamento dei valori emogasanalitici al giorno 0, 1 e 2 per il gruppo ACET. L'analisi dei dati ha mostrato una riduzione significativa dei parametri emogasanalitici nel corso della terapia. Vi è stata infatti una riduzione della PaCO₂ da 63.9±9.8 mmHg al giorno 0, a 54.9±8.3 mmHg al giorno 1 (p = 0.012), l'HCO₃⁻ è passato da 43.8±6.0 mEq/L al giorno 0 a 35.7±5.3 mEq/L al giorno 2 (p = 0.006), il pH ha mostrato una riduzione non significativa passando da 7.46±0.05 al giorno 0 a 7.41±0.05 al giorno 2 (p = 0.06 - NS). Il pH urinario risultava significativamente

aumentato sia al giorno 1 che al giorno 2 rispetto al giorno 0 passando da 5.8 ± 0.82 a



7.5 ± 0.96 ($p = 0.05$) (**Figura 3**).

Figura 3 - Analisi gruppo ACET.

La figura mostra l'andamento del pH (pannello in alto a sinistra), della PaCO₂ (pannello in alto a destra) e dell'HCO₃⁻ (pannello in basso a sinistra) e del pH urinario (pannello in basso a destra) nel gruppo trattato con ACET al giorno 0, giorno 1 e giorno 2.

Non è stato possibile mettere in evidenza modificazioni statisticamente significative dell'andamento della PaO₂ a causa della modalità di somministrazione di O₂ direttamente nel circuito del ventilatore con regolazioni volte a mantenere una SpO₂ al di sopra di 90%.

Analisi gruppo ACET vs controlli

Il confronto tra i due gruppi è stato eseguito valutando le modificazioni dei parametri di ogni singolo paziente a partire dal giorno 0. La **Figura 4** mostra assenza di modificazioni significative del pH ma una riduzione significativa nel gruppo ACET rispetto ai controlli (sia al giorno 1 che al giorno 2) sia della PaCO₂ (giorno 1:

-9.0±9.8 vs -0.1±7.8 mmHg, p=0.037; giorno 2: -8.6±7.9 vs -2.7±6.1 mmHg, p=0.042) che dell'HCO₃⁻ (giorno 1: -7.3±6.7 vs -0.8±5.4 mEq/L, p=0.037; giorno 2: -16.1±13.2 vs -3.2±3.9 mEq/L, p=0.021)(Figura 4).

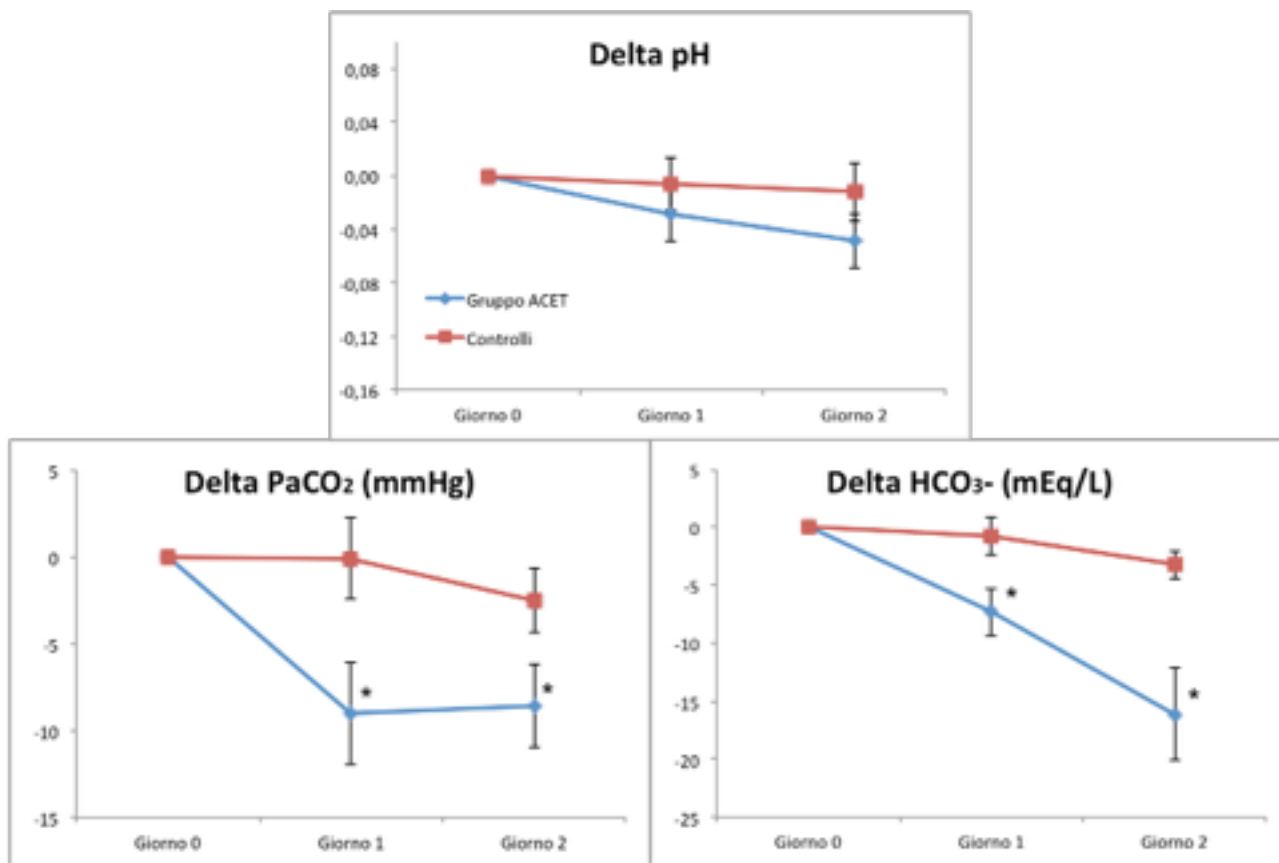


Figura 4 - Analisi gruppo ACET vs Controlli.

La figura mostra i valori medi delle variazioni del pH (pannello in alto), della PaCO₂ (pannello a sinistra) e dell'HCO₃⁻ (pannello a destra) nei giorni di trattamento rispetto al giorno 0. Le barre di errore mostrano i rispettivi errori standard. Gli asterischi (*) mostrano una differenza significativa del gruppo ACET rispetto al gruppo di controllo.

La durata dell'assistenza ventilatoria è stata minore nel gruppo di pazienti trattati con ACET rispetto a quelli non trattati, sia che questa sia considerata come numero totale di giorni (8.5±3.6 vs 22±19 giorni, p=0.03) che come giorni successivi all'inclusione nello studio (6±8.2 vs 19±19 giorni, p=0.03).

Non sono state osservate invece differenze nella durata del ricovero tra i due gruppi. Nei pazienti trattati con ACET non si sono verificati effetti collaterali, né casi di decesso o necessità di ricorrere ad intubazione orotracheale.

DISCUSSIONE

L'insufficienza respiratoria ipercapnica è una comune conseguenza della BPCO e la contemporanea presenza di alcalosi metabolica può ulteriormente aggravarne l'entità²¹. La concentrazione di H⁺ del liquido cefalorachidiano ha un ruolo centrale nel controllo della ventilazione in quanto un suo aumento stimola il drive respiratorio. In presenza di alcalosi metabolica l'aumento del pH ematico porta anche all'aumento del pH nel liquido cerebrospinale determinando quindi inibizione del drive respiratorio¹⁴.

L'alcalosi metabolica in questi pazienti è il più delle volte di tipo post-ipercapnico secondario a ventilazione o a miglioramento clinico o associata all'uso di diuretici. In questi pazienti normalizzare il pH significa aumentare la ventilazione. Inoltre la riduzione del pH produce lo spostamento verso destra della curva di dissociazione dell'emoglobina (effetto Bohr) facilitando l'ossigenazione tissutale²².

L'ACET è un farmaco che insieme ad altri (es. Medrossiprogesterone acetato) è stato utilizzato a questo scopo anche se non vi sono al momento forti evidenze in letteratura sulla sua efficacia²³. Una recente meta-analisi e revisione sistematica della letteratura della Cochrane²⁴ sulla somministrazione di ACET in pazienti affetti da BPCO in fase di stabilità, ha dimostrato che l'ACET riduce la PaCO₂ e aumenta la PaO₂ nel breve periodo, con pochi effetti collaterali. Gli autori concludono che non vi sono prove definitive che ciò possa tradursi in un miglioramento dei sintomi respiratori, riduzione della frequenza delle esacerbazioni o della mortalità.

Non vi sono d'altra parte evidenze definitive che sostengono l'efficacia dell'ACET sull'alcalosi metabolica nella BPCO riacutizzata trattata con NIV. L'alcalosi metabolica è un disturbo che si verifica frequentemente durante il trattamento con NIV. Nel nostro studio, è stata osservata alcalosi metabolica pura o mista durante NIV in circa il 40% dei pazienti ventilati.

Con il presente studio abbiamo dimostrato che in pazienti affetti da BPCO riacutizzata che necessitano di supporto ventilatori e in cui compare alcalosi metabolica dopo l'inizio della ventilazione, un trattamento con ACET al dosaggio di

500mg/die per 2 giorni consecutivi è in grado di migliorare i parametri emogasanalitici. Abbiamo osservato che già 24 ore dopo la somministrazione del farmaco la PaCO₂, il pH e l'HCO₃⁻ sono significativamente ridotti.

Il confronto con un gruppo di controllo storico caratterizzato da pazienti con BPCO riacutizzata trattato con NIV in cui compariva alcalosi metabolica post-ipercapnica, ha mostrato una riduzione significativa e clinicamente rilevante della PaCO₂ (circa 9 mmHg) e di HCO₃⁻ (circa 7 mEq/L) nel gruppo trattato con ACET rispetto al controllo sia dopo 1 giorno di trattamento che dopo 2 giorni. Non abbiamo osservato modificazioni significative del pH. Questo dato è da considerare fisiologico dato che i pazienti hanno mostrato una riduzione contemporanea della PaCO₂ e di HCO₃⁻.

In un recente studio condotto in pazienti affetti da BPCO sottoposti a ventilazione meccanica²⁰ e complicati con alcalosi post-ipercapnica, è stato osservato come un trattamento con ACET, al dosaggio di 500 mg al giorno in un'unica somministrazione, fosse in grado di ridurre significativamente la concentrazione di bicarbonati, il pH arterioso e di incrementare il rapporto PaO₂/FiO₂ senza però determinare modificazioni significative della PaCO₂. Lo studio non ha inoltre messo in evidenza modificazioni del tempo di svezzamento dalla ventilazione meccanica. È possibile che differenze legate al tipo di ventilazione (ventilazione controllata e quindi non legata al drive ventilatorio del paziente) o alla diversa gravità dei pazienti studiati possano essere responsabili dei differenti risultati osservati nel nostro studio.

Il nostro studio ha inoltre evidenziato una riduzione significativa dei giorni di assistenza ventilatoria nei pazienti trattati con NIV rispetto ai controlli. Tale dato è in accordo con precedenti risultati che mostrano come l'alcalosi metabolica sia associata ad una maggiore durata della ventilazione meccanica in pazienti con riacutizzazione di BPCO²⁰.

Durante lo studio non sono stati riportati significativi effetti avversi nei pazienti trattati con ACET, analogamente a quanto descritto in precedenti lavori in cui il

farmaco veniva somministrato a pazienti con BPCO riacutizzata al dosaggio di 250 mg due volte al giorno per via orale.

Non sono stati registrati inoltre decessi o necessità di ricorrere ad incubazione orotracheale, delineando un profilo di sicurezza del farmaco in questo sottogruppo di pazienti. Non è possibile tuttavia stabilire il rischio di effetti avversi nel trattamento a lungo termine.

Limitazioni

La mancanza di significatività statistica della riduzione della PaCO₂ nel gruppo ACET osservata al giorno 2 rispetto al giorno 0, può essere stata determinata dalla riduzione della numerosità campionaria al giorno 2, dovuta al fatto che l'ACET è stato sospeso, come da protocollo, a due pazienti che dopo 24 ore dall'arruolamento, mostravano una risoluzione dell'alcalosi metabolica. Inoltre tale dato non è confermato dal confronto con il gruppo di controllo che mostra una riduzione significativa della PaCO₂ nel gruppo ACET sia al giorno 1 che al giorno 2.

La modalità di somministrazione di O₂ attraverso ventilatore ha reso impossibile la stima della FiO₂ nell'aria inspirata. Infatti il flusso di O₂ veniva regolato al fine di mantenere una SpO₂ al di sopra il 90%. Tale approccio ha reso impossibile l'analisi dei dati riguardanti la FiO₂, la PaO₂ e la SpO₂.

Un ulteriore bias che ha potenzialmente alterato i risultati dello studio è stata la contemporanea somministrazione nei pazienti arruolati, di diuretici e corticosteroidi.

E' nota la capacità di questi farmaci di determinare alcalosi metabolica attraverso meccanismi che stimolano la secrezione di H⁺ al livello del tubulo distale.

Yuichi et al²⁵ hanno suggerito che la furosemide possa limitare l'apporto di ACET a livello dei tubuli renali con un meccanismo di inibizione competitiva dovuto al fatto che entrambi i farmaci utilizzano gli stessi sistemi di trasporto. A tal proposito recenti evidenze suggeriscono che, in presenza di una contemporanea somministrazione dell'ACET con corticosteroidi o diuretici, può essere necessaria una dose superiore a

500 mg al giorno per ottenere una significativa riduzione della concentrazione di HCO_3^- .

Il campione di pazienti oggetto del nostro studio presentava, come è frequente nei pazienti con BPCO, diverse comorbidità, per cui molti di loro erano precedentemente in trattamento con diuretici o cortisonici o sono stati trattati con tali farmaci durante il ricovero, per cui è probabile che questi fattori possano aver condizionato i risultati.

Un ulteriore fattore confondente potrebbe dipendere dalla diversa gravità della compromissione della funzione respiratoria nei pazienti arruolati nello studio.

In pazienti con BPCO e maggiore ostruzione bronchiale, fattori legati alla alterata meccanica respiratoria possono limitare l'aumento della ventilazione e la conseguente riduzione della PaCO_2 slatentizzando l'acidosi respiratoria, con pochi effetti sul drive ventilatorio. E' stato osservato che, in pazienti con BPCO stabile, quelli con maggior gravità dell'ostruzione bronchiale (FEV1 medio di 24% del predetto) avevano una minore risposta ventilatoria alla terapia con ACET, espressa come riduzione della PaCO_2 , rispetto a pazienti con minor gravità (FEV1 medio di 42% del predetto)²⁶. Nel nostro studio la compromissione delle condizioni generali di molti pazienti, non ha permesso una valutazione della gravità dell'ostruzione bronchiale per tutti i soggetti. Noi pensiamo comunque che l'assistenza ventilatoria possa avere favorevolmente condizionato la meccanica respiratoria dei pazienti più gravi permettendo anche un effetto favorevole legato alla riduzione dell' HCO_3^- indotto dalla terapia con ACET. E' stato a questo proposito consigliato da alcuni autori di utilizzare ACET, nei pazienti che presentano un quadro di patologia respiratoria in stato avanzato, soltanto se prevista una associata assistenza ventilatoria.

CONCLUSIONI

L'acetazolamide ha chiaramente un ruolo nel trattamento dei pazienti con insufficienza respiratoria ipercapnica e BPCO riacutizzata se associate ad alcalosi metabolica. Con il nostro studio abbiamo dimostrato che, in questa categoria di pazienti, sottoposti a NIV in un reparto di medicina interna, un breve trattamento con ACET alla dose di 500 mg/die, produce un parallelo miglioramento dell' HCO_3^- e della PaCO_2 , in assenza peraltro di significativi effetti avversi. Questo si traduce in una riduzione dei giorni di ventilazione. In considerazione della limitata numerosità del campione riteniamo comunque che sono necessari ulteriori studi clinici per confermare tali risultati.

BIBLIOGRAFIA

1. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741-50.
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-504.
3. Vestbo J, Hurd SS, Rodriguez-Roisin R. An overview of Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) (Revised 2011). *Zhonghua yi xue za zhi* 2012;92:937-8.
4. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1996;153:961-6.
5. Berry MJ, Adair NE, Rejeski WJ. Use of peak oxygen consumption in predicting physical function and quality of life in COPD patients. *Chest* 2006;129:1516-22.
6. Costello R, Deegan P, Fitzpatrick M, McNicholas WT. Reversible hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease: a distinct pattern of respiratory failure with a favorable prognosis. *The American journal of medicine* 1997;102:239-44.
7. Foucher P, Baudouin N, Merati M, et al. Relative survival analysis of 252 patients with COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 1998;113:1580-7.
8. Cooper CB, Waterhouse J, Howard P. Twelve year clinical study of patients with hypoxic cor pulmonale given long term domiciliary oxygen therapy. *Thorax* 1987;42:105-10.
9. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine* 1995;333:817-22.
10. Ram FS, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD004104.
11. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002;57:192-211.

12. Hodgkin JE, Soeprono FF, Chan DM. Incidence of metabolic alkalemia in hospitalized patients. *Critical care medicine* 1980;8:725-8. 29
13. Rotheram EB, Jr., Safar P, Robin E. Cns Disorder during Mechanical Ventilation in Chronic Pulmonary Disease. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 1964;189:993-6.
14. Bear R, Goldstein M, Phillipson E, et al. Effect of metabolic alkalosis on respiratory function in patients with chronic obstructive lung disease. *Canadian Medical Association journal* 1977;117:900-3.
15. Raurich JM, Rialp G, Ibanez J, Llompарт-Pou JA, Ayestaran I. Hypercapnic respiratory failure in obesity-hypoventilation syndrome: CO₂ response and acetazolamide treatment effects. *Respiratory care* 2010;55:1442-8.
16. Miller PD, Berns AS. Acute metabolic alkalosis perpetuating hypercarbia. A role for acetazolamide in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 1977;238:2400-1.
17. Teppema LJ, Dahan A, Olievier CN. Low-dose acetazolamide reduces CO₂-O₂ stimulus interaction within the peripheral chemoreceptors in the anaesthetised cat. *The Journal of physiology* 2001;537:221-9.
18. Teppema LJ, van Dorp EL, Dahan A. Arterial H⁺ and the ventilatory response to hypoxia in humans: influence of acetazolamide-induced metabolic acidosis. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology* 2010;298:L89-95.
19. Swenson ER. Carbonic anhydrase inhibitors and ventilation: a complex interplay of stimulation and suppression. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 1998;12:1242-7.
20. Faisy C, Mokline A, Sanchez O, Tadie JM, Fagon JY. Effectiveness of acetazolamide for reversal of metabolic alkalosis in weaning COPD patients from mechanical ventilation. *Intensive care medicine* 2010;36:859-63.
21. Dickinson GE, Myers ML, Goldbach M, Sibbald W. Acetazolamide in the treatment of ventilatory failure complicating acute metabolic alkalosis. *Anesthesia and analgesia* 1981;60:608-10.

22. Mazur JE, Devlin JW, Peters MJ, Jankowski MA, Iannuzzi MC, Zarowitz BJ. Single versus multiple doses of acetazolamide for metabolic alkalosis in critically ill medical patients: a randomized, double-blind trial. *Critical care medicine* 1999;27:1257-61.
23. Wagenaar M, Vos PJ, Heijdra YF, Teppema LJ, Folgering HT. Combined treatment with acetazolamide and medroxyprogesterone in chronic obstructive pulmonary disease 30 patients. *The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2002;20:1130-7.
24. Jones PW, Greenstone M. Carbonic anhydrase inhibitors for hypercapnic ventilatory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD002881.
25. Uwai Y, Saito H, Hashimoto Y, Inui KI. Interaction and transport of thiazide diuretics, loop diuretics, and acetazolamide via rat renal organic anion transporter rOAT1. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 2000;295:261-5.
26. Skatrud JB, Dempsey JA. Relative effectiveness of acetazolamide versus medroxyprogesterone acetate in correction of chronic carbon dioxide retention. *The American review of respiratory disease* 1983;127:405-12.