

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Scuola di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina

Corso di Laurea in Infermieristica



INTERVENTI EDUCATIVI E DI PREVENZIONE DELLE PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI E NEUROLOGICHE D'ALTA QUOTA

Relatore: Dott. Freo Ulderico

Laureanda: Rossetto Angelica
(Matricola: 1232315)

Anno accademico 2021/2022

ABSTRACT

Obiettivo

Scopo della tesi è ricercare i trattamenti e i metodi educativi più efficaci per la prevenzione delle patologie cardiovascolari o neurologiche d'alta quota.

Materiali e metodi

Per la ricerca sono state consultate diverse banche dati tra cui, Pubmed, Scopus, Cochrane Library e Chinahl tra Agosto 2022 e Settembre 2022. Questa revisione ha portato all'analisi 34 articoli.

Risultati

La patologia più frequente in alta quota è il mal di montagna acuto (*Acute Mountain Sickness - AMS*), le sue forme più severe che mettono in pericolo la vita, e sono fatali ad escursionisti ed alpinisti sono l'edema cerebrale e polmonare d'alta quota (*High Altitude Cerebral Edema, High Altitude Pulmonary Edema - HACE e HAPE*). Nella letteratura scientifica vengono consigliati interventi non farmacologici e farmacologici che possono prevenire efficacemente la malattia da montagna. Fondamentalmente, si cerca di "guidare" gli individui, inesperti o non, a seguire tutti quegli approcci non farmacologici, come l'acclimatazione, la pre-acclimatazione, la preparazione fisica. In seconda linea troviamo tutti i farmaci che riducono il rischio di AMS, HACE e HAPE in alta quota, come l'acetazolemide, il desametasone, la nifedipina e il salmeterolo.

Conclusioni

L'informazione educativa e l'uso appropriato dei farmaci sono in grado di ridurre significativamente l'incidenza di patologie cardiologiche e neurologiche d'alta quota.

Key words

Altitude, AMS, HAPE, hypoxia, high altitude, cardiovascular disease, neurological disease, prevention, therapy, physiopathology.

INDICE

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO 1. PROBLEMA.....	3
1.1 L'ALTA QUOTA E I SUOI CAMBIAMENTI	3
1.2 FATTORI DI RISCHIO LEGATI ALL'ALTA QUOTA	5
1.3 L'ALTA QUOTA E I CAMBIAMENTI A LIVELLO NEUROLOGICO.....	9
1.4 L'ALTA QUOTA E L'APPARATO CARDIOVASCOLARE	12
1.5 PATOLOGIE D'ALTA QUOTA	14
CAPITOLO 2. MATERIALI E METODI	19
CAPITOLO 3. RISULTATI.....	21
3.1 PREVENZIONE NON FARMACOLOGICA	21
3.2 PREVENZIONE FARMACOLOGICA	24
CAPITOLO 4. DISCUSSIONI E CONCLUSIONI	27
4.1 DISCUSSIONI.....	27
4.2 CONCLUSIONI	30
BIBLIOGRAFIA	
ALLEGATI	

INTRODUZIONE

Appassionata da sempre della montagna e affascinata da ciò che i professionisti sono in grado di compiere in un ambiente così ostile e imprevedibile, ho deciso così di approfondire le mie conoscenze in questo ambito. Sin da bambina ho sempre rispettato e avuto cura di tutti i luoghi che visitavo, indipendentemente dai motivi per cui mi recavo sia d'estate che d'inverno. Negli ultimi anni però, ho notato come le persone, talvolta inesperte e disinformate, decidano di affrontare l'ambiente montano, anche se impegnativo, inconsapevoli che si possono creare situazioni di pericolo per sé stessi e per gli alti. Non è questo il modo di affrontare una natura così imprevedibile, dove non ci si può trovare impreparati e non si può non essere in grado di far fronte a determinati ostacoli. Sono diversi gli scenari di urgenze ed emergenze mediche che si possono sviluppare in alta quota o comunque in ambiente alpino, quali: il morso di una vipera, le patologie da esposizione al freddo causate per esempio da una valanga o la caduta in un crepaccio (ipotermia e congelamento), le patologie da esposizione al caldo (colpo di calore), i traumi (fratture ossee, traumi craniovertebrali), le vertigini (per esempio per chi pratica l'arrampicata alpina) e il mal di montagna (*Acute Mountain Sickness - AMS*). È stata proprio quest'ultima problematica a farmi riflettere. Quali sono i fattori predisponenti, le conseguenze, le misure preventive e i trattamenti dell'AMS. Poiché la sintomatologia iniziale può essere subdola e aspecifica, l'AMS può essere sottovalutato o, addirittura, ignorato dalla persona che ne è vittima e dai suoi compagni di salita in alta quota; di conseguenza, viene ritardata la chiamata al soccorso alpino e la presa in carico del paziente e l'attuazione di trattamenti sanitari adeguati. Ed è proprio per questo motivo che le persone devono essere adeguatamente informate e avere un minimo di conoscenza sul primo soccorso, in modo tale da essere preparati nel caso in cui si trovino in situazioni che richiedono interventi tempestivi; ma soprattutto conoscere la montagna.

Inoltre, va precisato anche che gli infermieri che lavorano in alta quota devono essere preparati, informati, aggiornati per saper affrontare in modo efficace tutte le diverse condizioni che una natura che appare maestosa e silenziosa ma che allo stesso tempo può diventare rapidamente fatale può scatenare. Molto importante è la collaborazione, il lavoro in equipe che viene svolto dai professionisti, ma anche una comunicazione semplice e chiara poiché in un ambiente così remoto e sfavorevole risulta essere fondamentale.

CAPITOLO 1. PROBLEMA

1.1 L'ALTA QUOTA E I SUOI CAMBIAMENTI

Più di 100 milioni di persone all'anno si recano in alta quota (AQ, *High Altitude - HA*) e sono potenzialmente esposte al rischio di complicazioni dell'ipossia barometrica (*Higgins et al., 2010*).

Tipicamente, si definisce AQ un'altitudine superiore ai 2500 m e viene associata a significativi cambiamenti ambientali e fisiologici. Da questo punto di vista, il più importante è dato dalla diminuzione in contemporanea della pressione barometrica (P_B) e della pressione parziale dell'ossigeno (PO_2) all'aumentare dell'altitudine, ed è definito come ipossia ipobarica (*Hypobaric Hypoxia - HH*) (*Jackson et al., 2020, Falla et al., 2021*).

L'HH è il principale elemento che porta ai cambiamenti fisiopatologici nell'organismo in AQ. Altri fattori determinanti nell'ascesa in AQ sono l'abbassamento della temperatura, l'aumento all'esposizione ai raggi UV e i paesaggi montuosi talvolta remoti ed impervi che rendono complicato un intervento medico (*Jackson et al., 2020*).

L'ambiente montano presenta diverse caratteristiche, sempre più evidenti con l'aumentare della quota, riconosciamo una riduzione di (*Taino et al., 2012*):

- P_B e pressione d'ossigeno, responsabili della progressiva ipossiemia;
- temperatura ambientale (1°C ogni 150m);
- umidità dell'aria;
- densità dell'aria.

Durante l'esposizione acuta all'AQ, si innesca un'ampia catena di modificazioni fisiologiche a carico dei maggiori organi. Per riassumere in breve, nel sistema endocrino, il livello delle catecolamine (adrenalina e noradrenalina) e del cortisolo circolanti aumenta durante la salita, con il persistere dell'esposizione, con l'esercizio fisico e con fattori stressanti, come l'affaticamento e l'insonnia.

Si modifica, anche la risposta antidiuretica, indotta dall'ipossia, la quale si osserva poco dopo l'ascesa, e viene parzialmente mediata dal sistema renina-angiotensina-aldosterone e dal peptide natriuretico atriale (*Jackson et al., 2020*).

Un'esposizione prolungata, invece, conduce ad una graduale acclimatazione, dovuta principalmente dall'incremento del numero di eritrociti, della concentrazione dell'emoglobina, della ventilazione, della capacità di diffusione polmonare dei gas e dell'angiogenesi nei tessuti periferici (Falla et al., 2021).

Sulla base dell'aumento dei rischi sulla salute, l'altitudine viene suddivisa in diverse sottoclassi (Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT), 2007):

- *high* tra i 1500 e i 3500 m;
- *very high* dai 3500 ai 5500m;
- *extreme* sopra i 5500m.

(Figura 1)

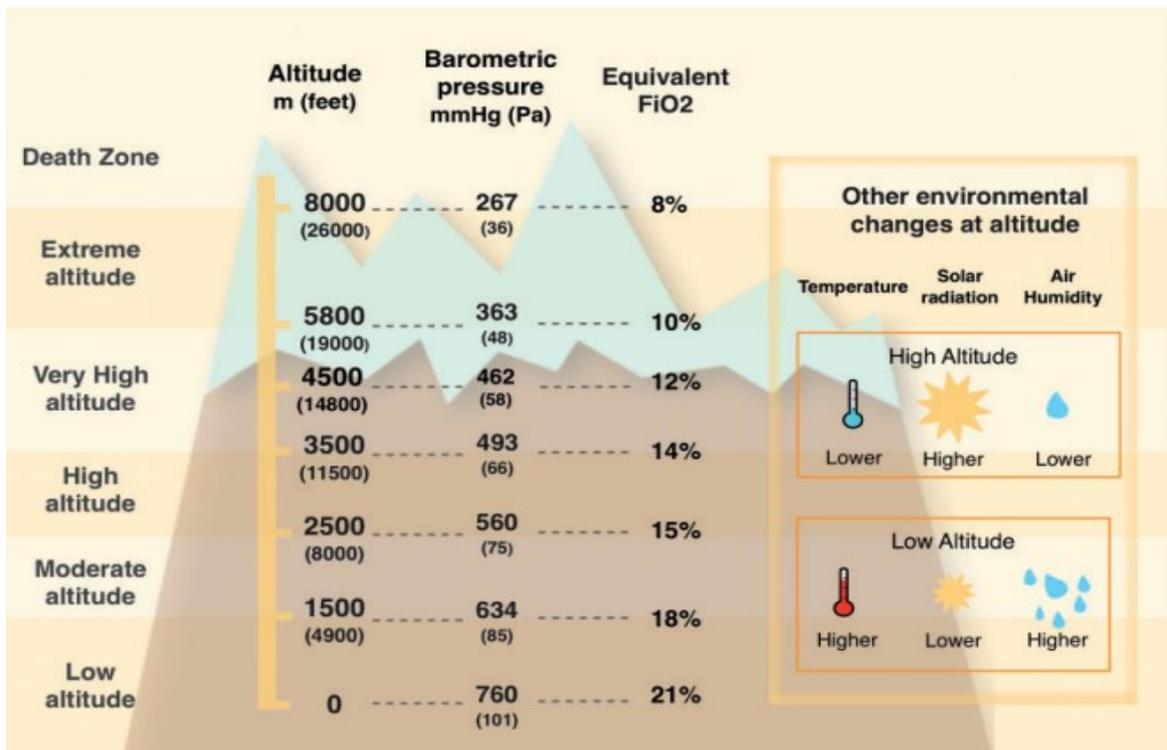


Figura 1 Classificazione altitudine; la box a destra indica l'associazione tra l'altitudine e i cambiamenti ambientali (Parati et al., 2018)

1.2 FATTORI DI RISCHIO LEGATI ALL'ALTA QUOTA

I fattori di rischio fisici correlati all'ambiente d'AQ sono rappresentati da: temperatura, umidità, latitudine, velocità dell'aria, pressione atmosferica (*Taino et al., 2012*) (Tabella I).

Tabella I Fattori di rischio legati all'AQ e i corrispettivi cambiamenti alle diverse altitudini (Taino et al., 2012)

	bassa quota	media quota	alta quota	altissima quota
Altitudine m	0 ÷ 1800	1800 ÷ 3000	3000 ÷ 5500	5500 ÷ 9000
Pressione atmosferica mmHg	760 ÷ 611	611 ÷ 525	525 ÷ 379	379 ÷ 231
Temperatura media teorica °C	+15 ÷ +5	+4 ÷ -4	-5 ÷ -20	-21 ÷ -43
Saturazione emoglobina %	> 95%	94% ÷ 91%	90% ÷ 81%	80% ÷ 62%
VO2max %	100 ÷ 96	95 ÷ 88	88 ÷ 61	60 ÷ 8
Sintomatologia	assente	rara	frequente	frequentissima

TEMPERATURA

L'organismo umano in quota si trova a dover fronteggiare diversi fattori "stressanti", correlati alle condizioni metereologiche. Fra tutti un ruolo importante viene ricoperto dalle variazioni termiche. L'omeotermia nell'uomo è sotto il controllo del sistema di termoregolazione ipotalamico, atto a mantenere una temperatura costante di circa 37°C dei tessuti profondi, grazie ai processi di termogenesi e di termolisi (*Taino et al., 2012*).

Le risposte date dal sistema termoregolatore dell'uomo modificano: 1) il flusso del sangue alla superficie, 2) l'erezione pilifera, 3) la secrezione delle ghiandole sudoripare, 4) la frequenza respiratoria e 5) la produzione metabolica di calore (*Taino et al., 2012*). L'esposizione in contemporanea al freddo e all'ipossia potenzia i rischi sia delle patologie da freddo sia dei problemi dell'altitudine (*Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT), 2007*).

UMIDITÀ

In presenza di un clima freddo e umido viene ridotta l'azione termoregolatrice, di conseguenza si verifica una vasocostrizione capillare a livello cutaneo, in modo da prevenire e limitare l'eccessiva diminuzione della temperatura.

Al contrario, in condizioni dove la temperatura e l'umidità sono elevate la perdita di calore è garantita dall'evaporazione dell'acqua dall'epidermide e dell'umore acqueo dalle vie respiratorie (*Taino et al., 2012*).

LATITUDINE

La latitudine rappresenta la distanza di un punto sulla superficie terrestre dall'equatore, e influisce sulle condizioni climatiche. La P_B si comporta in maniera inversamente proporzionale rispetto la latitudine (latitudine elevata - P_B bassa) (Taino et al., 2012).

VELOCITÀ DELL'ARIA

L'azione del vento influisce in modo negativo in situazioni di basse temperature ambientali, esaltandone gli effetti, e positivamente, se il clima è caldo, riducendo la sofferenza fisiologica (Taino et al., 2012).

ALTRI FATTORI

Sono stati identificati anche fattori di rischio delle patologie d'AQ legati al singolo individuo: età, sesso, lo stato di salute (presenza di comorbilità), la suscettibilità individuale allo sviluppo di malattie d'AQ, il grado di allenamento (Taino et al., 2012), la velocità di ascesa, vivere a basse quote e storia di malattie d'AQ (Fiore et al., 2010).

Il principale fattore di rischio che porta allo sviluppo delle diverse patologie legate all'altitudine è rappresentato dalla rapida ascesa (Luks et al., 2017). Per quanto riguarda il sesso, nello sviluppo dell'AMS la prevalenza è circa 1.24 volte maggiore nelle donne che negli uomini (Hou et al., 2019). Ad oggi, non è possibile definire con precisione quali siano le fasce d'età più soggette, ma si può ipotizzare che l'età avanzata, non solo in ambito montano, può rappresentare un potenziale fattore di rischio, poiché associata al decadimento dello stato di salute (Taino et al., 2012).

PRESSIONE ATMOSFERICA (ipossia)

Il cambiamento ambientale più evidente che si verifica con l'aumentare dell'altezza è la progressiva riduzione della P_B (Falla et al., 2021), dunque l'ipossiemia in altitudine è determinata dalla respirazione di aria povera di ossigeno e questa riduzione della PaO_2 prende il nome di ipossia ipobarica (*Hypobaric Hypoxia - HH*) (Higgins et al., 2010).

L'esposizione acuta all'HH induce una vasocostrizione alveolare (Falla et al., 2021), in questo modo aumentano le resistenze periferiche (dal 50% al 300% entro 5 minuti) (Higgins et al., 2010) per fa sì che il flusso ematico venga indirizzato verso l'area dei polmoni meno ossigenata (Falla et al., 2021).

Questo processo comporta l'aumento della ventilazione, della gittata cardiaca, dell'ematocrito, della capacità dell'emoglobina di trasportare O₂ e altre modificazioni metaboliche a carico del microcircolo e delle cellule (Parati et al., 2018) (Figura 2).

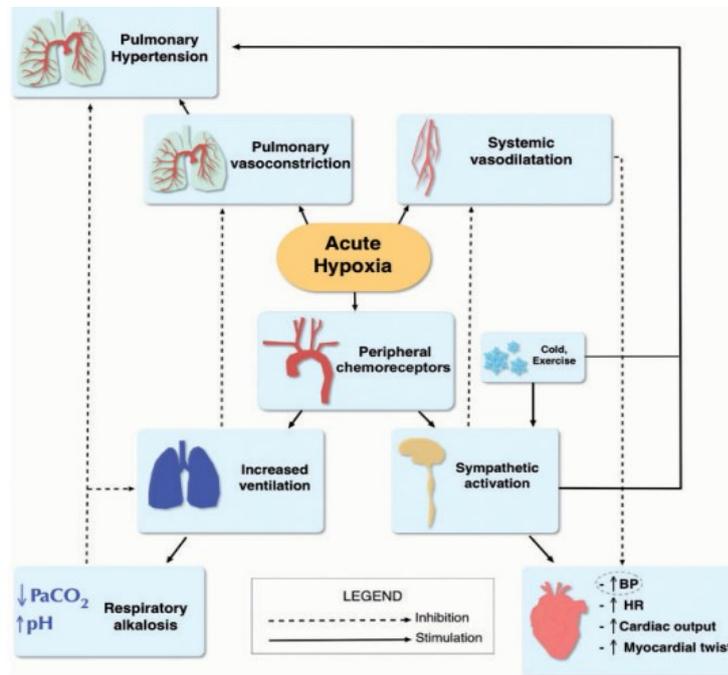


Figura 2 Risposta fisiologica all'ipossia (Irie et al., 2020)

A causa dell'attivazione del fattore inducibile da ipossia (*Hypoxia Inducible Factor* - HIF), si manifesta un up-regulation dell'eritropoietina (EPO) (Burtscher et al., 2021), motivo per cui l'aumento della sua concentrazione e il seguente innalzamento dell'emoglobina sono fondamentali per l'acclimatazione e per il mantenimento dell'ossigenazione cerebrale (Wilson et al., 2009). Inoltre, si ha l'incremento della trascrizione del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF), dell'eritropoiesi e dell'angiogenesi (Burtscher et al., 2021). A livello sistemico, l'esposizione acuta all'ipossia scatena diverse risposte fisiologiche (Burtscher et al., 2021).

Le più significative includono l'iperventilazione, innescata dalla risposta ventilatoria da ipossia (*Hypoxic Ventilatory Response - HVR*), l'emo-concentrazione (*Burtscher et al., 2021*), dove la diuresi da una parte riduce il volume plasmatico e la gittata sistolica e dall'altra aumenta l'ossigeno contenuto nelle arterie e quello distribuito ai tessuti (*Mallet et al., 2021*), l'aumento della frequenza cardiaca e della gittata cardiaca che viene scatenato dall'attivazione del sistema nervoso simpatico (*Burtscher et al., 2021*).

L'acclimatazione ventilatoria è legata ad un innalzamento della pressione parziale dell'ossigeno (PO_2) e da un declino della pressione parziale dell'anidride carbonica (PCO_2). Il risultato di tutto ciò, determina l'instaurarsi di una condizione di ipocapnia con un'alcalosi respiratoria, che viene compensata dai bicarbonati rilasciati dai reni (*Burtscher et al., 2021*).

L'ipossiemia va ad attivare dei chemorecettori periferici localizzati nei glomi carotidei, andando ad incrementare la frequenza respiratoria, la frequenza cardiaca e la gittata cardiaca; ed insieme la risposta cardiaca e ventilatoria vanno a contrastare quella che è la diminuzione di ossigeno presente in AQ (*Mallet et al., 2021*) (Figura 3).

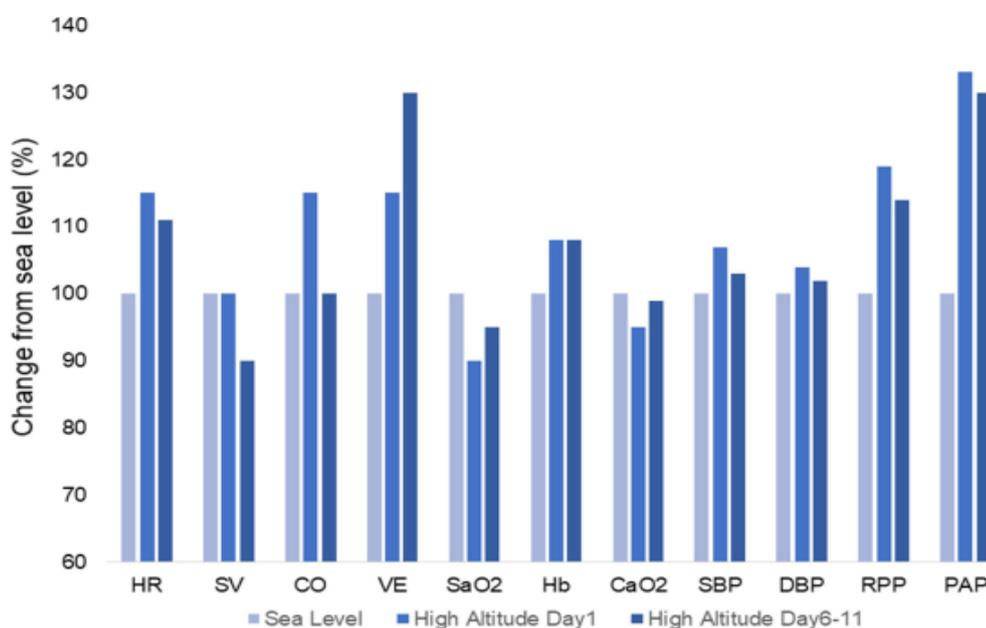


Figura 3 Alterazioni dei parametri cardiovascolari in presenza di un'esposizione acuta all'alta quota e durante l'acclimatazione (Mallet et al., 2021)

1.3 L'ALTA QUOTA E I CAMBIAMENTI A LIVELLO NEUROLOGICO

L'HH è in grado di causare diversi effetti fisiopatologici a livello cerebrale (*Wilson et al., 2009*), poiché quest'ultimo risulta essere fortemente sensibile alle variazioni di ossigeno (*Wilson et al., 2009*). Infatti, in condizioni non ipossiche esso è protetto da meccanismi fisiologici che includono l'autoregolazione e l'aumento dell'estrazione dell'O₂, i quali permettono il mantenimento del metabolismo energetico cerebrale. L'autoregolazione è quel meccanismo che porta alla riduzione delle resistenze vascolari cerebrali durante la diminuzione della perfusione, per il mantenimento costante del flusso ematico cerebrale (*Cerebral Blood Flow - CBF*) (*Falla et al., 2021*); poiché quest'ultimo è fondamentale per la conservazione delle funzioni e dell'integrità neuronali (*Hoiland et al., 2016*).

Un livello del CBF basso, corrisponde alla massima resistenza vascolare e compare quando è presente una PCO₂ tra i 10 e i 15 mmHg. Al contrario, il CBF aumenta approssimativamente del 3-4% per ogni unità di aumento della PCO₂ e raggiunge i suoi massimi livelli nel momento in cui la PCO₂ è tra i 10 e i 20 mmHg al di sopra dei valori normali (*Brugniaux et al., 2007*).

Durante l'esercizio fisico, il CBF globale segue le variazioni della PCO₂ piuttosto che della risposta al cambiamento metabolico (*Cerebral Metabolic Rates for Oxygen - CMRO₂*)¹ (*Brugniaux et al., 2007*). Durante lo svolgimento di esercizi fisici di bassa-media intensità il CBF non varia e la PCO₂ resta stabile. Nel corso di attività fisica intensa il CBF è ridotto quando l'iperventilazione abbassa la PCO₂ causando vasocostrizione delle arteriole (*Brugniaux et al., 2007*).

Durante l'ascesa in quota, l'ipossia è in grado di incrementare il CBF, mentre l'ipocapnia lo diminuisce, l'equilibrio tra questi due fenomeni è fondamentale per andare a garantire un adeguato CBF (*Wilson et al., 2009*).

La risposta cerebrovascolare all'ipossia si può raggruppare in due "domini temporali":

1) la risposta acuta all'ipossia (da secondi a ore) e 2) l'esposizione da breve a lungo termine (da giorni a anni), per esempio durante l'acclimatazione (*Ainslie & Ogoh, 2010*).

¹ Il biomarker CMRO₂, misura il tasso di consumo metabolico di ossigeno, provvede direttamente a fornire una misura quantitativa dell'energia utilizzata dal cervello e rappresenta un'importante marker della variabilità tissutale e funzionale cerebrale (*Rodgers et al., 2016*).

Il letto vascolare cerebrale è responsivo all'ipossia, ma solo nel momento in cui si ha una PaO₂ al di sotto di circa 50 mmHg (Hoiland et al., 2016), l'esposizione acuta (≤ 20 min) all'ipossia ha dimostrato di generare un aumento del 10-15% del CBF (Brugniaux et al., 2007). Nel momento in cui l'esposizione si protrae per più giorni, i meccanismi che durano più a lungo sembrano svilupparsi (Brugniaux et al., 2007) e derivano da quattro fondamentali processi riflessi integrati tra loro:

- 1) la vasodilatazione cerebrale da ipossia;
- 2) la vasocostrizione cerebrale da ipocapnia;
- 3) la risposta ventilatoria all'ipossia;
- 4) la risposta ventilatoria all'ipercapnia.

LE ALTERAZIONI NEUROLOGICHE DELL'IPOSSIA

In alcuni studi, sono state evidenziate complicanze neurologiche nei soggetti in AQ a causa dell'ipossia, come difficoltà nei calcoli matematici, nella capacità di memoria, nel linguaggio, nella percezione, nella flessibilità cognitiva e nelle abilità psicomotorie durante l'ascesa (Wilson et al., 2009). Per di più, ansia e stanchezza sono due condizioni che possono andare a compromettere ulteriormente le performance neurologiche (Wilson et al., 2009).

- a) PERCEZIONE. Si verifica una diminuzione della percezione uditiva ed un aumento della stimolazione visiva volta a sviluppare un adattamento al buio; vengono riportati risultati contrastanti per quanto riguarda la percezione dei colori (Wilson et al., 2009).
- b) MEMORIA. A 4500 m inizia il declino della memoria a breve termine, il quale è più evidente a 6000 m; la medesima situazione non si presenta per la memoria a lungo termine, che sembra restare preservata; la memoria spaziale va a modificarsi tra i 3800 e i 5000 m. Si è visto anche come l'acuta esposizione all'HH vada a ridurre la capacità di imparare e di rievocare i ricordi (Wilson et al., 2009).

Deficit alla flessibilità cognitiva colpiscono in primo luogo gli alpinisti e si possono protrarre anche mesi dalla loro ultima ascesa. Vengono verificati attraverso la somministrazione di diverse scale di valutazione, citandone alcune troviamo la *Wisconsin Card-Sorting Test* (WCST) e lo *Stroop Colour and Word Test* (SCWT) (Wilson et al., 2009).

Lo SCWT, un test neurofisiologico, che va a valutare l'abilità dell'individuo di andare ad inibire le interferenze cognitive che si presentano durante l'elaborazione delle caratteristiche degli stimoli e simultaneamente va ad analizzare un'altra caratteristica dello stesso stimolo (Scarpina & Tagini, 2017). La difficoltà del controllo dell'inibizione di questo processo prende il nome di *Stroop effect*, per esempio la parola "rosso" viene stampata con l'inchiostro verde, ROSSO (Scarpina & Tagini, 2017).

Il WCST, un test neuro-cognitivo, viene utilizzato per verificare la flessibilità cognitiva (Miles et al., 2021). Le carte presentano tre diverse dimensioni: il colore (rosso, blu, giallo, verde), le forme (cerchi, triangoli, stelle, croci) e i numeri (uno, due, tre, quattro), i pazienti devono associare le diverse caratteristiche presenti sulla carta, per esempio alla carta con due triangoli blu è associata al colore (blu), alla forma (triangoli) e al numero (due) (Miles et al., 2021) (Figura 4).

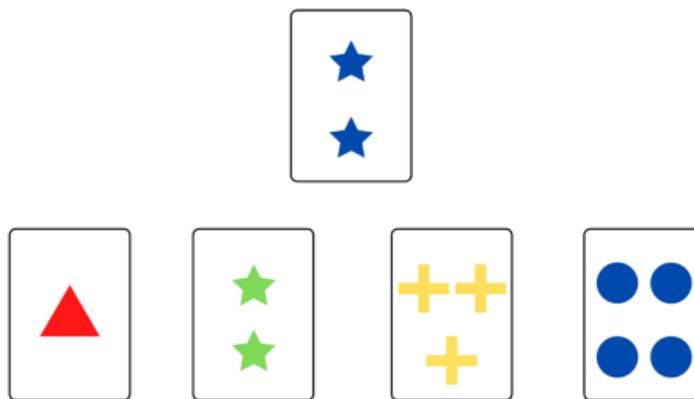


Figura 4 Esempio di alcune carte del WCST (Miles et al., 2021)

c) ABILITÀ MOTORIE. La precisione e la velocità motoria vanno a diminuire in altitudine. Il *Finger-Tapping Test* (FTT) e il *Purdue Pegboard Test* (PPT), vengono utilizzati per andare ad analizzare i cambiamenti psicomotori ed in particolare della destrezza delle mani (Wilson et al., 2009).

Una positività nei test del 66.7% potrebbe essere predittiva per lo sviluppo di AMS a 4650 m e del 100% a 5005 m (Wilson et al., 2009).

d) CAMBIAMENTI PSICOLOGICI. Un primo attacco di ansia nei trekkers in AQ è abbastanza comune (*Wilson et al., 2009*). Poiché la sua espressione è presente anche nell'AMS, può essere difficile distinguere le due condizioni, quindi si cerca di informare gli individui sui due quadri sintomatologici (*Falla et al., 2021*). La manifestazione di alterazioni percettive come allucinazioni uditive e visive sono frequenti negli scalatori a *very high altitude* (*Wilson et al., 2009*).

1.4 L'ALTA QUOTA E L'APPARATO CARDIOVASCOLARE

Si è visto che l'esposizione all'AQ conduce ad uno stress cardiaco (*Naeije, 2010*) e induce una serie di adattamenti respiratori e cardiovascolari atti a mantenere un'adeguata ossigenazione nei vari sistemi dell'organismo (*Donegani et al., 2012*). L'ipossia acuta, l'attività fisica, la disidratazione e il freddo causano l'attivazione del sistema nervoso simpatico in altitudine, il risultato di tutto ciò porta alla vasocostrizione e ad un aumento della frequenza cardiaca, della pressione sanguigna e della gittata cardiaca (*Mieske et al., 2010*) (Tabella II). Dopo una rapida ascesa in altitudine, l'attività del sistema nervoso parasimpatico viene inibita da una significativa risposta simpatica, entrambe predominanti sistematicamente e localmente. Specificatamente, effetti diretti (stimolazione del midollo della ghiandola surrenale) e indiretti (riflesso dei chemorecettori e l'alterazione della funzione dei barocettori), danno come conseguenza il rilascio di adrenalina entro pochi minuti o ore dall'esposizione all'HH (*Higgins et al., 2010*). Le prime manifestazioni con cui si trovano a fare i conti gli alpinisti sono la tachicardia, le palpitazioni e la dispnea ovvero i sintomi di una "sofferenza cardiaca" (*Naeije, 2010*).

In aggiunta, i principali adattamenti cardiaci sono: l'aumento della frequenza cardiaca, della contrattilità e della portata cardiaca, la conseguenza di questi adattamenti è l'aumentano il lavoro cardiaco e la sua richiesta di O₂ (*Donegani et al., 2012*).

Si vanno ad innescare una serie di risposte fisiologiche che aiutano a mantenere un'adeguata ossigenazione tissutale in AQ, attraverso un processo che prende il nome di acclimatazione. La sua efficacia dipende da diversi fattori, dalla durata dell'esposizione, dall'età, dalla PaO₂ a livello del mare e dalla frequenza respiratoria.

Questo cruciale processo aumenta la ventilazione, la gittata cardiaca, il volume degli eritrociti, la capacità di trasporto di O₂ ematico e porta a modificazioni metaboliche a livello cellulare e del microcircolo (*Parati et al., 2018*).

Anche l'aspetto metabolico subisce delle modifiche, l'aumento dell'adrenalina stimola la glicogenolisi, di conseguenza si verifica un aumento del glucosio, quest'ultimo viene poi utilizzato sia durante il riposo che nell'attività fisica, causando un maggiore incremento del livello di lattato ematico, portando al fenomeno del paradosso del lattato² (*Higgins et al., 2010*).

A livello vascolare, il primo e il più importante meccanismo di adattamento all'ipossia indotto dall'altitudine è la vasocostrizione dei vasi dell'arteria polmonare e la vasodilatazione delle arterie periferiche e centrali (*Donegani et al., 2012*).

La stimolazione mediata dall'ipossia verso il sistema cardiovascolare raggiunge i suoi massimi effetti durante i primi giorni dell'esposizione all'AQ (*Rimoldi et al., 2010*).

Tabella II La regolazione cardiovascolare e del sistema nervoso autonomo indotta dall'altitudine (Rimoldi et al., 2010)

Parameter	Acute Exposure	Long-term Exposure
Heart rate	↑↑ ^{4,6}	↑ ^{4,5}
Stroke volume	= or ↓ ⁵	↓ ⁵
Cardiac output	↑↑ ^{4,6}	↑ ^{4,5}
LVEF	↑↑ ^{4,7}	↑ ⁴
Coronary blood flow	↑↑ ⁸	=
Systemic blood pressure	↑ ⁹⁻¹³	↑ ^{9,13}
Pulmonary artery pressure	↑↑ ^{1,4,14,15}	↑ ⁴
Sympathetic activity	↑↑ ^{1,2}	↑ ³
Adrenoreceptor density	= ²	↓ ²
Parasympathetic drive	= ²	↑↑ ²
Muscarinic receptor density	= ²	↑↑ ²

↑↑, clearly increasing; ↑, slightly increasing; ↓, slightly decreasing; =, equally to low altitude (references in text).

² In seguito all'accumulazione del lattato a livello ematico durante l'esercizio fisico aumenta durante l'ascesa ma diminuisce durante l'acclimatazione, il paradosso è che ciò accade senza che ci sia una modificazione del trasporto di ossigeno ai muscoli (*Van Hall et al., 2009*).

LA PRESSIONE SANGUIGNA E FREQUENZA CARDIACA

In condizioni ipossiche, si genera una vasocostrizione endoteliale che comporta una diminuzione della pressione arteriosa. Dopo alcune ore, si ristabilisce l'equilibrio per mezzo di riflessi neurovegetativi mediati dai chemorecettori carotidei (*Parati et al., 2018*).

Si è notato inoltre, che durante il periodo di acclimatazione la pressione tende ad aumentare, questo perché si attiva il sistema nervoso simpatico; una permanenza definitiva determina un declino sia della pressione sistolica che diastolica (*Naeije, 2010*).

La frequenza cardiaca a riposo e sotto sforzo massimale aumenta, per l'effetto della stimolazione nervosa simpatica, oltre i 5000 m l'aumento è ancora più significativo (*Donegani et al., 2012*).

IL RITMO

In altitudine l'alterazione del ritmo cardiaco avviene principalmente durante il sonno, dove si vanno ad alternare episodi di apnea, dove le fluttuazioni della frequenza sono più lente, con episodi di iperpnea, dove sono più elevate. Sono diverse le aritmie evidenziate durante le registrazioni ECG Holter: l'arresto sinusale, una spiccata bradicardia con ritmo di scappamento giunzionale o ventricolare, una dissociazione atrio-ventricolare e un ritmo ventricolare. Tutte queste alterazioni del ritmo cardiaco possono essere viste come dei tentativi, da parte del sistema nervoso parasimpatico, di migliorare la perfusione miocardica e contrastare l'ipossia (*Donegani et al., 2012*).

1.5 PATOLOGIE D'ALTA QUOTA

Molte persone salgono in quota per diversi scopi per piacere, per lavoro o per competizioni atletiche (*Luks et al., 2017*), annualmente, sono oltre 40 milioni, tra escursionisti, sciatori e coloro che visitano le regioni montuose delle Alpi (*Burtscher et al., 2021*). Tra i vari cambiamenti, ciò che contraddistingue l'ambientale di AQ è il calo della P_B , la quale causa una riduzione della PO_2 (*Luks et al., 2017*), ragione per cui si sviluppa AMS (*Burtscher et al., 2021*).

Il manifestarsi di una risposta mal adattiva, causa a sua volta la manifestazione di una di tre malattie d'AQ, il mal di montagna acuto (AMS), l'edema cerebrale d'alta quota (*High Altitude Cerebral Edema - HACE*) e l'edema polmonare d'alta quota (*High Altitude Pulmonary Edema - HAPE*) (*Luks et al., 2017*).

IL MAL DI MONTAGNA ACUTO

AMS è un disturbo multi-sistemico con noti aspetti neurologici caratterizzato (*Martí-Carvajal et al., 2012*) da sintomi aspecifici (*Jackson et al., 2020*), che si presenta ad un'altitudine ≥ 2500 m, in individui non acclimatati dopo 4-12 h dall'arrivo in AQ (*Luks et al., 2017*). A moderate ed elevate altitudini, nelle Alpi Orientali, la prevalenza dell'AMS si è visto che aumenta dal 7% a 2200 m al 38% a 3500 m, ed è al 52% a 4559 m (*Very High Altitude*) nelle Alpi Occidentali (*Burtscher et al., 2021*). Le persone che non sono acclimate e che salgono rapidamente in quota sono a rischio di sviluppare qualsiasi malattia debilitante e potenzialmente letale (*Bärtsch & Swenson, 2013*).

Approssimativamente, il 25% dei viaggiatori che si reca nelle aree sciistiche del Colorado, il 50% in Himalaya e quasi l'85% di quelli raggiungono direttamente il Monte Everest riportando sintomi di AMS (*Fiore et al., 2010*).

Il sintomo cardine è rappresentato dalla cefalea, la quale può variare in diversi livelli di intensità, da lievi sentimenti di giramenti di testa a vertigini, severi e prolungati dolori invalidanti quali stanchezza, anoressia, sonnolenza, un generale sentimento di malessere, debolezza e dispnea da sforzo (*Taylor, 2011*).

Anche se molte forme avanzate di AMS possono essere accompagnate da edema periferico, edema peri-orbitale, cambiamenti dello stato mentale, atassia e rantoli, l'iniziale assenza di alcuni segni definitivi richiedono ai medici e ai ricercatori di fare affidamento sui sintomi riferiti dal soggetto per fare diagnosi (*Taylor, 2011*). Inoltre, l'esercizio fisico, la disidratazione, la consumazione di alcol etc. sono dei modulatori della severità dell'AMS (*Burtscher et al., 2021*).

La diagnosi di AMS si basa sull'utilizzo della Lake Louise Scoring System (LLS) (Figura 5), o la versione più corta con 11 item, ESQ-C (*Environmental Symptoms Questionnaire*) dell'ESQ-III di 67 item.

- Headache
 - 0—None at all
 - 1—A mild headache
 - 2—Moderate headache
 - 3—Severe headache, incapacitating
- Gastrointestinal symptoms
 - 0—Good appetite
 - 1—Poor appetite or nausea
 - 2—Moderate nausea or vomiting
 - 3—Severe nausea and vomiting, incapacitating
- Fatigue and/or weakness
 - 0—Not tired or weak
 - 1—Mild fatigue/weakness
 - 2—Moderate fatigue/weakness
 - 3—Severe fatigue/weakness, incapacitating
- Dizziness/light-headedness
 - 0—No dizziness/light-headedness
 - 1—Mild dizziness/light-headedness
 - 2—Moderate dizziness/light-headedness
 - 3—Severe dizziness/light-headedness, incapacitating
- AMS Clinical Functional Score

Overall, if you had AMS symptoms, how did they affect your activities?

 - 0—Not at all
 - 1—Symptoms present, but did not force any change in activity or itinerary
 - 2—My symptoms forced me to stop the ascent or to go down on my own power
 - 3—Had to be evacuated to a lower altitude

Figura 5 2018 Lake Louise Acute Mountain Sickness Score (Roach et al., 2018)

Il *Lake Louise Scoring System*, è un questionario auto-valutativo che include cinque dei principali sintomi (cefalea, nausea, vertigini, stanchezza e disturbi del sonno) ognuno valutato con un punteggio da 0 a 3, dove 0 indica l'assenza di sofferenza, 1 lieve, 2 moderata e 3 per sintomi severi (*Burtscher et al., 2021*); la presenza di AMS è definita con un punteggio della scala ≥ 3 (*Falla et al., 2021*).

L'EDEMA CEREBRALE D'ALTA QUOTA

Le principali manifestazioni neurologiche sono la presenza di atassia del tronco e l'alterazione dello stato mentale, la presenza di diversi sintomi focali o cambiamenti psichiatrici preceduti o no dai sintomi del AMS. L'HACE è la forma acuta più pericolosa tra le malattie d'AQ (*Falla et al., 2021*) ed è noto come lo stadio finale dell'AMS (*Marti-Carvajal et al., 2012*). Si verifica in individui non acclimatati che ascendono rapidamente al sopra dei 2500 m (*Turner et al., 2021*), entro 1-5 giorni dall'arrivo in quota ed è raro che si verifichi al di sotto di queste quote e dopo 1 settimana di acclimatazione (*Luks et al., 2017*).

Attorno all'1-2% degli individui può sviluppare sintomi compatibili con quelli del HACE e solitamente iniziano tra le 24 e le 72 h (*Falla et al., 2021*).

I dati della prevalenza variano notevolmente e dipendono dalla popolazione che viene studiata, ma equivale all'incirca all'1% e aumenta al 3,4% nei soggetti che hanno sofferto di AMS (*Burtscher et al., 2021*).

La differenza tra HACE e AMS, è la disfunzione neurologica (*Jackson et al., 2020*). I sintomi dominanti nei soggetti che ne soffrono includono l'alterazione dello stato di coscienza e atassia (*Burtscher et al., 2021*). Senza trattamenti appropriati, il coma può evolvere molto rapidamente, seguito dalla morte a causa dello sviluppo di un'ernia a livello cerebrale entro 24 h (*Bärtsch & Swenson, 2013*). Inoltre, è caratterizzato da diversi livelli di confusione, anomalie comportamentali (*Turner et al., 2021*), eccessiva dispnea da sforzo (*Luks et al., 2017*), tosse lieve, dolore toracico, la riduzione delle performance durante l'attività fisica (*Luks et al., 2017*), papilledema, edema cerebrale visibile all'imaging e anche risultati coerenti con la sindrome organica cerebrale, come il delirium (*Turner et al., 2021*).

Una diagnosi corretta richiede una RMI (*Burtscher et al., 2021*); l'indagine strumentale, quando possibile, può dimostrare con l'esecuzione di una puntura lombare (rachicentesi) un rialzo della pressione e la presenza di edema rilevata grazie alla TC o RMI (*Jackson et al., 2020*).

L'esatto processo che porta allo sviluppo dell'HACE è sconosciuto (*Taylor, 2011*). Nei pazienti sopravvissuti, i micro sanguinamenti sono visibili all'imaging pesato in suscettibilità magnetica (*Susceptibility Weighted Images - SWI*) nel tratto della materia bianca cerebrale. Le informazioni che si ottengono con questa diagnostica per immagini sono in relazione all'edema vasogenico (extracellulare), parzialmente causato dalla rottura della barriera ematoencefalica (*Blood Brain Barrier - BBB*) e dalla disfunzione endoteliale (*Falla et al., 2021*).

L'EDEMA POLMONARE D'ALTA QUOTA

HAPE rappresenta una conseguenza potenzialmente fatale generata dalla rapida ascesa (*Taylor, 2011*). Si manifesta in individui sani e non, ad un'altitudine >2500-3000 m, all'incirca 1-5 giorni successivi all'arrivo in quota; raramente si osserva al di sotto di queste altitudini e dopo una settimana di acclimatazione (*Luks et al., 2017*).

L'incidenza nelle persone con una storia di HAPE sconosciuta è del 0,2% se salgono a 4500 m in 4 giorni, è del 2% se raggiungono i 5500 m in 7 giorni, aumenta dal 6% al 15% se si raggiunge la vetta in 1-2 giorni. Il rischio aumenta nel momento in cui un individuo ha avuto una storia di HAPE (per esempio il rischio è del 60% se si sale a 4500 m in 2 giorni) (Bärtsch & Swenson, 2013). I fattori di rischio che contribuiscono allo sviluppo di HAPE includono: la suscettibilità individuale, una storia di malattia d'AQ, la rapida ascesa e lo sforzo durante l'esercizio fisico (Fiore et al., 2010).

Inoltre, può essere aggravato da infezioni, edema cerebrale, trombosi polmonare, geloni o dalla sindrome compartimentale durante l'immobilizzazione (Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT), 2007).

I sintomi che caratterizzano questa condizione sono la perdita della forza, dispnea, tosse secca con sforzo seguita da dispnea a riposo, rantolo, cianosi, espettorato schiumoso di color rosa (Bärtsch & Swenson, 2013), riduzione delle performance durante lo svolgimento di esercizi fisici (Luks et al., 2017), tachipnea, tachicardia, diminuzione della SpO₂ (Taylor, 2011).

La fisiopatologia che ne sta alla base non è del tutto compresa, ma il primo meccanismo che si presume ne sia la causa è l'eccessiva vasocostrizione polmonare, la quale è a sua volta indotta dall'aumento della pressione capillare (Fiore et al., 2010), portando così alla formazione dell'edema polmonare non cardiogeno (Bärtsch & Swenson, 2013). Viene confermata la diagnosi se è presente una manifestazione clinica sospetta coerente con la sintomatologia e si verifica una diminuzione della saturazione; inoltre, grazie all'esecuzione di un RX al torace si può osservare la presenza di macchie distribuite in modo asimmetrico in sede polmonare (Taylor, 2011).

CAPITOLO 2. MATERIALI E METODI

SCOPO DELLA RICERCA

L'obiettivo primario di questa tesi è quello di ricercare in letteratura delle strategie educative e preventive per tutti quei soggetti che si recano in AQ, in modo tale che possano essere in grado di riconoscere la comparsa di patologie cardiovascolari e/o neurologiche. Gli scopi secondari sono volti a far acquisire nozioni base su segni/sintomi, rilevazione dei parametri vitali e l'auto somministrazione di semplici scale di valutazione per esaminare la comparsa di alterazioni dello stato di coscienza. Inoltre rendere le persone più consapevoli e informate dei rischi che possono incontrare in un ambiente così ostile.

QUESITO DI RICERCA

Quali sono gli interventi educativi e preventivi migliori che si attuano in soggetti adulti che si recano in AQ per limitare lo sviluppo di patologie neurologiche e cardiovascolari?

La struttura del quesito clinico più adatta è la formulazione di un PIO.

PIO: (popolazione/interventi/out-come)

P	Soggetti adulti che ascendono in alta quota
I	Educazione e prevenzione delle diverse patologie, segni/sintomi, rischi e complicanze
O	Riconoscere e prevenire la comparsa delle patologie correlate all'altitudine

FONTI DEI DATI

La ricerca degli articoli e dei dati consultati è stata condotta nei mesi tra agosto 2022 e settembre 2022, nelle seguenti banche dati: PubMed, Scopus, Cochrane Library e Chinahl.

KEY-WORDS

Per la ricerca del materiale nelle diverse banche dati le key words utilizzate sono state le seguenti: altitude, AMS, HAPE, HAPE, hypoxia, high altitude, cardiovascular disease, neurological disease, prevention, therapy, physiopathology.

STRATEGIA DI RICERCA

Per comporre le diverse stringhe di ricerca principalmente sono stati utilizzati gli operatori booleani OR e AND, in tutte le banche dati.

- high altitude AND cardiovascular disease;
- high altitude AND neurological disease;
- acute mountain sickness;
- high altitude medical problems;
- hypoxia AND high altitude;
- ("Altitude Sickness"[Mesh] AND "Altitude Sickness/physiopathology"[Mesh] AND "Altitude Sickness/epidemiology"[Mesh] AND "Altitude Sickness/diagnosis"[Mesh] AND "Altitude Sickness/therapy"[Mesh]).

CRITERI DI SELEZIONE

I criteri applicati per la selezione degli studi su cui si è basata la ricerca, sono stati la data di pubblicazione entro gli ultimi 10 anni, nella sezione “tipo di articolo” è stata presa in considerazione solo la voce “review”.

Differente invece è stata la scelta degli articoli di background utilizzati per le informazioni riguardanti il problema e i criteri inseriti sono stati i seguenti: data di pubblicazione entro gli ultimi 10 anni, review, specie umana e l’età adulta (dai 19 ai 44 anni). In aggiunta, il materiale doveva essere in full text o free full text e in lingua italiana o inglese.

CAPITOLO 3. RISULTATI

Per maggiori dettagli, gli studi sono stati analizzati e raggruppati nell'allegato 1.

3.1 PREVENZIONE NON FARMACOLOGICA

ASCESA GRADUALE (ACCLIMATAZIONE)

L'ipossia e la diminuzione della P_B , rappresentano le prime cause per lo sviluppo delle patologie d'AQ, motivo per cui un'ascesa graduale rappresenta la più importante misura di prevenzione per limitare l'instaurarsi di queste malattie (*Burtscher et al., 2021*). Questo processo, consente agli individui di modulare la carenza di O_2 , di migliorare la loro sopravvivenza e le performance; per mezzo di risposte integrate che vanno ad implementare il trasporto di O_2 alle cellule, mediante la regolazione del sistema ematologico e cardio-respiratorio (*Martí-Carvajal et al., 2012*).

Controllare la qualità dell'ascesa, in termini di metri da effettuare giornalmente, è estremamente efficace per prevenire le patologie d'AQ (*Luks et al., 2019*). Per gli scalatori, ma principalmente per le persone che non hanno esperienza in altitudine, "ascesa graduale" significa quindi (*Martí-Carvajal et al., 2012*):

- evitare di salire rapidamente e dormire ad altitudini > 3000 m;
- spendere 2 o 3 notti tra i 2500 e i 3000 m prima di salire più in alto;
- per una gita giornaliera in AQ il ritorno a bassa quota per dormire aiuta l'acclimatazione;
- per individui non acclimatati che provengono dal livello del mare oppure al di sotto di un'altitudine ≤ 1200 m, che si devono recare al di sopra dei 2500 m, è opportuno trascorrere una o più notti ad un'altezza intermedia, generalmente tra i 1500 e i 2200 m (*Zafren, 2014*);
- un'esposizione a breve termine, per esempio di 15-60 min o di poche ore è improbabile che faciliti e/o aiuti l'acclimatazione, al contrario se è più lunga (per esempio > 8 h al giorno per > 7 giorni) è molto più probabile trarne dei benefici (*Luks et al., 2019*);
- "The Himalayan Rescue Association" (HRA), raccomanda di salire non più di 300 m al giorno, concedersi un giorno di riposo per ogni 600-900 m effettuati e non percorrere più di 800 m al giorno di dislivello (*Zafren, 2014*);

- “*The Wilderness Medical Society*” (WMS), raccomanda di limitare l’ascesa a 500 m al giorno, seguiti da giorni di riposo ogni 3-4 giorni (*Zafren, 2014*), mentre lo studio di (*Jackson et al., 2020*), raccomanda una lenta ascesa con il raggiungimento massimo di 300 m di dislivello al giorno quando si superano i 3000 m.

Quando è possibile, attuare un’ascesa graduale e la pre-acclimatazione, in quanto aiutano a prevenire AMS (grado della raccomandazione: 1C).

Un’ascesa graduale, è raccomandata per prevenire AMS e HAPE (grado della raccomandazione: 1B) (*Luks et al., 2019*).

“*La regola degli scalatori: scala verso l’alto ma dormi in basso*” (*Zafren, 2014*).

PRE- ACCLIMATAZIONE E L’USO DI TENDE IPOSSICHE

Le strategie di pre-acclimatazione come riportato da vari autori, (*Burtscher et al., 2021, Jackson et al., 2020, Martí-Carvajal et al., 2012*), a prescindere dal fatto che ci si possa trovare in un ambiente naturale o artificiale (come nelle tende ipossiche), mirano ad indurre dei cambiamenti ventilatori, metabolici, ematologici, neurofisiologici ed ormonali, utili per favorire un adeguato adattamento all’AQ prima del soggiorno. Lo studio di *Burtscher et al., 2021*, evidenzia l’efficacia dell’esposizione, indipendentemente che questa avvenga poco prima o a distanza di 2 mesi dal viaggio. La revisione di *Luks et al., 2019*, analizza l’efficacia dell’utilizzo delle tende ipossiche per andare a migliorare l’acclimatazione negli individui.

Molano et al., 2019, hanno comparato una condizione climatica normale ad una situazione simile a quella dell’AQ (in 2 studi la FiO_2 varia dai 0.12 ai 0.16, solo in uno si è mantenuta normale), analizzando tre studi (140 partecipanti), ad un’altitudine ≥ 4500 m, per una durata dai 10 ai 21 giorni di pre-acclimatazione. Ricontrando 62 eventi di AMS, tra questi un 48.6% in condizioni normali e un 39.7% sotto simulazione.

Questa revisione lo identifica come uno strumento efficace per diminuire l’incidenza dell’AMS, inoltre offre un’esposizione prolungata a condizioni ipossiche, dove il numero di giorni e altri fattori (per esempio la qualità del sonno) non vengono compromessi (grado della raccomandazione: 2B) (*Luks et al., 2019*).

PREPARAZIONE FISICA

Migliorare le capacità aerobiche prima di approcciarsi all'AQ risulta essere funzionale, in quanto ci si trova di fronte ad un declino del consumo massimo di O₂ (V_{O₂MAX}) e di O₂ (*Burtscher et al., 2021*).

Lo svolgimento di esercizi aerobici, si è visto che non porta ad alcun beneficio per l'acclimatazione, ma sono utili per la preparazione di attività come il trekking o l'arrampicata (*Zafren, 2014*). L'esecuzione di specifici esercizi, viene richiesta per creare una condizione di adattamento a livello muscoloscheletrico e l'intensità di quest'ultimi si basa su tre condizioni: 1) dall'organizzazione del viaggio, 2) dallo stato di salute e 3) dalla forma fisica.

Viene consigliata la combinazione di esercizi di resistenza e di forza, inoltre, la preparazione dovrebbe includere una camminata in discesa con il massimo carico per sviluppare i quadricipiti. Questi suggerimenti sono fondamentali per coloro che si ri-approcciano all'AQ, specialmente i soggetti anziani e chi presenta comorbilità (*Burtscher et al., 2021*).

ALTRI METODI DI PREVENZIONE

Sono diverse le accortezze che si possono attuare per prevenire lo sviluppo delle patologie d'AQ, riconosciamo: il mantenimento di un adeguato apporto di liquidi poiché i sintomi della disidratazione sono simili a quelli dell'AMS (*Luks et al., 2019*), evitare l'assunzione di alcol, farmaci ipnotico sedativi, l'iperaffaticamento muscolare e una dieta ricca di carboidrati (*Martí-Carvajal et al., 2012*). Si suggerisce anche un supporto vitaminico e/o di integratori, come antiacidi e antiossidanti (*Molano Franco et al., 2019*). Inoltre, l'assunzione della pianta medica Ginkgo Biloba (un antiossidante), non viene consigliata per la prevenzione delle patologie d'AQ (grado della raccomandazione: 1C) (*Luks et al., 2019, Burtscher et al., 2021, Martí-Carvajal et al., 2012, Zafren, 2014*). Lo studio *Burtscher et al., 2021*, enfatizza l'importanza di ottenere la storia dei viaggi del paziente e se in passato ha manifestato patologie d'AQ, in quanto risultano essere fattori predittivi. Per tutti i soggetti che si spingono oltre i 7000 m, è indicata l'esecuzione di check-up cardiopolmonare e praticare esercizi che compensano il lavoro cardiaco e polmonare (*Burtscher et al., 2021*).

3.2 PREVENZIONE FARMACOLOGICA

ACETAZOLAMIDE

Un diuretico inibitore dell'anidraasi carbonica, che agisce riducendo il riassorbimento renale dei bicarbonati (*Zafren, 2014*). Questo porta ad un aumento della loro escrezione urinaria (alcalinizzazione urinaria) e della diuresi e allo sviluppo di un'acidosi metabolica (*Burtscher et al., 2021*). Per compensare l'organismo, anche grazie allo stimolo respiratorio che fornisce il farmaco, viene incentivata l'iperventilazione la quale porta all'instaurarsi di una condizione di alcalosi respiratoria (*Zafren, 2014*). Si vanno a sfruttare i suoi effetti, infatti, viene utilizzato per accelerare il processo di acclimatazione, poiché ne mima le diverse fasi, ma anche perché va a mascherare i sintomi di AMS (*Zafren, 2014*).

Grazie ad un trial clinico, si è visto che raggiunge i suoi effetti, in termini di riduzione del rischio di AMS, nel momento in cui si raggiungono i 2500 m (*Burtscher et al., 2021*).

La dose che va a rispondere alle misure preventive negli adulti, è di 125 mg ogni 12 h (*Luks et al., 2019, Burtscher et al., 2021, Zafren, 2014*), la somministrazione va iniziata il giorno dopo che si ha raggiunto la vetta e va portata avanti per due giorni (*Burtscher et al., 2021, Zafren, 2014, Luks et al., 2019*). *Zafren, 2014 e Luks et al., 2019*, affermano che un dosaggio maggiore di 125 mg (per esempio 250 mg, 500mg, 700 mg, 750 mg) di farmaco non porta agli effetti desiderati, ma potrebbe condurre allo sviluppo di effetti collaterali, per esempio parestesia alle dita.

L'acetazolamide rappresenta un farmaco che consente ai viaggiatori di prevenire il rischio (moderato o elevato) di sviluppare AMS (grado della raccomandazione: 1A) (*Luks et al., 2019*).

DESAMETASONE

Un farmaco efficace nella prevenzione di AMS, HACE e HAPE (*Burtscher et al., 2021*).

La dose raccomandata per gli adulti è di 2 mg ogni 6 h, se ci troviamo di fronte ad una situazione ad alto rischio, (per esempio operazioni di soccorso ad un'altitudine > 3500 m) oppure 4 mg ogni 12 h (*Luks et al., 2019, Zafren, 2014*).

L'assunzione va iniziata il giorno dopo l'ascesa, non deve superare i 10 giorni e l'interruzione deve avvenire dopo 2-3 giorni che si ha raggiunto il punto più alto per dormire oppure quando si inizia la discesa (*Zafren, 2014*).

Per chi raggiunge i 4000 m, o si trova in una condizione di estremo rischio (per esempio operazioni di soccorso) la dose consigliata equivale a 4 mg ogni 6 h (*Zafren, 2014, Luks et al., 2019*).

Si prescrive a tutti gli individui ai quali è controindicata l'acetazolamide e quando non è possibile seguire un'ascesa adeguata (*Burtscher et al., 2021*).

L'effetto della combinazione tra l'acetazolamide e il desametasone, è maggiore rispetto l'assunzione isolata dell'acetazolamide per prevenire AMS (*Zafren, 2014*).

Il desametasone può essere utilizzato quando viene sconsigliata l'assunzione dell'acetazolamide (insufficienza epatica, renale e surrenale), per adulti che vanno in contro al rischio di sviluppare AMS (grado della raccomandazione: 1A) (*Luks et al., 2019*).

NIFEDIPINA, calcio antagonista, 30 mg ogni 12 h vengono utilizzati per la prevenzione e il trattamento dell'HAPE (*Burtscher et al., 2021, Jackson et al., 2020*). L'assunzione va iniziata il giorno prima dell'ascesa e continuata per 5 giorni dopo aver raggiunto il punto più alto dove dormire, a meno che non si esegua una discesa immediata (*Zafren, 2014*).

SALMETEROLO, agonista selettivo dei recettori β_2 , si è visto che diminuisce del 50% l'incidenza dell' HAPE negli individui suscettibili (*Luks et al., 2019*). Si raccomanda l'assunzione di 125 μ g per via inalatoria due volte al giorno (*Zafren, 2014, Luks et al., 2019*). Nonostante ciò, gli studi di *Zafren, 2014 e Burtscher et al., 2021*, consigliano l'utilizzo del farmaco come supplemento alla nifedipina in individui ad alto rischio o con una storia ricorrente di HAPE.

Il salmeterolo non viene raccomandato per la prevenzione di HAPE (grado della raccomandazione: 2B) (*Luks et al., 2019*).

CAPITOLO 4. DISCUSSIONI E CONCLUSIONI

Il quesito su cui si è basata questa revisione è il seguente: quali sono gli interventi educativi e preventivi migliori che si attuano in soggetti adulti che si recano in AQ per limitare lo sviluppo di patologie neurologiche e cardiovascolari?

Attraverso la ricerca in letteratura sono stati analizzati 7 studi, di cui: 6 revisioni sistematiche e 1 linea guida, in cui sono emersi diversi approcci farmacologici e non, volti a prevenire le patologie d'AQ.

4.1 DISCUSSIONI

TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

I trattamenti non farmacologici maggiormente discussi, in questo elaborato di tesi, riguardano: l'ascesa graduale e l'acclimatazione, la pre-acclimatazione e l'uso di tende ipossiche, la preparazione fisica ed ulteriori metodi di prevenzione meno conosciuti.

Come citato da vari autori (*Burtscher et al., 2021, Luks et al., 2019, Zafren, 2014, Jackson et al., 2020, Martí-Carvajal et al., 2012*), l'acclimatazione rappresenta il principale metodo di prevenzione per coloro che devono affrontare l'AQ. Lo studio di *Burtscher et al., 2021*, afferma che questo tipo di intervento viene considerato il principale determinante nella preparazione e nelle escursioni, per ottenere un soggiorno in quota sicuro e sereno.

Come indicato da *Luks et al., 2019*, l'utilizzo delle tende ipossiche rappresenta un'ulteriore e valido metodo volto a prevenire l'AMS.

Sebbene risulti dimostrato che questo tipo di intervento sia efficace, solamente due revisioni citano questo specifico argomento, lo studio di *Molano Franco et al., 2019*, analizza tre studi, paragonando una condizione normale ad una condizione in cui viene simulata l'altitudine, e quello di *Luks et al., 2019* il quale si basa su uno studio RCT.

Inoltre, i benefici che si traggono da questo approccio, risultano essere più probabili con una lunga esposizione (> 8 h al giorno), diversi giorni prima del viaggio in AQ. Mentre una breve o non frequente esposizione, come può essere una seduta di allenamento, non porta ad alcun vantaggio (*Luks et al., 2019*).

Zafren, 2014, afferma che anche individui fisicamente preparati e in allenamento costante, possano andare in contro ad un maggior rischio di sviluppo delle malattie d'AQ, poiché indirettamente le loro abilità li spingono a salire più rapidamente.

Attualmente, viene richiesto, a chi svolge trekking o spedizioni, di effettuare un check-up medico prima dell'ascesa in quota, anche se non sono ancora chiare le modalità e i tipi di esami utili (*Burtscher et al., 2021*).

Per quanto riguarda l'assunzione di fitoterapici quali il Ginkgo Biloba, le attuali conoscenze non sono schierate a favore del suo utilizzo (*Burtscher et al., 2021, Luks et al., 2019, Zafren, 2014*).

TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

La prevenzione farmacologica generalmente non viene raccomandata, tanto che a volte non viene nemmeno prescritta o richiesta, se il soggetto che ascende in quota osserva i vari approcci non farmacologici, i quali fanno parte di un adeguato "profilo d'ascesa" (*Jackson et al., 2020*). Tuttavia però, rappresenta un'alternativa per individui vulnerabili e/o in quei casi in cui la salita rappresenta l'unica soluzione (per esempio operazioni di salvataggio) (*Burtscher et al., 2021*).

L'acetazolamide (Diamox), un inibitore dell'anidraasi carbonica, rappresenta il farmaco di prima scelta, impiegato nella prevenzione delle patologie d'AQ e/o per chi non può evitare una rapida ascesa (*Zafren, 2014*). La sua efficacia viene riportata all'interno di quattro studi (*Burtscher et al., 2021, Luks et al., 2019, Zafren, 2014, Jackson et al., 2020*), dove vengono evidenziati i suoi effetti positivi, poiché va a mimare gli effetti dell'acclimatazione. Inoltre, la sua assunzione porta ad un miglioramento dei disturbi del sonno e del respiro periodico (Respiro di Cheyne-Stokes) in altitudine (*Burtscher et al., 2021*). L'aumento della diuresi può provocare diversi effetti collaterali quali, vertigini, capogiri, nausea, vomito, diarrea, modificare la sensazione del gusto (in particolar modo per l'acqua frizzante), calcoli renali e miopia. Se si assume la dose raccomandata gli effetti avversi vengono meno (*Burtscher et al., 2021*).

Può generare una reazione allergica (rash cutaneo), in tutte quelle persone sensibili ad alcuni antibiotici sulfamidici, per tanto è importante che venga effettuato un test di prove allergiche prima che si intraprenda il viaggio (*Zafren, 2014*). Dosi superiori come evidenziato da *Luks et al., 2019* e *Zafren, 2014*, non generano alcun effetto terapeutico, anzi aumentano ulteriormente il rischio di sviluppare effetti avversi.

Il desametasone, corticosteroide, rappresenta il farmaco di seconda linea, per la prevenzione delle patologie d'AQ (*Burtscher et al., 2021*), a differenza dell'acetazolamide, quest'ultimo non va a facilitare l'acclimatazione (*Luks et al., 2019*). Quale sia il suo meccanismo d'azione non è ancora noto, ma è in grado di causare effetti euforici e antiemetici (*Zafren, 2014*) e un uso prolungato, porta ad una soppressione surrenale (*Luks et al., 2019*). Viene prescritto nel momento in cui l'acetazolamide viene controindicata a causa delle possibili reazioni allergiche, di esperienze passate di effetti avversi oppure quando non è possibile seguire i protocolli per un'ascesa appropriata (*Burtscher et al., 2021*).

La nifedipina, un calcio antagonista, viene utilizzata per ridurre le resistenze vascolari polmonari (*Martí-Carvajal et al., 2012*), che comporta a sua volta una diminuzione della pressione arteriosa polmonare (*Jackson et al., 2020*), rappresenta il principale farmaco utilizzato per la prevenzione dell'HAPE in individui suscettibili (*Luks et al., 2019, Burtscher et al., 2021, Jackson et al., 2020*).

Il salmeterolo, un agonista selettivo dei recettori β_2 -adrenergici a lunga durata d'azione (*Zafren, 2014*), aumenta la clearance alveolare attraverso la stimolazione dei canali del sodio trans-epiteliali (*Martí-Carvajal et al., 2012, Burtscher et al., 2021*). Rappresenta un farmaco di supporto alla nifedipina in individui ad alto rischio e con una storia chiara di HAPE ricorrente (*Zafren, 2014*). In uno studio RCT analizzato da *Luks et al., 2019*, si è visto che diminuisce del 50% l'incidenza di HAPE in soggetti suscettibili. Nonostante la sua efficacia, dosi molto elevate possono portare alla manifestazione di effetti collaterali come tremori e tachicardia (*Luks et al., 2019*).

4.2 CONCLUSIONI

Attraverso questa tesi si è cercato di indagare quali potessero essere gli interventi migliori in ambito di prevenzione ed educazione, e quale fosse la loro efficacia ed efficienza di applicabilità negli individui che si recano in AQ. Le ricerche svolte fino ad oggi, effettuate non solo su animali ma anche sull'uomo, forniscono delle basi di partenza per andare ad indagare ulteriormente questa tematica.

Nonostante la relativamente scarsa letteratura sull'argomento, questa nuova era tecnologica rappresenta un grandissimo vantaggio per poter creare, sì nuove ricerche, ma anche fungere da stimolo per sviluppare metodologie di prevenzione e di trattamento sempre più a l'avanguardia. Questo perché, negli anni sempre più persone inesperte si recano in ambienti ostili e ad alto rischio di sviluppo di complicanze mediche, come lo è la montagna d'AQ.

Quindi, far sì che gli individui vengano sensibilizzati in merito all'argomento, consente loro di approcciarsi in modo sicuro e responsabile all'AQ. Si cerca soprattutto di favorire la prevenzione non farmacologica, poiché in primo luogo non li espone ad effetti collaterali ed inoltre aiuta i soggetti ad osservare maggiormente le diverse linee guida, le quali rappresentano un importante strumento per i meno esperti. Va precisato che tutte le diverse misure preventive non vanno ad eliminare totalmente il rischio di sviluppo delle varie patologie, ma vanno semplicemente a limitarne l'insorgenza.

Visto che il ruolo ricoperto dall'infermiere in AQ è ancora limitato e molto delicato, il lavoro in equipe e la comunicazione risultano essere due aspetti fondamentali ed indispensabili ancor più che nei "classici" ambienti in cui si trova abitualmente a lavorare. Per questo è necessario fornire la giusta preparazione e le giuste conoscenze a tutti coloro che decidono di operare in un ambiente così ostile.

In definitiva, grazie a questa figura professionale, si possono ottenere diverse metodologie atte a migliorare quella che è la parte educativa e preventiva per coloro che si recano in AQ, nonostante siano ancora molte le conoscenze da sviluppare.

BIBLIOGRAFIA

- Ainslie, P. N., & Ogoh, S. (2010). Regulation of cerebral blood flow in mammals during chronic hypoxia: A matter of balance: Hypoxia-induced regulation of cerebral perfusion. *Experimental Physiology*, 95(2), 251–262.
- Alexander I. R. Jackson, Andrew F. Cumpstey and Michael P.W. Grocott. (2020). Acute high-altitude pathologies and their treatment. *Acute High-Altitude pathologies and Their Treatment*, 11, 7.
- Bärtsch, P., & Swenson, E. R. (2013). Acute High-Altitude Illnesses. *New England Journal of Medicine*, 368(24), 2294–2302.
- Brugniaux, J. V., Hodges, A. N. H., Hanly, P. J., & Poulin, M. J. (2007). Cerebrovascular responses to altitude. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 158(2–3), 212–223.
- Burtscher, M., Hefti, U., & Hefti, J. P. (2021). High-altitude illnesses: Old stories and new insights into the pathophysiology, treatment and prevention. *Sports Medicine and Health Science*, 3(2), 59–69.
- Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). (2007). Statement on high-altitude illnesses. 33, 20.
- Donegani, E., Hillebrandt, D., Windsor, J., Küpper, T., Gieseler, U., & Rodway, G. (2012). Persone che vanno in montagna con preesistenti patologie cardiovascolari. 21, 28.
- Falla, M., Giardini, G., & Angelini, C. (2021). Recommendations for traveling to altitude with neurological disorders. *Journal of Central Nervous System Disease*, 13, 117957352110534.
- Fiore, D. C., Hall, S., & Shoja, P. (2010). Altitude Illness: Risk Factors, Prevention, Presentation, and Treatment. 82(9), 8.

- Gonzalez Garay AG, Molano Franco D, Nieto Estrada VH, Martí-Carvajal AJ, Arevalo-Rodriguez I. (2018) Interventions for preventing high altitude illness: Part 2. Less commonly-used drugs. Cochrane Emergency and Critical Care Group, curatore. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 12 marzo 2018 [citato 10 ottobre 2022]; (12).
- Herbert N. Hultgren (1979). High-Altitude Medical Problems. *Clinical Orthopaedics and Related Research*;16.
- Higgins, J. P., Tuttle, T., & Higgins, J. A. (2010). Altitude and the heart: Is going high safe for your cardiac patient? *American Heart Journal*, 159(1), 25–32.
- Hoiland, R. L., Bain, A. R., Rieger, M. G., Bailey, D. M., & Ainslie, P. N. (2016). Hypoxemia, oxygen content, and the regulation of cerebral blood flow. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 310(5), R398–R413.
- Hou, Y.-P., Wu, J.-L., Tan, C., Chen, Y., Guo, R., & Luo, Y.-J. (2019). Sex-based differences in the prevalence of acute mountain sickness: A meta-analysis. *Military Medical Research*, 6(1), 38.
- Irie K, Iseki H, Okamoto K, Nishimura S, Kagechika K. Introduction of the Purdue Pegboard Test for fine assessment of severity of cervical myelopathy before and after surgery. *J Phys Ther Sci*. 2020;32(3):210–4.
- Jackson, A. I. R., Cumpstey, A. F., & Grocott, M. P. W. (2020). Acute high-altitude pathologies and their treatment. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, 11, 42–48

- Luks, A. M., Auerbach, P. S., Freer, L., Grissom, C. K., Keyes, L. E., McIntosh, S. E., Rodway, G. W., Schoene, R. B., Zafren, K., & Hackett, P. H. (2019). Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Acute Altitude Illness: 2019 Update. *Wilderness & Environmental Medicine*, 30(4), S3–S18.
- Luks, A. M., Swenson, E. R., & Bärtsch, P. (2017). Acute high-altitude sickness. *European Respiratory Review*, 26(143), 160096.
- Mallet, R. T., Burtscher, J., Richalet, J.-P., Millet, G. P., & Burtscher, M. (2021). Impact of High Altitude on Cardiovascular Health: Current Perspectives. *Vascular Health and Risk Management*, Volume 17, 317–335.
- Martí-Carvajal, A. J., Hidalgo, R., & Simancas-Racines, D. (2012). Interventions for preventing high altitude illness. In *The Cochrane Collaboration (A c. Di)*, *Cochrane Database of Systematic Reviews* (p. CD009761). John Wiley & Sons, Ltd.
- Mieske, K., Flaherty, G., & O'Brien, T. (2010). Journeys to High Altitude—Risks and Recommendations for Travelers with Preexisting Medical Conditions. *Journal of Travel Medicine*, 17(1), 48–62.
- Miles, S., Howlett, C. A., Berryman, C., Nedeljkovic, M., Moseley, G. L., & Phillipou, A. (2021). Considerations for using the Wisconsin Card Sorting Test to assess cognitive flexibility. *Behavior Research Methods*, 53(5), 2083–2091.
- Molano Franco, D., Nieto Estrada, V. H., Gonzalez Garay, A. G., Martí-Carvajal, A. J., & Arevalo-Rodriguez, I. (2019). Interventions for preventing high altitude illness: Part 3. Miscellaneous and non-pharmacological interventions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Naeije, R. (2010). Physiological Adaptation of the Cardiovascular System to High Altitude. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 52(6), 456–466.

- Parati, G., Agostoni, P., Basnyat, B., Bilo, G., Brugger, H., Coca, A., Festi, L., Giardini, G., Lironcurti, A., Luks, A. M., Maggiorini, M., Modesti, P. A., Swenson, E. R., Williams, B., Bärtsch, P., & Torlasco, C. (2018). Clinical recommendations for high altitude exposure of individuals with pre-existing cardiovascular conditions. *European Heart Journal*, 39(17), 1546–1554.
- Rimoldi, S. F., Sartori, C., Seiler, C., Delacrétaz, E., Mattle, H. P., Scherrer, U., & Allemann, Y. (2010). High-Altitude Exposure in Patients with Cardiovascular Disease: Risk Assessment and Practical Recommendations. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 52(6), 512–524.
- Rodgers ZB, Detre JA, Wehrli FW (luglio 2016). MRI-based methods for quantification of the cerebral metabolic rate of oxygen. *J Cereb Blood Flow Metab.* 36(7):1165–85.
- Scarpina, F., & Tagini, S. (2017). The Stroop Color and Word Test. *Frontiers in Psychology*, 8.
- Taino, G., Giardini, G., Pecchio, O., Brevi, M., Giorgi, M., Verardo, M. G., Detragiache, E., & Imbriani, M. (2012). Il lavoro in i: Nozioni di fisiopatologia, fattori di rischio, sorveglianza sanitaria e criteri per l’elaborazione del giudizio di idoneità. 40.
- Taylor, A. (2011). High-altitude illnesses: Physiology, risk factors, prevention, and treatment. *Rambam Maimonides Medical Journal*, 2(1).
- Turner, R. E. F., Gatterer, H., Falla, M., & Lawley, J. S. (2021). High-altitude cerebral edema: Its own entity or end-stage acute mountain sickness? *Journal of Applied Physiology*, 131(1), 313–325.

- Van Hall G, Lundby C, Araoz M, Calbet JAL, Sander M, Saltin B (2009). The lactate paradox revisited in lowlanders during acclimatization to 4100 m and in high-altitude natives: The high-altitude lactate paradox revisited. *The Journal of Physiology*. 587(5):1117–29.
- Wilson, M. H., Newman, S., & Imray, C. H. (2009). The cerebral effects of ascent to high altitudes. *The Lancet Neurology*, 8(2), 175–191.
- Zafren, K. (2014). Prevention of high altitude illness. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 12(1), 29–39.

ALLEGATI

Allegato 1: analisi degli studi.

TITOLO ARTICOLO, PRIMO AUTORE, ANNO DI PUBBLICAZIONE	TIPO DI STUDIO	CAMPIONE /POPOLAZIONE	OBIETTIVO	INTERVENTI	RISULTATI
<i>Acute high-glittude pathologies and their treatment. Jackson et al., 2020</i>	Revisione della letteratura	Sono stati presi in considerazione studi quantitativi.	La ricerca ha lo scopo di descrivere le tre patologie d'alta quota e definire il ruolo che ricopre l'esposizione acuta.	Gli articoli analizzati per la stesura della revisione sono stati 77.	I trattamenti che consentono di prevenire l'AMS e HACE sono l'ascesa graduale e l'assunzione dell'acetazolamide. L'HAPE si può prevenire con l'ascesa graduale e l'assunzione di farmaci come la nifedipina, si prende in considerazione nel momento in cui ci troviamo di fronte individui suscettibili.
<i>High-glittude illnesses: old stories into the pathophysiology treatment and prevention. Burtcher et al., 2021</i>	Revisione della letteratura	Sono stati presi in considerazione studi quantitativi.	Questa revisione intende fornire delle basi solide per l'assistenza medica a coloro che si recano in quota e per i visitatori stessi.	La ricerca è stata iniziata il 26 Gennaio 2021, e sono stati analizzati 145 articoli.	La prevenzione non farmacologica: la preparazione fisica, l'acclimatazione e l'ascesa graduale, la pgg-acclimatazione prima del soggiorno. Il supporto farmacologico viene dato dall'acetazolamide dal desametasone, dalla nifedipina, dal salmeterolo e dal ginkgo biloba.

<p><i>Interventions for preventing high altitude illness. (Protocol). Marti-Carvajal AJ et al., 2012</i></p>	<p>Revisione della letteratura</p>	<p>Principalmente sono stati visionati studi RCT.</p>	<p>Lo scopo della ricerca è quello di andare a valutare l'efficacia clinica e la sicurezza degli interventi per prevenire le patologie d'alta quota, andando ad analizzare la mortalità delle diverse malattie e i corrispettivi rischi.</p>	<p>La ricerca è stata condotta nelle diverse banche dati: <u>Cochrane Library</u>, <u>MEDLINE</u>, <u>EMBASE</u> e <u>LILACS</u>.</p>	<p>Dalla ricerca si evince che, i trattamenti non farmacologici sono dati dall'acclimatazione, dalla <u>pre-acclimatazione</u>, dall'evitamento di alcol, droga e dell'iperaffaticamento muscolare e una dieta ricca di carboidrati. I trattamenti farmacologici di prima linea da utilizzare come misura preventiva sono l'<u>acetazolamide</u>, il <u>desametasone</u>, il <u>salmeterolo</u>, il <u>tadalafil</u> e la <u>nifedipina</u>.</p>
<p><i>Interventions for preventing high altitude illness: part 2. Less commonly used drugs. Gonzalez Garay et al. 2018</i></p>	<p>Revisione della letteratura</p>	<p>Vengono inclusi trial clinici e revisioni sistematiche.</p>	<p>L'obiettivo è la valutazione dell'efficacia e gli effetti avversi dei farmaci più utilizzati per prevenire le patologie acute d'alta quota in soggetti a rischio di sviluppo di quest'ultime in qualsiasi ambiente.</p>	<p>La ricerca è avvenuta all'interno di <u>Cochrane Central Register of Controlled Trial (CENTRAL)</u>, <u>MEDLINE</u>, <u>Embase</u>, <u>LILACS</u> e <u>WHO ICTRP</u> nel Maggio 2017.</p>	<p>I risultati principali: <u>Acetazolamide</u> (500 mg/die) vs spironolattone (100 mg/die), si sono verificati 37 eventi di AMS un 8.4% in chi assume l'<u>acetazolamide</u> e 23.6% per lo spironolattone RR=0.36 (95% CI 0.18 a 0.70). Nel rischio di sviluppo di HACE o HAPE non sono stati trovati risultati.</p>

<p><i>Interventions for preventing high altitude illness: part 3. Miscellaneous and non pharmacological interventions. Molano Franco et al., 2019</i></p>	<p>Revisione della letteratura</p>	<p>Gli articoli selezionati sono trial clinici e revisioni della letteratura.</p>	<p>L'obiettivo è la valutazione dell'efficacia e degli effetti avversi dei diversi interventi non farmacologici utilizzati per prevenire le patologie acute d'alta quota in soggetti a rischio di sviluppo di quest'ultime in qualsiasi ambiente.</p>	<p>La ricerca è avvenuta all'interno di <u>Cochrane Central Register of Controlled Trial (CENTRAL)</u>, <u>MEDLINE</u>, <u>Embase</u>, <u>LILACS</u> e <u>World Health Organization International Clinical trial Registry Platform (WHO ICTRP)</u> nel Gennaio 2019.</p>	<p>Vengono confrontate due condizioni una situazione normale e una dove viene simulato l'ambiente di alta quota, sono stati 62 gli eventi di AMS, 48.6% in chi era a condizioni climatiche normali, 39.7% nel gruppo di sperimentazione RR 0.85, 95% IC 0.58 a 1.23, I²= 0%. Per il rischio di sviluppo di HACE o HAPE non sono stati trovati dati a supporto. Il confronto tra vitamine e integratori. Antiacidi (12 g/ogni 8h), gli antiossidanti confrontati con la somministrazione del placebo, hanno riportato 14 eventi di AMS, 55.5% in chi ha assunto l'antiossidante, 100% nel gruppo del placebo, RR= 0.58 (95% IC 0.32 a 1.03).</p>
---	------------------------------------	---	---	--	--

<p><i>Prevention of high altitude illness. Zafran et al., 2013</i></p>	<p>Revisione della letteratura</p>	<p>Sono stati considerati studi quantitativi.</p>	<p>Lo studio analizza i principali trattamenti farmacologici evidenziando quali siano i più adatti.</p>	<p>Sono stati analizzati 110 articoli.</p>	<p>Le patologie d'alta quota si possono prevenire grazie all'ascensione graduale, se non è possibile la terapia farmacologica è di supporto e aiuta a prevenire le forme severe, tra i principali riconosciamo l'acetazolamide, il desametasone, il ginkgo biloba, la nifedipina, il salmeterolo.</p>
<p><i>Wilderness medical society clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness: 2019 update, Luks et al., Aprile 2019</i></p>	<p>Linea guida</p>	<p>Sono stati considerati RCT, studi osservazionali e una serie di casi e revisionato il grado delle evidenze a supporto.</p>	<p>Lo studio vuole andare a fornire, grazie alla "Wilderness Medical Society", delle linee guida per prevenire e trattare le malattie d'alta quota; basandosi sulla qualità delle evidenze, considerando rischi e benefici.</p>	<p>Gli articoli sono stati selezionati principalmente all'interno della banca dati MEDLINE, e successivamente è stata chiesta l'approvazione per lo sviluppo di queste linee guida da parte de "American College of Chest Physicians".</p>	<p>I principali trattamenti non farmacologici in termini di prevenzione sono, l'ascensione graduale, la pre-acclimatazione all'interno di tende ipossiche, in aggiunta vengono descritti anche dei piccoli accorgimenti volti a limitare lo sviluppo delle patologie d'alta quota. Nei trattamenti farmacologici si fa riferimento all'assunzione di acetazolamide, desametasone, nifedipina, salmeterolo, tadalafil.</p>