

## Predittori di desaturazione notturna nell'ipertensione arteriosa polmonare\*

Omar A. Minai, MD, FCCP; Chirag M. Pandya, MD;  
Joseph A. Golish, MD, FCCP; Jaime F. Avelillas, MD; Kevin McCarthy, R-CPT;  
Scott Marlow, RRT; Alejandro C. Arroliga, MD, FCCP

**Background:** Nei pazienti con malattie polmonari il sonno può essere associato ad una importante compromissione della funzionalità respiratoria che può determinare ipossia. Nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare (PAH) le desaturazioni notturne possono non evincersi dalla valutazione dello stato di ossigenazione durante le ore diurne e possono produrre un peggioramento dell'emodinamica polmonare. Questo studio è stato effettuato ai fini di determinare la prevalenza e il significato delle desaturazioni di ossigeno notturne nei pazienti con PAH.

**Metodi:** Studio cross-sezionale condotto alla Cleveland Clinic. I pazienti sono stati seguiti presso la nostra clinica, ad eccezione della polisonnografia che è stata effettuata a domicilio. Sono stati raccolti i dati relativi al grado di desaturazione notturna, i dati demografici, quelli emodinamici, la funzionalità respiratoria e la capacità funzionale.

**Risultati:** Quarantatre pazienti (età media  $47,9 \pm 13,5$  anni [ $\pm$  DS]; 36 donne e 7 uomini) sono stati sottoposti a ossimetria notturna. L'etiologia della PAH includeva PAH idiopatica (88%) e PAH associata a malattie connettivali (12%). La maggior parte dei pazienti apparteneva alla classe funzionale II (42%) o III (53%) della New York Heart Association. Trenta pazienti (69,7%) passavano > 10% del tempo di sonno con una saturazione di ossigeno < 90%. Coloro che desaturavano erano più anziani ( $p = 0,024$ ) e avevano valori più alti di emoglobina ( $p = 0,002$ ). Sedici dei 27 pazienti (59%) senza desaturazioni < 90% durante il test del cammino di 6 minuti, desaturavano invece durante la notte. I desaturatori notturni avevano livelli più alti di peptide B-natriuretico ( $p = 0,004$ ), indice cardiaco più basso ( $p = 0,03$ ) e valori più alti di pressione media atriale destra ( $p = 0,09$ ), pressione media polmonare e resistenze polmonari vascolari. Coloro che desaturavano avevano più probabilità di mostrare dilatazione del ventricolo destro di grado moderato o grave ( $p = 0,04$ ) e versamento pericardico. Solo un paziente era affetto da apnea del sonno di grado significativo.

**Conclusioni:** L'ipossiemia notturna è comune nei pazienti con PAH e correla con l'ipertensione polmonare di grado avanzato e con la disfunzione ventricolare destra. Circa il 60% dei pazienti senza ipossia da sforzo presenta desaturazioni notturne. L'ossimetria da sforzo dovrebbe essere considerata tra le indagini di routine per i pazienti con PAH che non presentano desaturazione durante lo sforzo.

(CHEST Edizione Italiana 2007; 1:48-56)

**Parole chiave:** ipossia; ossigeno; ipertensione polmonare; malattia vascolare polmonare; sonno

**Abbreviazioni:** 6MWT = 6-min walk test (test del cammino di 6 minuti); 6MWTD = 6-min walk test distance (distanza percorsa nel test del cammino di 6 minuti); BMI = indice di massa corporea; BNP = peptide natriuretico di tipo B; CI = indice cardiaco; DLCO = capacità di diffusione per il monossido di carbonio; IPAH = ipertensione polmonare idiopatica; mPAP = pressione media dell'arteria polmonare; mRAP = pressione media dell'atrio destro; NYHA = New York Heart Association; PAH = pressione dell'arteria polmonare; PH = ipertensione polmonare; PVR = resistenze vascolari polmonari; ROC = receiver operator characteristics (caratteristiche dell'operatore ricevente); SpO<sub>2</sub> = saturazione di ossigeno con la pulsossimetria; SvO<sub>2</sub> = saturazione di ossigeno del sangue venoso misto; TST = tempo totale di sonno

L'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) può essere associata a varie malattie o si può verificare senza una causa apparente (PAH idiopatica

[IPAH])<sup>1</sup> e rimane una patologia progressiva con sopravvivenza limitata.<sup>2</sup> Il sonno può essere associato ad una significativa compromissione respirato-

ria<sup>3-5</sup> che può essere accentuata nei pazienti con malattie polmonari e determinare ipossia.<sup>4-6</sup> L'ipossia induce costrizione delle arterie polmonari a causa dei suoi effetti sulle cellule endoteliali vascolari e sulle cellule muscolari lisce delle arterie polmonari.<sup>7-9</sup> L'ipossia transitoria può indurre un aumento della pressione polmonare<sup>10</sup> e l'ipossia prolungata può determinare una elevazione permanente della pressione arteriosa polmonare.<sup>11-13</sup> Nei pazienti con BPCO è stato dimostrato un miglioramento della capacità funzionale e della sopravvivenza in seguito al trattamento dell'ipossiemia.<sup>14-15</sup>

Poiché il livello dei gas ematici durante il giorno può non rispecchiare lo scambio gassoso che avviene durante il sonno, le desaturazioni di ossigeno notturne potrebbero essere sottostimate nei pazienti con IPAH<sup>16</sup> e l'ipossia notturna misconosciuta potrebbe essere causa di peggioramento dell'emodinamica polmonare. Gli obiettivi di questo studio cross-sectionale erano di stabilire la presenza di desaturazioni di ossigeno notturne in un gruppo di pazienti con PAH e di stabilire i fattori associati che potrebbero correlare con una bassa saturazione di ossigeno, rilevata con il pulsossimetro (SpO<sub>2</sub>), durante le ore notturne.

## MATERIALI E METODI

Lo studio è stato approvato dal nostro comitato etico istituzionale e tutti i pazienti con PAH seguiti presso il nostro centro per l'ipertensione polmonare (PH) erano eleggibili per l'arruolamento. I pazienti venivano sottoposti a controlli estesi che includevano la storia clinica dettagliata e l'esame fisico, i test di funzionalità respiratoria,<sup>17</sup> la radiografia del torace e la TC, la scintigrafia ventilazione-perfusione, l'ecocardiografia trans-toracica, la catectizzazione del cuore destro. I pazienti effettuavano anche un test del cammino di 6 minuti (6-min walking test, 6MWT) secondo i protocolli standard.<sup>18</sup> Durante il 6MWT venivano misurati la distanza (6MWD) e la SpO<sub>2</sub> a riposo e dopo il test. Se necessario, veniva somministrato ossigeno supplementare per mantenere SpO<sub>2</sub> ≥ 90%. I pazienti venivano assegnati alla classe funzionale della New York Heart Association (NYHA) basandosi sulla sintomatologia presente prima della notte dell'ossimetria.

I pazienti venivano inclusi se davano il loro consenso informato e veniva poi effettuata l'ossimetria notturna. I pazienti venivano esclusi in presenza di una delle seguenti condizioni: (1)

presenza di patologia polmonare parenchimale importante (FEV<sub>1</sub> < 70%, FVC o capacità polmonare totale < 70%, enfisema di grado moderato-grave o fibrosi evidenti alla TC); (2) malattie congenite cardiache (3) apnea ostruttiva del sonno documentata. Veniva calcolata la percentuale di tempo totale di sonno passata con una SpO<sub>2</sub> < 90%. I pazienti che passavano > 10% del TST con SpO<sub>2</sub> < 90% erano considerati desaturatori, mentre gli altri non desaturatori. I pazienti nei quali si osservavano desaturazioni erano invitati a sottoporsi alla polisinnografia notturna.<sup>19</sup>

Gli ecocardiogrammi erano valutati in cieco per ciò che riguarda il rigurgito tricuspide (centimetro al secondo), la pressione sistolica nel ventricolo destro, il versamento pericardico (normale, lieve, moderato, grave o tamponamento) la dilatazione del ventricolo destro (normale, lieve, moderato o grave), la disfunzione del ventricolo destro (normale, lieve, moderato o grave), la dimensione dell'atrio destro, la disfunzione diastolica del ventricolo sinistro normale, lieve, moderato o grave). I polisinnogrammi sono stati analizzati per il calcolo dell'indice di apnea-ipopnea (eventi/ora).

**Tabella 1—Caratteristiche basali del gruppo (n = 43)\***

Caratteristiche	N. pazienti	Dati
Età, anni	43	47,9 ± 13,5
Sesso		
Femmine		36 (84)
Maschi		7 (16)
Razza		
Caucasica		32 (78)
Afro-americana		8 (20)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	43	31,6 ± 9,4
Funzionalità respiratoria, % del predetto		
FVC	43	82,8 ± 12,6
FEV <sub>1</sub>	43	78,5 ± 12,1
DLCO	39	73,0 ± 18,4
Pressione sistolica del ventricolo destro, mmHg	43	68,6 ± 27,5
Cateterizzazione del ventricolo destro		
mPAP, mm Hg	40	51,3 ± 16
mRAP, mm Hg	38	10,1 ± 7,6
PVR, Wood U	35	8,9 ± 4,3
CI, L/min/m <sup>2</sup>	40	2,5 ± 0,77
SvO <sub>2</sub> , %	36	67,6 ± 11,7
NYHA functional class		
II		18 (42)
III		23 (53)
IV		2 (5)
BNP, pg/mL	42	88,17 ± 102,9
6MW		
SpO <sub>2</sub> a riposo, %	40	95 ± 3,4
O <sub>2</sub> richiesto	40	13 (33)
6MWD, m	40	422,4 ± 96,3
Ormone stimolante la tiroide ematico, U/mL	42	3,15 ± 1,4
Emoglobina/gdL	43	14 ± 1,6
Terapia		
Epoprostenol		19 (44,1)
Bosentan		13 (30,2)
Treprostinil		3 (6,9)
Sildenafil		1 (2,3)
Bloccanti dei canali del calcio		1 (2,3)
Combinazione		6 (13,9)

\*Dati presentati come media ± DS o n. (%).

\*Dal Department of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA.

Gli autori non hanno conflitti di interesse personali o economici. Manoscritto ricevuto il 31 maggio 2006; revisione accettata il 4 agosto 2006.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians ([www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml](http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml)).

Corrispondenza: Omar A. Minai, MD, FCCP, Staff Physician, Department of Pulmonary, Allergy, and Critical Care, Cleveland Clinic, 9500 Euclid Ave, Cleveland, OH 44195; e-mail: [minaio@ccf.org](mailto:minaio@ccf.org)

(CHEST 2007; 131:109-117)

**Tabella 2—Gravità delle desaturazioni notturne in 30 pazienti desaturanti**

Livelli	N. (%)
Per durata della desaturazione < 90%	
Lieve: 11-20% del TST con SpO <sub>2</sub> < 90%	4 (13)
Moderata: 21-50% del TST con SpO <sub>2</sub> < 90%	15 (50)
Grave: > 50% del TST con SpO <sub>2</sub> < 90%	11 (37)
Per grado della desaturazione < 90%*	
Lieve: > 10% del TST con SpO <sub>2</sub> da 85 a 90%	23 (80)
Moderata: > 10% del TST con SpO <sub>2</sub> da 80 a 85%	3 (10)
Grave: > 10% del TST con SpO <sub>2</sub> da < 80	3 (10)

\*I dati per TST < 85% non sono disponibili per un paziente.

Il campione è stato analizzato come media e DS su misure continue e per numeri e percentuali in ciascun livello di variabili categoriche (Tabella 1). Il gruppo dei desaturatori è stato descritto con due misure categoriche sulla base della gravità della desaturazione (Tabella 2). I desaturatori e i non desaturatori sono stati confrontati basandosi misure continue usando un t-test a due campioni, e per le misure categoriche usando un test  $\chi^2$  o di Fisher (Tabelle 3-5).

È stato scelto il migliore valore soglia per selezionare le misurazioni continue usando le curve ROC (receiver operator characteristics, caratteristiche dell'operatore ricevente) che permettono di ottimizzare la sensibilità e la specificità di ciascuna misura nel predire la desaturazione. La curva ROC è un grafico nel quale nell'asse Y viene rappresentata la sensibilità (la proporzione di risultati positivi, veri) mentre nell'asse delle x è rappresentata la specificità (la proporzione di risultati negativi, falsi). La curva più accurata è quella che si inarca in alto nell'angolo in alto a sinistra

del grafico, prima di spostarsi a destra. I desaturatori e i non desaturatori sono stati poi confrontati in base a questi valori soglia usando un test  $\chi^2$  o di Fisher (Tabella 6). È stata anche valutata la differenza nella percentuale di desaturazioni all'interno di ciascuna delle variabili categoriche e all'interno delle categorie create tramite il valore soglia (Tabella 7, Figura 1). Il valore di p in queste tabelle rappresenta un test per stabilire se la percentuale di desaturatori per una data variabile è diversa dalla percentuale di non desaturatori. Sono stati anche valutati valori soglia clinici ottenuti dalla precedente letteratura usando un t test a una coda per singola proporzione (Figura 2). Sebbene siano stati effettuati test multipli, questo è stato fatto come un test pianificato prima e non *post hoc*; pertanto le correzioni per test multipli non sono state effettuate. I risultati individuali che mostrano significatività statistica possono necessitare di ulteriore approfondimento.

## RISULTATI

### Caratteristiche basali e gravità delle desaturazioni notturne tra i desaturatori

Quarantatre pazienti con i requisiti di inclusione e che hanno dato il consenso informato sono stati sottoposti a ossimetria notturna tra il 2002 e Giugno 2005. La Tabella 1 descrive le caratteristiche della popolazione dello studio. L'eziologia della PAH includeva l'IPAH (n = 38, 88%) e la PAH associate a malattie del tessuto connettivo (n = 5, 12%). Trenta pazienti (69,7%) mostravano un'ipossia notturna significativa (> 10% TST [tempo totale di sonno] con

**Tabella 3—Confronto delle caratteristiche basali tra desaturatori e non desaturatori\***

Effetti	Desaturatori (n = 30)	Non desaturatori (n = 13)	Valore di p†
Età, anni	51 ± 12	41 ± 14	0,02
Sesso femminile	23 (77)	13 (100)	0,08
Razza			0,99
Caucasica	23 (77)	9 (82)	
Afro-americana	6 (20)	2 (18)	
BMI, kg/m <sup>2</sup>	31,3 ± 6,6	32,3 ± 14,3	0,81
Ormone stimolante la tiroide ematico, U/mL‡	3,4 ± 1,4	2,5 ± 1,4	0,06
NYHA functional class			0,54
II	11 (37)	7 (54)	
III	17 (57)	6 (46)	
IV	2 (6)	0	
BNP, pg/mL	110 ± 115,7	38 ± 33	0,004
Emoglobina, g/dL	14,5 ± 1,6	12,9 ± 1,1	0,002
Terapia			
Bloccanti dei canali del calcio	14 (46,6)	5 (38,4)	
Combinazione	9 (30)	4 (30,7)	
Treprostinil subcutaneous	1 (3,3)	2 (15,3)	
Sildenafil	1 (3,3)	0	
Calcium-channel blockers	1 (3,3)	0	
Combination	4 (13,3)	2 (15,3)	

\*Dati presentati come media ± DS o n. (%).

†I valori < 0,05 sono considerati significativi.

‡Misurati in 20 pazienti.

**Tabella 4—Confronto delle Caratteristiche ecocardiografiche ed emodinamiche tra desaturatori e non desaturatori\***

Effetti	Desaturatori		Non desaturatori		Valore di p†
	No.	Data	No.	Data	
BNP	29	110 ± 115,7	13	38 ± 33	0,004
Pressione sistolica del ventricolo destro, mm Hg	30	70,2 ± 28	13	65,2 ± 27	0,59
Presenza di versamento cardiaco	30	9 (30)	13	1 (7,7)	0,24 F
Dilatazione del ventricolo destro da moderata a grave	30	22 (73)	13	5 (38)	0,04 F
Dilatazione dell'atrio destro da moderata a grave	30	9 (30)	13	2 (15)	0,46 F
Disfunzione ventricolare diastolica di grado 1–2	30	16 (53)	13	3 (25)	0,10 CS
mRAP, mm Hg	28	11,4 ± 8,1	10	6,6 ± 4,9	0,09
mPAP, mm Hg	29	53,7 ± 16,5	11	45 ± 13,6	0,13
CI, L/min/m <sup>2</sup>	29	2,3 ± 0,8	11	2,9 ± 0,5	0,03
PVR, Wood U	25	9,5 ± 4,7	10	7,6 ± 3,2	0,24
SvO <sub>2</sub> , %	25	67 ± 13,5	11	69,4 ± 6,5	0,45

\*Dati presentati come media ± DS o n. (%).

†I valori < 0,05 sono considerati significativi. Tutti i valori p sono calcolati usando un t test a due campioni o Fisher test (F) o test del  $\chi_2$  (CS).

SpO<sub>2</sub> < 90%). L'ottantasette per cento dei desaturatori notturni (26 di 30 pazienti) passava > 20% del TST con una SpO<sub>2</sub> < 90% (Tabella 2). Il TST < 85% non era disponibile per un paziente.

#### Caratteristiche basali ed emodinamiche dei desaturatori e dei non desaturatori

La Tabella 3 confronta i desaturatori e i non desaturatori basandosi sulle caratteristiche emodinamiche e sulla terapia. I desaturatori erano più anziani (p = 0,024) e avevano livelli di emoglobina più alti (p = 0,002). Due pazienti sono morti ed entrambi erano desaturatori notturni. I pazienti che desaturavano avevano livelli più alti di peptide b-natriuretico (BNP) [p = 0,004] e un indice cardiaco più basso (CI) [p = 0,03; Tabella 4]. All'ecografia i desaturatori

avevano più probabilità di mostrare una maggiore dilatazione del ventricolo destro (p = 0,04) e versamento pericardico.

#### Confronto tra desaturatori e non desaturatori: funzionalità respiratoria, ossigenazione e caratteristiche del 6MWT

I desaturatori avevano valori di FVC e FEV<sub>1</sub> più bassi, ma non c'era differenza nei valori di diffusione del monossido di carbonio (DLCO) [Tabella 5]. I desaturatori avevano valori di SpO<sub>2</sub> a riposo più bassi, valori minimi di SpO<sub>2</sub> più bassi durante il 6MWT (p = 0,009) e una 6MWTD più bassa. Undici dei pazienti che desaturavano durante il 6MW erano desaturatori notturni rispetto ai due pazienti non desaturatori.

**Tabella 5—Confronto della funzionalità respiratoria e dello stato di ossigenazione tra desaturatori e non desaturatori\***

Effetti	Desaturatori		Non desaturatori		Valore di p†
	No.	Data	No.	Data	
FVC, % del predetto	30	80,5 ± 12,4	13	89,1 ± 11,4	0,05
FEV <sub>1</sub> , % del predetto	30	76,1 ± 11,5	13	84,8 ± 12	0,04
Dlco, % del predetto	28	71 ± 20	11	78,4 ± 13	0,26
SpO <sub>2</sub> a riposo in aria ambiente prima del 6MWT, %	27	94 ± 3,5	13	97 ± 2,3	0,009
SpO <sub>2</sub> durante il 6MWT, %	27	89,6 ± 4,7	13	93,2 ± 3	0,02
6MWD, m	27	405 ± 99,4	13	458 ± 82	0,10
Desaturazione < 90% durante il 6MWT	27	11 (39)	13	2 (15)	0,16 F
TST < 90%, %	30	47,5 ± 28	13	1,8 ± 2,6	< 0,001
TST < 85%, %	30	10,9 ± 22,5	13	0,2 ± 0,6	0,11
Media della SpO <sub>2</sub> , %	30	88,9 ± 2,9	13	93,7 ± 3	< 0,001

\*Dati presentati come media ± DS o n. (del gruppo).

†I valori < 0,05 sono considerati significativi. Tutti i valori p sono calcolati usando un t test a due campioni o Fisher test (F).

**Tabella 6—Valutazione della desaturazione notturna per il miglior valore soglia\***

Variabili	Total Patients, No.	Desaturatori, No. (%)	Non desaturatori, No. (%)	Valore di p†
Età, anni				
≤ 46	19	10 (33,3)	9 (69)	0,030
> 46	24	20 (66,7)	4 (31)	
BMI, kg/m <sup>2</sup>				
≤ 28	18	10 (33,3)	8 (61,5)	0,09
> 28	25	20 (66,7)	5 (38,5)	
6MWD, m				
≤ 438	21	16 (59,3)	5 (38,5)	0,22
> 438	19	11 (40,7)	8 (61,5)	
BNP, pg/mL				
≤ 40	19	9 (31)	10 (77)	0,006
> 40	23	20 (69)	3 (23)	
Emoglobina, g/dL				
≤ 13,6	20	9 (30)	11 (85)	0,001
> 13,6	23	21 (70)	2 (15)	
DLCO, % del predetto				
≤ 74	19	14 (50)	5 (45,5)	0,80
> 74	20	14 (50)	6 (54,6)	
Pressione sistolica del ventricolo destro, mm Hg				
≤ 50	13	8 (26,7)	5 (38,5)	0,49 F
> 50	30	22 (73,3)	8 (61,5)	
mPAP, mm Hg				
≤ 43	11	6 (21)	5 (45,5)	0,14 F
> 43	29	23 (79)	6 (54,6)	
CI, L/min/m <sup>2</sup>				
≤ 2,6	22	19 (65,5)	3 (27,3)	0,040 F
> 2,6	18	10 (0,5)	8 (72,7)	
mRAP, mm Hg				
≤ 5	11	6 (21,4)	5 (50)	0,12 F
> 5	27	22 (78,6)	5 (50)	
PVR, Wood U				
≤ 8	15	10 (40)	5 (50)	0,71 F
> 8	20	15 (60)	5 (50)	
SvO <sub>2</sub> , %				
≤ 68	18	14 (56)	4 (36)	0,28
> 68	18	11 (44)	7 (64)	

\*Il migliore valore soglia è determinato dalle curve ROC.

†Tutti i valori sono calcolati con il test del  $\chi^2$  (CS) o il test di Fisher (F).

### Confronto tra desaturatori e non desaturatori: differenza nelle percentuali

La Tabella 7 presenta le differenze nella percentuale di desaturazione all'interno di ciascuna variabile categorica e il valore della p rappresenta un test che indica se la percentuale di desaturatori per una determinata variabile è significativamente diversa dalla percentuale di non desaturatori. Tra 40 pazienti che in condizioni basali non ricevevano ossigenoterapia, 27 (67,5%) erano desaturatori. Dei quaranta pazienti sottoposti a 6MW, 27 non desaturavano < 90% durante il 6MWT; tuttavia 16 dei 27 pazienti (59%) desaturavano durante la notte. Dei 13 pazienti che desaturavano < 90% durante il 6MWT, 11 pazienti (85%) erano desaturatori notturni. I pazienti con versamento cardiaco, dilatazione ventricolare

destra o disfunzione di grado moderato-grave e i pazienti che ricevevano terapia con epoprostenol avevano una probabilità significativamente più alta di essere desaturatori notturni.

### Valutazione del miglior valore soglia per le desaturazioni notturne con le curve ROC

La Tabella 6 presenta un confronto tra i due gruppi, per quello che è il migliore valore soglia per diverse misure continue. I desaturatori tendevano ad essere > 46 anni (p = 0,03), ad avere un CI < 2,6 L/min/m<sup>2</sup> (p = 0,04), un BNP > 40 pg/mL (p = 0,006) ed un valore di emoglobina > 136 g/dL (0,001). C'era anche un trend per l'indice di massa corporea (BMI) > 28 a rappresentare un fattore di rischio di desaturazione notturna (p = 0,085). La valutazione



**Tabella 7—Differenze nelle percentuali di desaturatori e non desaturatori per le diverse variabili categoriche**

Variabili	N. totale pazienti	Desaturatori, No. (%)	95% intervallo di confidenza	Valore di p*
Totale	43	30 (69,7)	54–85	< 0,001
Sesso				
Femmine	36	23 (63,9)	46–79	0,07
Maschi	7	7 (100)	59–100	0,02
Razza bianca	32	23 (71,9)	53–86	0,01
Precedente uso notturno di ossigeno	40	27 (67,5)	51–81	0,02
Desaturazione di O <sub>2</sub> < 90% durante 6MW test				
No	27	16 (59,3)	39–78	0,19
Sì	13	11 (84,6)	55–98	0,02
Presenza di versamento pericardio	10	9 (90)	55–99	0,02
Dilatazione ventricolo destro da moderata a severa	27	22 (81,5)	62–94	0,001
Disfunzione ventricolo destro a moderata a severa	29	22 (75,9)	56–90	0,006
Disfunzione ventricolo sinistro diastolico	19	16 (84,2)	60–97	0,003
Uso di epoprostenolo	22	17 (77,3)	55–92	0,01

\*Percentuali di desaturatori vs non desaturatori. Tutti i valori di p sono calcolati usando un test campione per una singola proporzione.

della differenza nella percentuale di desaturatori e non desaturatori per ciascun valore soglia ottenuto tramite le curve ROC mostrava che i pazienti più anziani, obesi, con una scarsa funzionalità respiratoria ed una peggiore emodinamica avevano un rischio significativamente più alto di desaturare di notte (Figura 1).

La Figura 2 presenta alcuni fattori, estrapolati dalla letteratura che indicano una prognosi peggiore nei pazienti PH (presenza di versamento pericardio, CI < 2 L/min/m<sup>2</sup>, 6MWD < 330 m),<sup>2</sup> che rappresentano una potenziale causa di ipossia (saturazione d'ossigeno del sangue venoso misto [SvO<sub>2</sub>] < 55%),<sup>20</sup> o che sono indicatori di bassa ossiemia notturna (bassa DLCO).<sup>21</sup> Tutti i pazienti con CI < 2 L/min/m<sup>2</sup>, SvO<sub>2</sub> < 55%, DLCO < 50% del predetto e otto di nove pazienti (89%) con 6MWD < 332 erano desaturatori notturni (Figura 2).

### Polisonnografia notturna

Dei trenta pazienti che presentavano desaturazioni notturne 20 sono stati sottoposti a polisonnografia. Solo un paziente aveva un indice di apnea > 20, indicante la presenza di apnea del sonno e due pazienti avevano un indice > 5. L'apnea del sonno non veniva considerata in questi casi causa importante nell'eziologia della PH.

### DISCUSSIONE

I risultati più significativi di questo studio sono che l'ipossiemia notturna è comune nei pazienti con PAH, che l'ipossiemia notturna è più comune nei pazienti più anziani con PH di grado più grave e con disfunzione ventricolare destra e che l'assenza di desaturazione durante esercizio fisico non può esclu-

dere l'ipossia notturna visto che circa il 60% di questi pazienti desaturava poi durante la notte. Questo è il primo studio che descrive la prevalenza di fattori di rischio e il significato dell'ipossia notturna in un gruppo ben caratterizzato di pazienti con PAH senza evidenza di malattia polmonare. Poiché è il primo studio che mostra che l'ipossiemia notturna nei pazienti con PAH è correlata alla gravità della PH e alla disfunzione ventricolare destra, il nostro studio rafforza le raccomandazioni<sup>22</sup> dell'American College of Chest Physicians che riguardano la somministrazione di ossigeno a questi pazienti. I dati demografici mostrano una popolazione giovane costituita principalmente da donne bianche, similmente ad altri precedenti studi su pazienti con IPAH.<sup>23-24</sup>

È ben noto che anche i soggetti con normale funzionalità respiratoria possono desaturare durante il sonno<sup>25,26</sup> possibilmente come conseguenza dell'ipotonìa dei muscoli intercostali.<sup>27</sup> Diversi meccanismi possono contribuire all'ipossia notturna, quali l'alterazione del rapporto ventilazione-perfusione,<sup>3</sup> la riduzione della capacità funzionale residua, il ridotto drive respiratorio,<sup>4</sup> e l'ipoventilazione alveolare.<sup>5</sup> Questi meccanismi si sovrappongono e assumono maggiore rilevanza nei pazienti con malattie polmonari.<sup>4,6</sup> L'ipossia cronica può causare aumento della gittata cardiaca, eritrocitosi e vasocostrizione polmonare che possono causare aumento della pressione polmonare e della resistenza vascolare polmonare (PVR), insufficienza del ventricolo destro e morte.<sup>14,15,28,29</sup> Nel nostro studio un livello più elevato di emoglobina tra i desaturatori notturni indica che l'ipossia era cronica.

Studi precedenti<sup>12,13</sup> nei pazienti con BPCO hanno suggerito che anche nei BPCO con PaO<sub>2</sub> > 60 mm Hg nelle ore diurne si può avere ipossiemia notturna se hanno una PH associata. È raccomandato che la

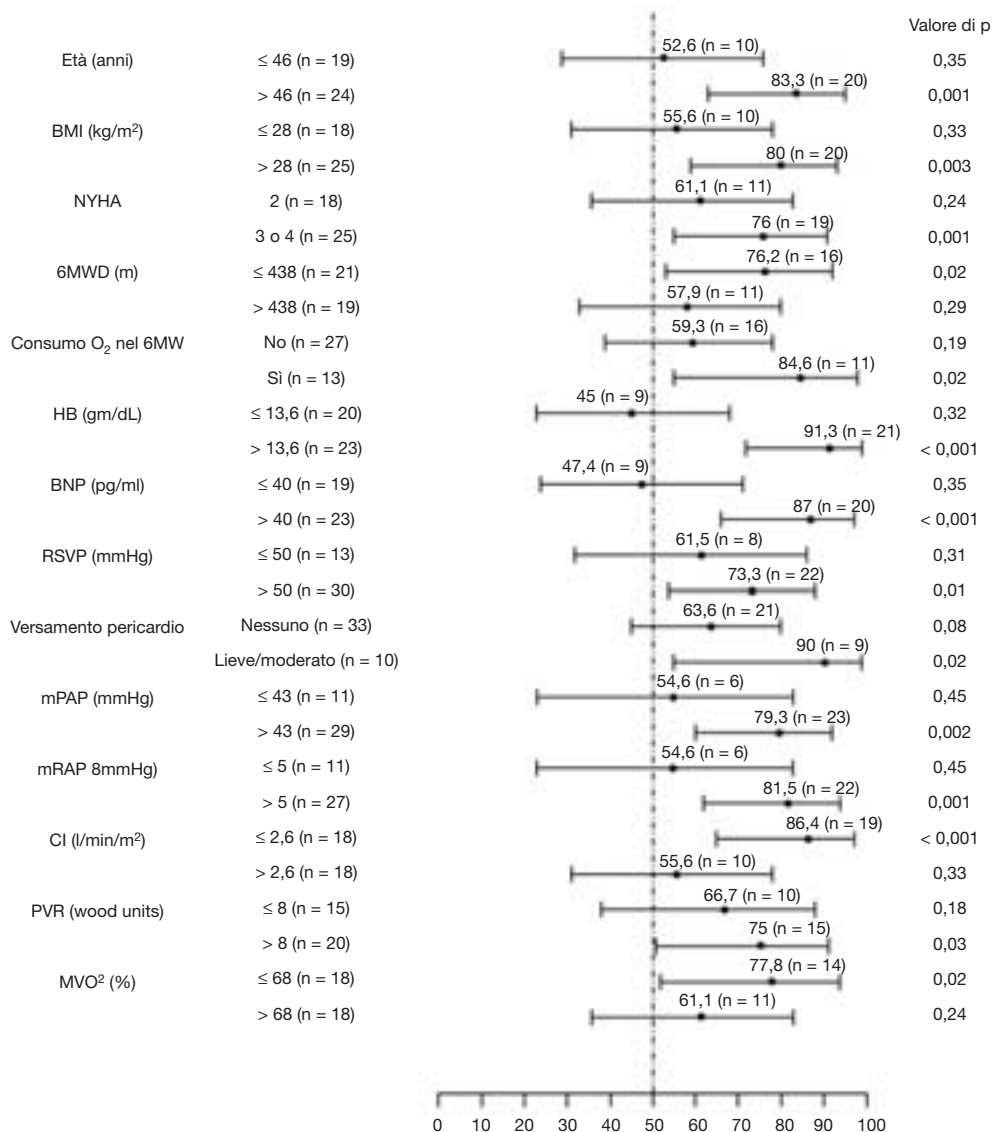


FIGURA 1. Differenze nelle percentuali di pazienti desaturatori e non desaturatori per ogni valore soglia delle curve di ROC. Hb = emoglobina; MVO<sub>2</sub> = consumo di ossigeno del miocardio; O<sub>2</sub> need 6MW = O<sub>2</sub> richiesto durante il 6MW; tutti i valori di p sono calcolati usando un test a campione per una singola proporzione; RSVP = pressione sistolica ventricolare destra.

somministrazione di ossigeno notturna sia effettuata in tutti i pazienti che sono ipossiemicici da svegli e in quelli che saturano bene durante il giorno ma desaturano durante la notte e hanno complicanze dovute all'ipossia notturna come PH o aritmie.<sup>25</sup> La nostra opinione è che la gravità della desaturazione era da moderata a grave in quanto circa il 20% dei desaturatori passava > 10% del TST < 85% e l'87% di loro passava > 20% del TST con una SpO<sub>2</sub> < 90%. Noi possiamo speculare che, visto che 23 pazienti (80%) passavano > 10% del TST con una SpO<sub>2</sub> tra l'85% e il 90%, la somministrazione di ossigeno sarà in grado di riportare una ossigenazione adeguata durante il sonno (SpO<sub>2</sub> ≥ 90%).

È stato suggerito che l'equilibrio ventilazione-perfusione è solo un po' alterato nei pazienti con PAH e

che lo shunt non è comune in quei pazienti nei quali la PAH non è associata a malattie cardiache congenite, pertanto l'ipossiemia arteriosa è lieve e spiegata da una bassa SvO<sub>2</sub>.<sup>20</sup> Nel nostro gruppo di pazienti non c'era differenza significativa nella SvO<sub>2</sub> tra i desaturatori e i non desaturatori. Tuttavia i pazienti con SvO<sub>2</sub> ≤ 68% avevano più probabilità di essere desaturatori notturni (p = 0,02) e i tre pazienti con SvO<sub>2</sub> < 55% erano tutti desaturatori notturni. Ciò indica che sebbene i pazienti con SvO<sub>2</sub> bassa abbiano più probabilità di desaturare di notte anche quei pazienti con SvO<sub>2</sub> più alta possono desaturare durante il sonno.

Anche se la funzionalità respiratoria era uguale nei due gruppi, i desaturatori avevano un FEV<sub>1</sub> e una FVC più bassa rispetto ai non desaturatori. Uno studio<sup>21</sup> nei

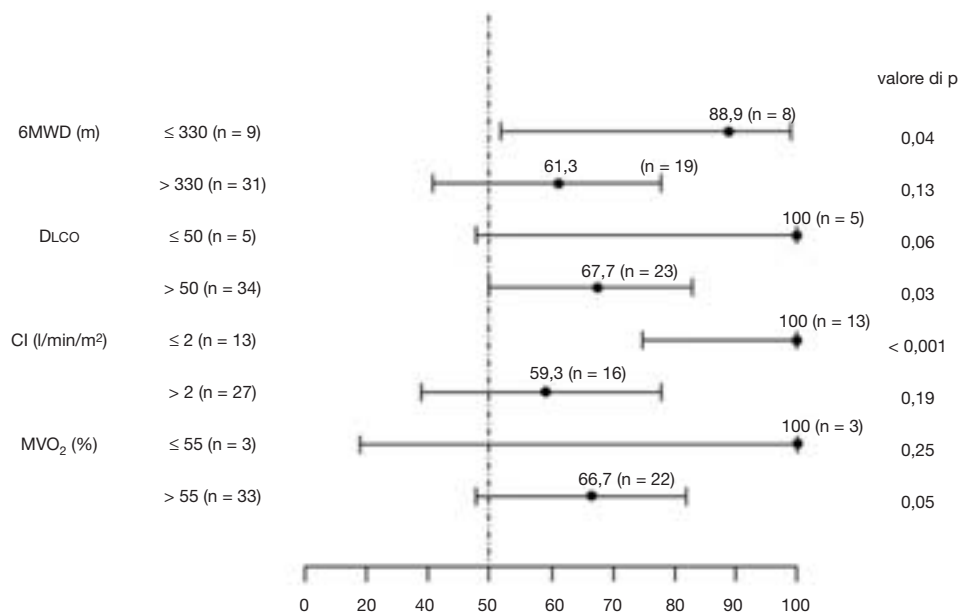


FIGURA 2. Differenze nelle percentuali di pazienti desaturatori e non desaturatori per valori soglia che sono stati associati ad una prognosi peggiore; valori di p calcolati usando un test a una coda per singola percentuale. Vedi figura 1 per le abbreviazioni.

pazienti con BPCO ha dimostrato che una DLCO > 55% aveva una specificità del 100% nell'escludere i desaturatori durante l'esercizio fisico. Tra i nostri gruppi di pazienti non c'erano differenze significative nella DLCO tra i desaturatori e i non desaturatori. Tra i desaturatori notturni, 21 di 30 pazienti (70%) avevano una DLCO > 55% e 17 di 30 pazienti (57%) avevano una DLCO > 70%. Tuttavia, nessuno tra i non desaturatori aveva una DLCO < 60%, così tutti i pazienti con DLCO < 60% erano desaturatori notturni. Da questo possiamo evincere che i pazienti con DLCO < 60% sono a rischio maggiore di desaturare durante la notte ma anche i pazienti con DLCO normale sono a rischio di desaturazione notturna. Anche se questo studio chiarisce alcuni dei potenziali meccanismi, il meccanismo esatto dell'ipossia notturna nei pazienti con PAH rimane ignoto. Altri meccanismi come la riduzione della capacità funzionale residua nella posizione supina e la ipoventilazione centrale che si possono verificare nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, possono rivestire un ruolo anche in questi pazienti. Almeno uno studio<sup>30</sup> ha dimostrato un'umentata prevalenza di debolezza muscolare nei pazienti con PAH. Questi sono meccanismi potenzialmente importanti per l'ipossia notturna e la loro importanza nelle esacerbazione nei pazienti con PAH dovrà essere confermata.

Non c'erano differenze in termini di 6MWT tra i due gruppi e 16 dei 27 desaturatori notturni non desaturavano durante il 6MWT, 11 pazienti (85%) erano invece desaturatori notturni. Pertanto nei pazienti con PAH, la desaturazione durante il 6MWT è un

buon indice di desaturazione notturna ma la mancanza di desaturazione durante il 6MWT non può essere un indice di mancanza di desaturazioni notturne.

Studi precedenti<sup>31</sup> hanno dimostrato che le covariabili demografiche come l'età sono importanti fattori di sopravvivenza. Nel nostro studio i pazienti più anziani avevano maggiore probabilità di desaturare durante la notte. Il confronto dei dati emodinamici indicava che i pazienti con desaturazione notturna avevano una PH più grave, come indicato dai valori più elevati di BNP, una dilatazione ventricolare destra più grave e un CI più basso. È stato dimostrato che un CI basso, valori elevati di pressione arteriale media (mRAP), la pressione media nell'arteria polmonare (mPAP) e la PVR, così come la presenza di versamento cardiaco sono associati ad una prognosi peggiore.<sup>24,32-34</sup> Il nostro studio indica che la presenza di desaturazioni notturne in assenza di malattie del parenchima o apnea del sonno correla con quelle variabili associate ad una prognosi peggiore e può essere usata come misura indiretta di prognosi. Altri studi a lungo termine sono necessari per chiarire questi aspetti. I due pazienti che sono morti nel corso dello studio erano desaturatori notturni.

L'ossimetria notturna può essere considerata una parte della valutazione iniziale dei pazienti con PAH che non desaturano durante il 6MWT. Questo perché circa due terzi dei pazienti senza malattie rilevanti del parenchima o delle vie aeree hanno mostrato desaturazioni notturne significative e più della metà di questi non desaturava durante il 6MWT. Ciò aiuterebbe a identificare quelli che beneficereb-



bero dalla somministrazione notturna di ossigeno con un potenziale miglioramento a lungo termine della funzione emodinamica. L'utilità della terapia a lungo termine con ossigeno sull'emodinamica polmonare nell'ipossia cronica è stata ben caratterizzata nei pazienti con BPCO.<sup>28,29</sup> Le implicazioni dell'ipossiemia notturna in termini di prognosi a lungo termine devono essere ancora chiarite.

## CONCLUSIONI

Il nostro studio dimostra che l'ipossia notturna è comune nei pazienti con PAH e che l'assenza di ipossia da esercizio fisico non esclude l'ipossia notturna e pertanto non può essere usata come un indicatore surrogato di assenza di desaturazioni notturne in questi pazienti. Tra i nostri pazienti l'ipossia notturna correlava meglio con una PH di grado più avanzato e con la disfunzione ventricolare destra. L'esecuzione dell'ossimetria notturna e la somministrazione di ossigeno deve essere inserita nella valutazione routinaria dei pazienti con PAH. Sono necessari studi più ampi per documentare le implicazioni dell'ipossia cronica notturna nella PAH e per documentare gli eventuali benefici di trattare questi pazienti con l'ossigeno a lungo termine.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Simmoneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:5S-12S
- 2 McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based practice guidelines. *Chest* 2004; 126:78S-92S
- 3 Douglas NJ, Flenley DC. Breathing during sleep in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1055-1070
- 4 Millman RP, Kramer NR. Sleep disorders and outpatient treatment of patients with pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 1996; 2:507-512
- 5 Hudgele DW, Martin RJ, Capehart M, et al. Contribution of hypoventilation to sleep oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1983; 55:669-677
- 6 Tarcy SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med* 1995; 333:710-714
- 7 Dumas JP, Bardou M, Goirand F, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Gen Pharmacol* 1999; 33:289-297
- 8 Brij SO, Peacock AJ. Cellular responses to hypoxia in pulmonary circulation. *Thorax* 1998; 53:1075-1079
- 9 Tsai BM, Wang M, Turrentine MW, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in cardiothoracic surgery: basic mechanisms to potential therapies. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:360-368
- 10 Talbot NP, Balanos GM, Dorrington KL, et al. Two temporal components within the human pulmonary vascular response to approximately 2 h of isocapnic hypoxia. *J Appl Physiol* 2005; 98:1125-1139
- 11 Wright JL, Petty T, Thurlbeck WM. Analysis of the structure of the muscular pulmonary arteries in patients with pulmonary hypertension and COPD. National Institutes of Health Nocturnal Oxygen Therapy Trial. *Lung* 1992; 170:109-124
- 12 Fletcher EC, Luckett RA, Miller T, et al. Pulmonary vascular hemodynamics in chronic lung disease patients with and

- without oxyhemoglobin desaturation during sleep. *Chest* 1989; 95:757-764
- 13 Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Rida Z, et al. Sleep-related oxygen desaturation and daytime pulmonary hemodynamics in COPD patients. *Eur Respir J* 1992; 5:301-307
- 14 Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93:391-398
- 15 Medical Research Council Working Party. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1:681-686
- 16 Rafanan AL, Golish JA, Dinner DS, et al. Nocturnal hypoxemia is common in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120:894-899
- 17 American Thoracic Society. Standardization of spirometry: update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 102:1107-1136
- 18 Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1384-1387
- 19 American Thoracic Society. Indications and standards for cardiopulmonary sleep studies. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:559-568
- 20 Naeije R, Vachiery J-L. Medical therapy of pulmonary hypertension: conventional therapies. *Clin Chest Med* 2001; 22:509-515
- 21 Owens GR, Rogers RM, Pennock BE, et al. The diffusing capacity as a predictor of arterial oxygen desaturation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1984; 310:1218-1221
- 22 Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126:35S-62S
- 23 McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25:244-249
- 24 Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:780-788
- 25 Tiep BL. Long-term home oxygen therapy. *Clin Chest Med* 1990; 11:505-521
- 26 Robin ED, Whaley RD, Crump CH, et al. Alveolar gas tensions, pulmonary ventilation and blood pH during physiologic sleep in normal subjects. *J Clin Invest* 1958; 37:981-989
- 27 Johnson MW, Remmers JE. Accessory muscle activity during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1984; 57:1011-1017
- 28 Timms RM, Khaja FU, Williams GW. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group: hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1985; 102:29-36
- 29 Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:493-498
- 30 Meyer FJ, Lossnitzer D, Kristen AV, et al. Respiratory muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25:125-130
- 31 Kuhn KP, Byrne DW, Arbogast PG, et al. Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:580-586
- 32 D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115:343-349
- 33 Sandoval J, Bauerele O, Palomar A, et al. Survival in primary pulmonary hypertension: validation of a prognostic equation. *Circulation* 1994; 89:1733-1744
- 34 Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1214-121