

INDICE

CAPITOLO 1

1. INTRODUZIONE	1
2. QUADRO TEORICO	
2.1 Ipotermia	3
2.2 Ipotermia terapeutica	5
2.3 Benefici dell'ipoterma terapeutica	6
2.4 Fasi dell'ipoterma terapeutica e metodi di raffreddamento	8
2.5 Studi effettuati e linee guida	11

CAPITOLO 2

3.OBIETTIVI	18
4.MATERIALI E METODI	19
4.1 Studi inclusi	21
4.2 Studi esclusi	22

CAPITOLO 3

5. ANALISI E DESCRIZIONE DEGLI ARTICOLI INCLUSI	26
6. RISULTATI	64
6.1 Quadro standard per la gestione della temperatura target dopo arresto cardiaco	64
6.2 Quadro standard per la gestione della temperatura target nei neonati con encefalopatia ipossico-ischemica	66

CAPITOLO 4

7. CONCLUSIONI	67
8. BIBLIOGRAFIA	72

CAPITOLO 1

Introduzione e quadro teorico

1. INTRODUZIONE

Questo studio vuole approfondire l'argomento dell'ipotermia terapeutica indotta, definita anche gestione della temperatura target o controllo della temperatura, attraverso un'attenta revisione della letteratura scientifica. L'idea di sviluppare questa tesi nasce dall'incontro tra il mio personale interesse per l'area critica e l'ispirazione del mio relatore, il dott. Davide Gaggia, che in questo anno accademico è stato docente del modulo di Infermieristica applicata all'area critica ed è Operatore della Centrale Operativa 118 dell'Ospedale Regionale di Torrette ad Ancona. Nelle lezioni sulla gestione del paziente critico è emerso l'aspetto del controllo della temperatura corporea, intervento fondamentale per prevenire l'ipotermia che può provocare un peggioramento delle condizioni generali del paziente. L'ipotermia è una condizione di emergenza da trattare in cui il corpo perde calore più velocemente di quanto ne riesca a produrre, portando ad una pericolosa diminuzione della temperatura corporea e a causa di essa molti organi come cuore e sistema nervoso non riescono a funzionare in modo corretto. Tuttavia, la scoperta che l'ipotermia potesse essere un'arma a doppio taglio, in quanto pericolosa da un lato ma dall'altro con potenziali benefici, andando a costituire anche un trattamento in condizioni cliniche particolari, ha generato in me curiosità e spunto per approfondire questo argomento. Inoltre la scelta è stata motivata anche dal fatto che questo tema viene per la maggior parte delle volte analizzato principalmente per i suoi effetti negativi e

dannosi per l'organismo, molto meno per gli aspetti vantaggiosi. Alla base di questo studio c'è proprio la volontà di capire se l'ipotermia può essere considerata come una risorsa e costituire un trattamento importante a favore di alcune condizioni patologiche o situazioni cliniche improvvise. La tesi è articolata in 4 capitoli. Nel quadro teorico che apre lo studio, dopo una differenziazione tra il concetto di ipotermia e quello che si intende per ipotermia terapeutica indotta, quali sono le potenzialità di quest'ultima e quali gli effetti avversi conosciuti, viene effettuata un'analisi che volge a capire quando e in che modo la gestione della temperatura target viene già utilizzata in diverse realtà sanitarie e quali sono le linee guida a riguardo. Nel secondo capitolo verranno ricercati ed esaminati dalla letteratura, gli studi scientifici che sono stati fatti a riguardo, per verificare se l'ipotermia terapeutica è effettivamente un trattamento sicuro, efficace ed applicabile. Saranno fondamentali i risultati positivi e gli outcome a favore di questo trattamento innovativo rispetto ai trattamenti standard usati, per selezionare gli studi che saranno alla base delle successive teorie. L'analisi svolta sugli studi inclusi verrà utilizzata negli ultimi capitoli per formulare o meno un'ipotesi di sicurezza e validità dell'ipotermia in particolari situazioni cliniche e della sua replicabilità nella pratica. Inoltre verranno anche ricavate a ritroso dagli studi che hanno riportato risultati favorevoli, tutte le caratteristiche del paziente tipo, a cui poter applicare il trattamento, e tutti i requisiti del trattamento ipotermico tipo, con le tempistiche e le varie fasi, da poter usare per quella categoria di pazienti ed ottenere gli stessi esiti positivi.

2. QUADRO TEORICO

2.1 Ipotermia

Si definisce ipotermia una temperatura corporea centrale inferiore ai 35°C e si verifica quando la perdita di calore dell'organismo eccede la produzione di calore. I normali meccanismi di difesa dal freddo sono la vasocostrizione ed il brivido. La vasocostrizione periferica può ridurre il flusso destinato a cute e sottocute al 2% del valore di base, riducendo il contatto del sangue con l'esterno e quindi la dispersione termica. Il brivido, invece, aumenta la produzione di calore arrivando ad aumentare la temperatura centrale anche di 3°C, con costi energetici e metabolici elevati. L'ipotermia può generarsi a seguito di un'esposizione a basse temperature in ambienti sfavorevoli, come il clima invernale o l'immersione in acque fredde, o in particolari situazioni come ad esempio l'esposizione prolungata di traumatizzati a temperature ambientali anche non particolarmente basse, l'intossicazione da alcool, droghe, farmaci sedativi e gli stati di coma. Fra i fattori che contribuiscono a causare o aggravare l'ipotermia vi sono la severità del trauma, l'immobilità, gli abiti bagnati, il vento freddo, il contatto con superfici fredde e l'infusione parenterale di liquidi non riscaldati. Il rapido abbassamento della temperatura corporea provoca letargia, movimenti ritardati, confusione mentale, irritabilità, allucinazioni, rallentamento o arresto del respiro; con l'abbassarsi della temperatura corporea, inoltre, sopraggiunge la bradicardia e la riduzione della gittata cardiaca insieme all'ipovolemia. L'ipotermia grave induce fisiologicamente un drastico rallentamento dell'attività cardiaca fino a rendere impercettibili i polsi periferici, richiedendo manovre di rianimazione cardio-polmonare. Nella fase preospedaliera l'obiettivo è generalmente quello di impedire l'ulteriore

perdita di calore; la rimozione di eventuali abiti bagnati, l'isolamento del paziente con coperte termiche e metalline e posizionamento su un materassino a depressione, il condizionamento dell'ambulanza e la somministrazione di liquidi a temperatura non troppo fredda sono le sole misure generalmente praticabili, oltre al trasporto rapido verso l'ospedale. Per misurare la temperatura interna e confermare la diagnosi bisogna utilizzare un termometro in grado di leggere le basse temperature. La temperatura interna misurata nel terzo inferiore dell'esofago si correla bene con la temperatura del cuore; un'alternativa affidabile è costituita dalla misurazione con termometro timpanico a termistore, che però può rilevare valori inferiori a quelli esofagei quando nel canale uditivo esterno è presente neve o acqua, oppure se la temperatura ambientale è molto bassa. Invece i termometri timpanici a raggi infrarossi, più comunemente utilizzati, non sigillano completamente il canale uditivo e non sono progettati per leggere temperature interne molto basse. In ospedale, il metodo utilizzato per misurare la temperatura interna dovrebbe essere sempre lo stesso durante tutte le fasi della rianimazione e del riscaldamento, utilizzando la misurazione della temperatura centrale e non di quella rettale o vescicale (Chiaranda, 2016). Il riscaldamento è l'intervento principale e prioritario da effettuare in caso di ipotermia, iniziato in ambito extraospedaliero e continuato poi nella struttura sanitaria. Le procedure per effettuare un riscaldamento sono varie:

- riscaldamento passivo esterno con l'obiettivo di aumentare la temperatura di 0.5°C/h.
- riscaldamento attivo esterno con l'obiettivo di aumentare la temperatura di 1-2°C/h;

- riscaldamento attivo interno con l'obiettivo di aumentare la temperatura $>2^{\circ}\text{C}/\text{h}$, attuabile per gradi crescenti di intensità:
 - infusione di soluzioni elettrolitiche riscaldate (42°C) e ventilazione con ossigeno riscaldato e umidificato ($42-46^{\circ}\text{C}$) previa intubazione tracheale;
 - lavaggio gastrico o irrigazione intestinale con soluzioni riscaldate ($40-42^{\circ}\text{C}$), irrigazione peritoneale con 10-20 ml/kg a 42°C (ricambio dopo 20 min; ritmo 6 l/h);
 - riscaldamento in circolazione extracorporea venovenosa, emodialisi o ECMO.

2.2 Ipotermia terapeutica

Per ipotermia terapeutica si intende l'induzione intenzionale di un calo della temperatura corporea del paziente ed essa rientra tra i trattamenti utilizzati con azione neuro protettiva e per migliorare l'outcome neurologico dopo ischemia/riperfusion. Oltre, infatti, a molte conseguenze negative e alla sofferenza multi-organo che un grave abbassamento della temperatura può provocare, ci sono anche molte potenzialità ed effetti benefici interessanti. È importante specificare che l'ipotermia sia "terapeutica" e "indotta" per contraddistinguerla dall'ipotermia "accidentale", naturale e incontrollata, in quanto la tipologia che è stata presa in analisi è appunto attuata e controllata dal personale sanitario mediante un raffreddamento artificiale, con il fine di evitare o comunque moderare la lesione neurologica. Essa si classifica su vari livelli in base al target termico:

- lieve se la temperatura corporea è compresa tra 35°C e 32°C (o tra i 90 e i 95°F);
- moderata se la temperatura corporea è compresa tra 32°C e 28°C (82-90°F);
- severa se la temperatura corporea è inferiore ai 28°C (82°F);
- profonda, definita da alcuni esperti se la temperatura corporea è inferiore ai 24°C (75°F) o 20°C (68°F).

In questo studio sarà presa in considerazione solamente l'ipotermia lieve, l'unica tipologia inducibile a scopo terapeutico tra quelle sopracitate mentre le restanti si definiscono accidentali poiché per temperature inferiori ai 32°C cresce esponenzialmente il rischio di contrarre aritmie fatali.

2.3 Benefici dell'ipotermia terapeutica

L'utilizzo dell'ipotermia indotta (TH) nel tentativo di mitigare lesioni cerebrali nel paziente acuto è di recente acquisizione. Questa metodica sta sempre più guadagnando consenso tra i clinici e conferme sperimentali, tanto da essere inserita nelle linee guida internazionali per il trattamento di pazienti comatosi a seguito di arresto cardiaco, per prevenire danni al SNC. L'ipotermia blocca molte delle vie che portano alla morte cellulare programmata (apoptosi), diminuisce il consumo cerebrale di ossigeno di circa il 6% per ogni grado di riduzione della temperatura al di sotto di 37°C e in tal modo può ridurre il rilascio di aminoacidi eccitatori e la formazione di radicali liberi. Nello specifico, l'ipotermia blocca le conseguenze dell'esposizione alle eccitotossine (alte concentrazioni di calcio e glutammato) e riduce la risposta

infiammatoria associata alla sindrome da ischemia-riperfusion. Per ogni grado di diminuzione della temperatura corporea il metabolismo cellulare diminuisce del 6%, arrivando al 50% se la temperatura è di 28°C.

L'ipotermia esercita un effetto protettivo sul cervello e sugli organi vitali. A 18°C il cervello può tollerare periodi di arresto circolatorio 10 volte maggiori rispetto a quanto avviene a 37°C. L'azione benefica è legata al rallentamento del metabolismo, ma anche a una serie di meccanismi e processi ugualmente, se non più importanti, rispetto alla riduzione della richiesta di ossigeno tissutale. A seguito di un danno traumatico o ischemico a livello cerebrale, si attivano una serie di processi distruttivi globalmente detti 'post-resuscitation disease' nel caso dell'ischemia, o 'secondary injury' nel trauma; è stato dimostrato che essi sono temperatura-dipendenti e, in particolare, vengono mitigati dall'ipotermia e esaltati dall'ipertermia. Le azioni meglio conosciute della TH sui suddetti sono: inibizione degli enzimi caspasi della via intrinseca dell'apoptosi; aumento dell'omeostasi ionica impedendo il triggering della cascata eccitotossica; riduzione della produzione di citochine pro-infiammatorie da parte delle cellule gliali, e di conseguenza anche riduzione dei radicali liberi; prevenzione delle alterazioni nella vascolarità della barriera ematoencefalica; riduzione dell'acidosi intracellulare. (Giaroni F, 2016)

L'ipotermia limita anche in modo rilevante la degenerazione della barriera ematoencefalica riducendo la permeabilità dei vasi dopo la ri-perfusione e abbassando anche l'eventualità di sviluppo dell'edema cerebrale creatosi. I possibili effetti collaterali, invece, che possono insorgere con l'induzione dell'ipotermia sono a carico del sistema immunitario con possibile aumento delle infezioni, del cuore con alterazioni del ritmo e della contrattilità, dei polmoni con alterazione degli scambi respiratori per la diminuita produzione di anidride carbonica, del

sistema di coagulazione del sangue in quanto diminuisce l'attività e la conta piastrinica potendo generare una lieve coagulopatia e inoltre può avvenire l'abbassamento della sensibilità all'insulina e della sua produzione ormonale da parte del pancreas, provocando possibile iperglicemia.

2.4 Fasi dell'ipotermia terapeutica e metodi di raffreddamento

L'ipotermia terapeutica indotta è composta da 3 fasi:

- **Induzione:** in questa fase lo scopo principale è quello di abbassare la temperatura corporea nel range 32-34°C nel modo più rapido possibile. Durante l'induzione, il metabolismo sistemico diminuisce del 55-65%, riducendo il fabbisogno di ossigeno. Il raffreddamento deve essere iniziato il più precocemente possibile per ottenere un miglior outcome neurologico. Per raggiungere questo risultato si dovrebbe indurre la riduzione della temperatura già precocemente in ambiente extraospedaliero anche con metodiche semplici e poco costose come l'applicazione del ghiaccio sulla superficie del corpo, in particolare dove decorrono i grossi vasi. In questa fase c'è anche spesso la necessità di stabilizzare i parametri ventilatori e adattare il dosaggio dei farmaci in infusione, quindi anche problematiche di gestione clinica.
- **Mantenimento:** in tale fase la temperatura corporea deve essere monitorata in modo continuo con l'obiettivo di conservarla tra 32 e 34°C. La durata del mantenimento solitamente è nel range di 12-24 ore anche se il periodo ottimale non è ancora conosciuto; alcuni studi affermano che superando le 24 ore si potrebbe contrarre un

rischio di infezione maggiore. La pressione arteriosa media va monitorata costantemente e deve essere mantenuta $> 80\text{mmHg}$. Il corretto mantenimento presuppone un corretto controllo della temperatura tramite l'ausilio di diverse tecniche. Il monitoraggio può avvenire tramite devices posti a livello timpanico, vescicale, esofageo ed endovasale. In questa fase molto importante è il ruolo di osservazione e monitoraggio del paziente svolto dall'infermiere.

- Riscaldamento o rewarming: in questa fase il paziente viene riscaldato in maniera lenta e graduale con una velocità compresa tra 0.2 e 0.5°C/h , fino al raggiungimento dell'isotermia ($35\text{-}37^{\circ}\text{C}$). Il riscaldamento può avvenire in maniera passiva o in maniera attiva, con dispositivi di riscaldamento esterni o interni. Questa fase è quella più rischiosa tra le tre in quanto potrebbero verificarsi delle aritmie causate dall'esalazione di potassio dalle cellule, agglomeratosi nel corso del raffreddamento; inoltre anche le concentrazioni plasmatiche di elettroliti, il letto vascolare e il tasso metabolico potrebbero variare se il rewarming fosse troppo rapido. Per questo motivo il riscaldamento va effettuato molto lentamente: nel caso in cui fosse troppo rapido è opportuno rallentare il processo, utilizzando nuovamente dei presidi refrigeranti o impacchi ghiacciati. È citato in letteratura anche il metodo di riscaldamento passivo che consiste molto semplicemente nell'interruzione del raffreddamento in corso lasciando il paziente esposto alla temperatura ambientale, ma viene utilizzato solamente per pazienti raffreddati a non meno di 35°C poiché al di sotto di questo limite l'ipotalamo non è più in grado di adempiere le proprie funzioni di termoregolazione e non sarebbe in grado di innescare il reintegro dell'isotermia.

I metodi per indurre il raffreddamento possono essere non invasivi, quando vengono utilizzati degli strumenti di raffreddamento superficiali, applicati all'esterno del corpo, oppure invasivi, quando invece vengono usati strumenti di raffreddamento inseriti all'interno del corpo. Tra i metodi non invasivi si possono trovare metodi di raffreddamento di superficie liquidi che comprendono l'applicazione di spugnature fredde di acqua ghiacciata, impacchi di ghiaccio in prossimità dei grossi vasi nella zona ascellare, giugulare ed inguinale e l'immersione totale. Ci sono poi metodi di raffreddamento di superficie ad aria, che comprendono cioè coperte termiche nelle quali viene fatta fluire aria fredda grazie ad un ventilatore. Queste metodiche sono di facile utilizzo, economiche e con efficacia intermedia. Altri metodi non invasivi sono le coperte termiche o indumenti avvolgenti con all'interno un circuito liquido e le piastre di idrogel con circuito liquido, che vengono fatte aderire alla cute mediante un apposito collante in determinate sedi del corpo. All'interno di tali placche scorre dell'acqua la cui temperatura è gestita da una macchina esterna, si tratta di un moderno strumento automatizzato risultato affidabile nel controllo e mantenimento della temperatura del paziente. I metodi di raffreddamento interno, invece, comprendono l'infusione di liquidi freddi, solitamente NaCl 0,9% o Ringer lattato, alla temperatura di 4°C. Questo metodo è efficace e molto comodo perché può essere facilmente utilizzato anche in ambiente extraospedaliero per indurre un'ipotermia precoce ancora prima dell'ospedalizzazione in modo rapido, ma non è sufficiente a raggiungere da solo la temperatura target e richiede l'associazione di altri metodi non invasivi. Altra metodica è costituita dai sistemi di raffreddamento trans nasale, oggetto di ulteriori indagini. L'inserimento di un catetere nel sistema circolatorio generalmente posizionato nella vena femorale, nel cui lume vengono

infusi dei liquidi a bassa temperatura, costituisce a sua volta un metodo di raffreddamento invasivo. All'estremità della sonda è presente un sensore che interagisce con il sistema esterno a cui è collegato per conduzione e consente di raggiungere e conservare il target termico desiderato. Nonostante sia costoso, tale metodo è preciso e affidabile. Infine, ultimo metodo per il raffreddamento invasivo è costituito dalla circolazione extracorporea (bypass cardiopolmonare, ECMO) che permette di variare la temperatura sanguigna con meccanismo di scambio di calore.

2.5 Studi effettuati e Linee guida

Sono stati effettuati molti studi relativi all'ipotermia terapeutica, per capire su quali pazienti potesse essere applicata ed ottenere out come neurologici positivi. Negli ultimi anni si sono svolti studi su pazienti con trauma cranico, che costituisce una delle principali cause di morte e disabilità, soprattutto nei pazienti più giovani. La capacità autoregolatoria cerebrale protegge il cervello solo fino a un certo punto negli stati di ipovolemia, in seguito si verificano deficit neurologici e apoptosi (Marius Nistor, oct 2017). Gli effetti dell'ipotermia sul trauma sono di limitare la lesione cerebrale secondaria, non solo riducendo la pressione intracranica e le richieste metaboliche cerebrali, ma anche diminuendo l'interruzione della barriera emato-encefalica, inibendo le citochine infiammatorie e riducendo i radicali liberi correlati alla lesione da riperfusione. Non si è però giunti ancora ad una certezza di efficacia per questa tipologia di condizione clinica, in quanto risultati di studi randomizzati sono contrastanti e non sono stati dimostrati esiti più

favorevoli rispetto al trattamento normotermico (37°C) (Yasuhiro kuroda, Jun 2016). Vari studi sono stati condotti anche nei pazienti che sono andati incontro a ictus ischemico, poiché il raffreddamento può ridurre le dimensioni dell'infarto e migliorare gli esiti neurologici, ma anche in questo caso ci sono risultati contrastanti e poco chiari riguardo l'efficacia del trattamento ipotermico. Sono necessari ulteriori approfondimenti per entrambi. Ci sono invece molti studi randomizzati controllati che hanno dimostrato i benefici dell'ipotermia terapeutica moderata nel migliorare gli esiti neurologici e prevenire gravi danni cerebrali dopo un arresto cardiaco. La fase post ripresa dopo un arresto cardiaco inizia dopo aver ottenuto il ROSC (ripristino spontaneo della circolazione sanguigna). Tra i pazienti inizialmente rianimati con successo la problematica da trattare è il danno anossico cerebrale, creatosi nell'evento: esso rappresenta la principale causa di morbilità e mortalità. Nell'encefalo, infatti, si instaura velocemente un quadro di deperimento delle scorte di ossigeno e di energia metabolica (ATP): ciò contrasta e rallenta le funzioni neuronali contribuendo all'anossia cerebrale. Il tessuto neuronale ha bisogno continuamente di ossigeno e la sua diminuzione e poi assenza causa lentamente la morte cellulare e in seguito lesioni irreversibili a seconda dell'area di privazione, fino al danneggiamento completo del tessuto cerebrale, momento nel quale l'individuo riduce drasticamente la probabilità di essere trattato con successo (Koopmans M., 2015). È stato dimostrato che l'ipotermia terapeutica nell'arresto cardiaco riduce la lesione cerebrale ischemica e riperfusionale con esiti positivi sulla sopravvivenza e il recupero neurologico. La Task Force sul Supporto Avanzato delle funzioni vitali ALS dell'International Liaison Committee on Resuscitation ha promosso diverse raccomandazioni terapeutiche sulla gestione della temperatura target, termine oggi preferito rispetto al

precedente termine ipotermia terapeutica. Queste raccomandazioni vengono riproposte nelle linee guida ERC per la Rianimazione 2015 e viene affermato che bisogna mantenere una temperatura target costante tra 32°C e 36°C in quei pazienti in cui si ricorre alla gestione della temperatura, non è noto se alcune sottopopolazioni di pazienti con arresto cardiaco possano beneficiare di temperature più basse (32-34°C) o alte (36°C); ricerche future potrebbero chiarirlo. E' raccomandato il TTM per pazienti adulti dopo arresto cardiaco extraospedaliero, con ritmo iniziale defibrillabile, che rimangono non responsivi dopo il ROSC ed è suggerito il TTM per gli stessi anche con ritmo iniziale non defibrillabile. E' suggerito il TTM per pazienti adulti dopo arresto cardiaco intraospedaliero con qualsiasi ritmo iniziale che rimangono non responsivi dopo il ROSC e se si ricorre al TTM, viene suggerita una durata di almeno 24 ore. Non è nota la durata ottimale dell'ipotermia lieve indotta e del TTM, sebbene attualmente sia più comunemente utilizzata per 24 ore. Studi precedenti hanno trattato i pazienti con 12-28 ore di TTM. Due studi osservazionali non hanno dimostrato alcuna differenza in mortalità ed esito neurologico sfavorevole dopo 24 ore rispetto a 72 ore. Le precedenti raccomandazioni suggerivano di iniziare il raffreddamento il prima possibile dopo il ROSC e anche dati animali indicano che il raffreddamento precoce dopo ROSC determina esiti migliori. Non è raccomandato il raffreddamento preospedaliero utilizzando l'infusione rapida di grandi quantità di liquidi freddi endovena immediatamente dopo ROSC, ma può essere ancora ragionevole infondere liquidi freddi ove i pazienti siano ben monitorizzati e l'obiettivo sia una temperatura target bassa (es. 33°C). Strategie atte al raffreddamento precoce, diverse dall'infusione rapida di grandi quantità di liquidi freddi endovena, e il raffreddamento durante la rianimazione

cardiopulmonare in fase preospedaliera non sono stati studiate adeguatamente. Per iniziare e mantenere il TTM possono essere utilizzate tecniche esterne e/o interne. Se viene scelto un target di temperatura di 36°C, una soluzione pragmatica per i tanti pazienti che giungono in ospedale con una temperatura inferiore a 36°C dopo arresto cardiaco è di lasciarli riscaldare spontaneamente e di attivare un device per il TTM solo quando abbiano raggiunto i 36°C. La fase di mantenimento a 36°C è la stessa rispetto ad altri target di temperatura. Quando si ricorre ad un target di 36°C, la fase di riscaldamento sarà più breve. Se viene scelto un target di temperatura inferiore, es. 33°C, un'infusione di 30 ml/kg di soluzione fisiologica o soluzione di Hartman a 4°C abbassa la temperatura interna di circa 1,0 - 1,5°C. Tuttavia, in uno studio randomizzato controllato preospedaliero questo intervento era associato ad un aumento del tasso di edema polmonare e di ri-arresto durante il trasporto in ospedale. Nella maggior parte dei casi, è facile raffreddare i pazienti nella fase iniziale dopo il ROSC perché la temperatura di solito diminuisce spontaneamente nella prima ora. Nella fase di mantenimento è da preferire un metodo di raffreddamento con un buon controllo termostatico, che eviti fluttuazioni di temperatura. Ciò si ottiene al meglio con dispositivi di raffreddamento esterno o interno dotati di feedback continuo della temperatura per ottenere un valore prefissato. La temperatura è in genere controllata da un termistore posto nella vescica e/o in esofago. Ad oggi, non ci sono dati che indicano che una determinata tecnica di raffreddamento aumenti la sopravvivenza rispetto a qualsiasi altra tecnica; tuttavia i dispositivi interni consentono un controllo più preciso della temperatura rispetto alle tecniche esterne. Il riscaldamento va effettuato lentamente: la velocità ottimale non è nota, ma l'attuale consenso è di circa 0,25-0,5°C di riscaldamento per ora;

scegliere una strategia a 36°C riduce tale rischio. Le controindicazioni al TTM a 33°C generalmente riconosciute comprendono: grave infezione sistemica e coagulopatia medica pre-esistente. (ERC con AHA, 2015). Le linee guida dell'American Heart Association (AHA) per l'RCP ed ECC del 2010 affermano che tutti i pazienti in stato comatoso (cioè in assenza di risposta ai comandi verbali) con ROSC, dopo un arresto cardiaco da FV, extra-ospedaliero, devono essere mantenuti in ipotermia a 32-34°C per 12-24 ore. L'ipotermia indotta può essere considerata per pazienti adulti in stato comatoso con ROSC dopo arresto cardiaco intraospedaliero con qualsiasi ritmo iniziale o dopo arresto cardiaco extraospedaliero con un ritmo iniziale di asistolia o attività elettrica senza polso, ovvero non defibrillabili. Nella versione aggiornata del 2015 viene detto che tutti i pazienti adulti in stato comatoso con ROSC dopo un arresto cardiaco devono avere TTM, con una temperatura controllata compresa tra 32°C e 36°C scelta e raggiunta, quindi mantenuta costante per almeno 24 ore. Studi iniziali di TTM, quindi, hanno esaminato il raffreddamento a temperature comprese tra 32°C e 34°C a confronto con assenza di TTM ben definita e hanno osservato un miglioramento dell'esito neurologico per coloro nei quali era stata indotta l'ipotermia. Un recente studio di alta qualità ha confrontato la temperatura controllata a 36°C e a 33°C e ha osservato esiti simili per entrambe. Gli studi iniziali suggeriscono che la TTM è vantaggiosa, quindi la raccomandazione rimane di scegliere un'unica temperatura controllata ed eseguire la TTM. Poiché 33°C non sono migliori di 36°C, i medici possono scegliere tra un intervallo di temperature più ampio. La temperatura scelta può essere determinata dalla preferenza del medico o dai fattori clinici (AHA, 2015). Altra situazione clinica in cui è stato dimostrato che l'ipotermia terapeutica genera beneficio è quella dell'encefalopatia ipossico-

ischemica nei neonati. Tra i neonati a termine, l'encefalopatia ipossico-ischemica dovuta all'asfissia perinatale acuta, rimane una causa importante di deficit dello sviluppo neurologico nell'infanzia. È infatti associata ad un alto rischio di morte o di compromissione dello sviluppo neurologico precoce e i sopravvissuti sviluppano frequentemente disabilità funzionali e disturbi cognitivi nella tarda infanzia. Studi randomizzati dimostrano che un'ipotermia moderata a 33-34°C per 72 ore, iniziata entro 6 ore dal parto, nei neonati con chiara evidenza di encefalopatia asfittica, riduce il rischio di morte o disabilità a 18-24 mesi di età e aumenta il tasso di sopravvivenza senza disabilità (Group C. H., Jul 2018). L'ipotermia terapeutica, avendo finalità neuro protettive, è stata raccomandata per la prima volta dalle linee guida di rianimazione neonatale 2010. Va iniziata il prima possibile, entro le 6 ore di vita, dopo la valutazione dei parametri clinici e di laboratorio e, in qualche caso, strumentali, l'EEG. Il paziente viene posto in ipotermia (temperatura rettale tra 33-34.0°C) per 72 ore. L'utilizzo dell'ipotermia è considerato standard di cura per i neonati con encefalopatia ipossico-ischemica di età gestazionale ≥ 35 settimane, mentre è considerata oggetto di consenso da parte dei genitori se impiegata prima di quest'epoca di gestazione o per altre indicazioni. (SIMP, 2017-2018). Risultati di numerosi studi multicentrici indicano l'ipotermia, trattamento neuro-protettivo di scelta nell'encefalopatia ipossico-ischemica. Il successo del trattamento dipende dalla precocità con cui viene iniziato ed è tanto maggiore quanto più sono coordinati i punti nascita con il centro di riferimento. Questo trattamento viene quindi applicato a neonati a termine o vicino al termine, età gestazionale superiore o pari a 35 settimane, con un peso corporeo pari o superiore a 1,8 chilogrammi, che presentano un quadro di encefalopatia ipossico-ischemica di grado

moderato o grave. Il neonato asfittico che presenta alcune particolari caratteristiche cliniche viene al più presto sottoposto ad elettroencefalogramma ad ampiezza integrata e se anche tale esame risulta alterato, non solo non viene riscaldato, ma viene sottoposto ad una riduzione della temperatura corporea fino a 33,5°C per una durata complessiva di 72 ore. Il sistema di raffreddamento è costituito da un materassino ad acqua collegato ad un apparecchio raffreddante. Durante l'ipotermia il neonato viene assistito in modo intensivo, con monitoraggio della pressione arteriosa, della glicemia, e mediante valutazione ecocardiografica, eventuale supporto farmacologico cardiovascolare, gestione degli elettroliti per possibile insorgenza di complicanze d'organo. Le lesioni cerebrali vengono controllate mediante elettroencefalogramma continuo ed ecografia cerebrale. Al termine delle 72 ore, la temperatura corporea viene riportata progressivamente a valori normali, con un processo di riscaldamento graduale e incrementi di mezzo grado ogni ora al fine di evitare lo scatenarsi di crisi convulsive (Immacolata Savarese, 2018).

CAPITOLO 2

Obiettivi dello studio e metodica utilizzata

3. OBIETTIVI

Un obiettivo di questa ricerca di tesi è quello di determinare l'effetto dell'ipotermia terapeutica sulla morte e sull'esito neurologico a lungo termine di pazienti dopo arresto cardiaco, trauma cranico, ictus ed encefalopatia ipossico-ischemica nei neonati. Valutare in primis se l'ipotermia terapeutica può essere un valido trattamento per ridurre morte ed esiti invalidanti in varie categorie di pazienti, nelle quali potrebbe risultare utile l'azione neuro protettiva dell'ipotermia. Identificare in che categoria di pazienti, con una determinata condizione clinica detta sopra, è possibile utilizzare l'ipotermia terapeutica come trattamento alternativo o sostituito a quello standard e quali gruppi di studi riportano un più alto numero di studi dove l'ipotermia risulta il trattamento con un tasso di esiti positivi e migliori rispetto alla cura abituale. Un altro obiettivo centrale, è infatti quello di selezionare studi che attestino la sicurezza e la validità del trattamento ipotermico, avendo al loro interno riportato out come positivi dell'ipotermia terapeutica rispetto alle cure standard.

Infine, formulare un possibile quadro che riassume le caratteristiche dei pazienti, della procedura, con le tempistiche e il metodo di raffreddamento utilizzati e i vari dati, ricavati dall'analisi degli studi inclusi, che hanno portato a determinare i risultati positivi ottenuti riguardo il trattamento terapeutico ipotermico. Il quadro verrà poi comparato con le linee guida esistenti per capire se la ricerca è conforme alle conoscenze attuali o presenta fonti di spunto nuove.

4. MATERIALI E METODI

È stata svolta una revisione sistematica della letteratura sulla piattaforma *PubMed*, con citazioni provenienti dalle banche dati *Medline* e *Cochrane*. Sono state inserite i seguenti termini MeSH: *induced therapeutic hypothermia* e *therapeutic hypothermia*, le ricerche sono state considerate dall'anno 2000 al 2020, selezionata una disponibilità di testo *free full text*, sono stati sezionati *Clinical Trial*, e *Randomized Controlled Trial* e la rivista *Medline*. Non sono stati utilizzati operatori booleani ma soltanto i filtri. La ricerca di tesi è stata effettuata da dicembre 2019 ad aprile 2020, ostacolata dal COVID19, Coronavirus. Dalla ricerca iniziale con le parole *induced therapeutic hypothermia*, sono stati ottenuti 327 risultati e da 105 studi letti, sono state ricavate le categorie di stati patologici clinici sui quali è stata applicata l'ipotermia terapeutica, su cui sono state effettuate più sperimentazioni cliniche e su cui è stato possibile ottenere un numero consistente di studi da poter comparare tra loro. Le situazioni cliniche più frequenti, individuate da questa prima analisi, sono state: l'arresto cardiaco nel paziente adulto e pediatrico, il trauma cranico nel paziente adulto e pediatrico, l'ictus nel paziente adulto, l'encefalopatia ipossico-ischemica nei neonati. Dalle parole iniziali è stata quindi ristretta la ricerca digitando *induced therapeutic hypothermia cardiac arrest* da cui sono stati ottenuti 98 risultati, in children 26 risultati, *induced therapeutic hypothermia in trauma* con 67 risultati, *induced therapeutic hypothermia stroke* con 29 risultati, *induced therapeutic hypothermia hypoxic encephalopathy* con 61 risultati disponibili dall'anno 2002. Gli studi ricavati sono stati analizzati e sono stati selezionati: 10 studi di ipotermia terapeutica applicata in pazienti adulti con arresto cardiaco, 3 studi su pazienti pediatrici con arresto

cardiaco, 7 studi su pazienti adulti con trauma cranico, 3 studi su pazienti pediatrici con trauma cranico, 2 studi su pazienti con ictus, 1 studio su pazienti con stato epilettico convulsivo, 8 studi su neonati con encefalopatia ipossico-ischemica.

Gli studi scelti sono stati tradotti dall'inglese all'italiano e suddivisi a seconda della condizione patologica dei pazienti sui quali sono stati effettuate le sperimentazioni, quindi arresto cardiaco, trauma cranico, ictus, encefalopatia ipossico-ischemica nei neonati. Gli studi sono stati letti ed analizzati per argomento e sono state scelte, come utili all'obiettivo di questa tesi, le sperimentazioni con out come positivi, ovvero gli studi in cui l'intervento ipotermia è risultato un trattamento più valido, per la determinata problematica del paziente, rispetto alle cure standard solitamente adoperate. Questa ultima selezione ha ristretto ulteriormente il campo di ricerca soltanto alle sperimentazioni di pazienti adulti con arresto cardiaco e di neonati con encefalopatia ipossico-ischemica, gli unici studi che in numero maggiore hanno riportato risultati migliori dell'ipotermia rispetto alle cure standard e hanno soddisfatto i criteri per l'inclusione.

Tutti gli studi presi in considerazione sono studi randomizzati, controllati, multicentrici e internazionali e confrontano l'uso dell'ipotermia terapeutica con le cure standard. In ognuno, il totale dei pazienti reclutati, è stato suddiviso in modo randomizzato in due gruppi: un gruppo sottoposto a raffreddamento e un gruppo di controllo, sottoposto a cure tradizionali.

4.1 Studi inclusi

Dal totale degli studi selezionati dalla ricerca, analizzati e suddivisi per argomento, in base alla condizione patologica dei pazienti su cui si è tentata la sperimentazione del trattamento ipotermico, sono stati scelti e quindi inclusi in questa ricerca di tesi 10 studi in cui pazienti adulti, con età tra i 18 e i 75 anni, dopo un arresto cardiaco extraospedaliero, di presunta origine cardiaca, con ritmo iniziale sia defibrillabile che non defibrillabile, e incoscienti, con punteggio GCS ≤ 8 , sono stati sottoposti ad ipotermia terapeutica, confrontata con il trattamento standard raccomandato, descritti nel capitolo successivo. In alcuni studi scelti di questi 10, sotto descritti, viene confrontato il trattamento ipotermico con le cure standard e viene valutato quale trattamento conduce ad un esito neurologico e funzionale migliore a breve o lungo termine e quale aumenta il tasso di sopravvivenza dei pazienti. In altri studi, invece, vengono confrontati alcuni passaggi del processo di raffreddamento, come la durata o la temperatura target da raggiungere, l'inizio del raffreddamento o le metodiche di raffreddamento, sperimentando quale sia migliore sempre rispetto agli outcomes come di sopravvivenza ed esito neurologico favorevole. La maggior parte di questi studi sono studi clinici, multicentrici, randomizzati e controllati, mentre altri sono revisioni che hanno valutato i risultati di altri studi randomizzati o hanno svolto ulteriori indagini sulla base di dati di questi, ma allo stesso modo in tutti si sono potuti osservare risultati favorevoli e positivi riportati dal trattamento ipotermico, rispetto alle cure abituali usate. Ogni studio selezionato è stato effettuato in una parte diversa del mondo, creando una revisione di studi internazionale e quindi un'analisi globale dell'uso dell'ipotermia e della sua sperimentazione in stati e continenti diversi. Nella seconda parte di questo capitolo sono invece descritti gli altri 8

studi inclusi in questa ricerca di tesi, in cui neonati con un'età gestazionale superiore alle 36 settimane e con una diagnosi di encefalopatia ipossico-ischemica con o senza convulsioni, sono stati sottoposti a ipotermia terapeutica, posta a confronto con la terapia standard. Anche questo gruppo di studi è stato incluso nella ricerca di tesi, insieme al gruppo prima citato dei pazienti che hanno avuto un arresto cardiaco extraospedaliero, perché dopo aver riportato un confronto tra i due trattamenti, quello ipotermico e quello abituale, entrambi contenevano un numero più elevato di studi che hanno segnalato esiti favorevoli e positivi dell'ipotermia di fronte alla cura standard. Infatti, la maggior parte delle sperimentazioni di questi gruppi di studi, rispetto ai gruppi di studi esclusi dall'analisi di questa ricerca di tesi, ha sostenuto la sicurezza e l'applicabilità dell'ipotermia terapeutica e l'ha valutata come trattamento migliore rispetto al trattamento standard. In questi 8 studi, alcuni sono studi clinici randomizzati e controllati, altri sono analisi di dati di altri studi randomizzati e controllati o studi che hanno ripreso i dati di studi randomizzati per effettuare su di essi analisi diverse da quelle precedentemente fatte.

4.2 Studi esclusi

Sono stati esclusi da questa ricerca di tesi 3 studi in cui i trattamenti sono stati applicati a pazienti pediatrici dopo un arresto cardiaco, 7 studi di pazienti adulti con una lesione cerebrale traumatica, 2 studi di pazienti adulti con ictus e uno studio di pazienti adulti con stato epilettico convulsivo.

I 3 studi di pazienti pediatrici includevano pazienti tra le 48 ore di età e i 18 anni, che avevano avuto un arresto cardiaco extraospedaliero o

intraospedaliero, richiedente compressioni toraciche per almeno 2 minuti, e che dopo ritorno della circolazione spontanea erano rimasti dipendenti dalla ventilazione meccanica. In ogni studio all'interno del gruppo di studi, il totale dei pazienti è stato diviso in due gruppi, uno a cui è stata indotta l'ipotermia terapeutica, confrontato con l'altro gruppo sottoposto al trattamento standard normotermico. Questi 3 studi (Investigators T. T., Therapeutic Hypothermia After Out-Of-Hospital Cardiac Arrest in Children, 2015 May), (Investigators T. T., Therapeutic Hypothermia After In-Hospital Cardiac Arrest in Children, 2017 jan), (Barnaby R Scholefield, 2018 Dec), sono stati esclusi dal campione di studi considerato da questa ricerca di tesi, perché il numero di studi sarebbe stato insufficiente per determinare, qualora essi riportassero esiti favorevoli del trattamento ipotermico rispetto al trattamento standard, che l'ipotermia fosse il trattamento migliore da applicare a questa categoria di pazienti dopo un arresto cardiaco. È infatti un numero troppo basso di studi per conferire ad un determinato trattamento la priorità rispetto ad un altro trattamento e il suo beneficio significativo. Inoltre, tutti e 3 gli studi hanno indicato che l'ipotermia terapeutica, rispetto alla normotermia terapeutica, non ha conferito un beneficio significativo per la sopravvivenza con un buon esito funzionale, poiché nei due gruppi di pazienti, ognuno sottoposto a un trattamento termico differente, non ci sono state differenze significative negli outcome.

I 7 studi di pazienti adulti con una lesione cerebrale traumatica includevano pazienti che presentavano un trauma cranico, un punteggio GCS <8, un'età compresa dai 15-18 anni e i 60-69 anni, un raffreddamento iniziato entro 2 ore dal trauma, alcuni con necessità di intubazione o di un trattamento di terapia intensiva e alcuni con una

lesione cerebrale traumatica primaria chiusa o una lesione grave alla testa con ISS ≥ 16 e un AIS Head < 3 . Tutti i pazienti di tutti i 7 studi sono stati suddivisi in due gruppi, confrontando l'ipotermia terapeutica e il trattamento standard. In 5 studi (Toru Hifumi Y. K., 2016 Jun), (Peter J D Andrews, 2015 Dec), (D James Cooper, 2018 Dec), (Tsuyoshi Maekawa, 2015 Apr), (Tadashi Kaneko, 2018 Aug) l'ipotermia terapeutica non ha ottenuto risultati migliori rispetto al trattamento standard, mentre in 2 studi il trattamento ipotermico ha ottenuto benefici: nel primo viene segnalato che l'ipotermia aumenta la mortalità nel caso di lesioni cerebrali diffuse ma l'esito favorevole di questa nei casi di lesioni di massa evacuata con età dei pazienti ≤ 50 anni, era significativamente più alto rispetto alla normotermia (Eiichi Suehiro, 2015 Mar), mentre nell'altro studio l'ipotermia lieve non ha aumentato l'uso di emoderivati e la mortalità in ospedale in pazienti gravemente feriti, con concomitante trauma cranico e quindi potrebbe essere una pratica applicabile (Kai Oliver Jensen, 2016 oct). Il numero di studi a sostegno dell'ipotermia e che abbia riportato un out come positivo è in minoranza nel gruppo di studi e insufficiente per sostenere l'ipotermia come un possibile e valido trattamento da poter prediligere a quello standard.

I 2 studi di pazienti adulti con ictus ischemico, includevano pazienti con un intervallo di età tra i 18 e gli 81 anni, la maggior parte maschi, con un punteggio NIHSS ≥ 7 e ≤ 20 . Lo studio *Ictus-L Investigators 2010* afferma che l'ipotermia può essere combinata con la terapia trombolitica, ma sono necessari ulteriori studi con campioni di pazienti più grandi (Investigators I.-L. , 2010 oct), mentre lo studio *Thomas Hemmen 2016* non ha evidenziato risultati favorevoli e statisticamente significativi dell'ipotermia rispetto al trattamento standard (Patrick Lyden, 2016 Dec). Questi 2 studi sono stati esclusi da questa ricerca di tesi sia perché in

numero non sufficiente per sostenere o meno l'ipotesi che l'ipotermia potesse essere un miglior trattamento rispetto alle cure standard, sia perché non ha riportato esiti positivi e significativi a sostegno del trattamento ipotermico. L'unico studio preso in considerazione di pazienti adulti critici con stato epilettico convulsivo, definito come 5 minuti o più di attività di sequestro clinico continuo o più di due convulsioni senza un ritorno allo stato basale nell'intervallo, età >18 anni, ammessi allo studio entro 8 ore dall'inizio delle crisi e riceventi ventilazione meccanica, non è stato incluso nei campioni di tesi perché è il solo studio analizzato in cui l'ipotermia è stata confrontata con un trattamento standard in questa categoria di pazienti, senza possibilità di confronto con altri studi, e inoltre in esso l'ipotermia indotta, oltre a non essere associata a risultati significativamente migliori a 90 giorni rispetto alla terapia standard, ha anche riportato eventi avversi più frequenti nel gruppo ipotermia rispetto al gruppo di controllo.

CAPITOLO 3

Analisi degli studi inclusi e Risultati

5. ANALISI E DESCRIZIONE DEGLI ARTICOLI INCLUSI

Gli studi considerati nell'analisi di tesi, poiché rispettosi dei criteri di inclusione sono descritti nel seguente capitolo.

5.1 L'ipotermia terapeutica sottoposta ai pazienti adulti dopo arresto cardiaco

Sono stati analizzati 10 studi in cui l'ipotermia è stata applicata come trattamento innovativo rispetto ai protocolli di cura standard, in pazienti che hanno avuto un arresto cardiaco extraospedaliero, di presunta origine cardiaca, con fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare come ritmo iniziale, oppure ritmo non defibrillabile, oppure indipendente dal ritmo iniziale.

Mild Therapeutic Hypothermia to improve the neurologic outcome after Cardiac Arrest (N.Eng.J.Med, 2002 Feb, Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group)

L'Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group 2002 ha riportato uno studio randomizzato e controllato con valutazione in cieco del risultato, in cui hanno partecipato 9 centri in 5 paesi europei, dove è stata confrontata l'ipotermia lieve con la normotermia standard nei pazienti che avevano avuto un arresto cardiaco con fibrillazione ventricolare come ritmo iniziale. Sono stati arruolati 275 pazienti con i seguenti criteri di inclusione: arresto cardiaco assistito, fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare come ritmo iniziale, ripristino della circolazione

spontanea dopo l'arresto, arresto cardiaco con presunta origine cardiaca, età compresa tra i 18 e i 75 anni, intervallo stimato tra i 5 e i 15 minuti dal collasso del paziente al primo tentativo di rianimazione da parte del personale medico di emergenza e un intervallo di non più di 60 minuti dal collasso al ripristino della circolazione spontanea. Sono stati assegnati in modo casuale al gruppo ipotermia 137 pazienti e al gruppo normotermico 138 pazienti. È stata indotta la sedazione con dosaggi regolati secondo necessità per 32 ore; per prevenire i brividi è stato somministrato Pancuronio ogni 2 ore per 32 ore. È stata misurata la temperatura all'ammissione con termometro timpanico ad infrarossi e le ulteriori misurazioni sono state effettuate con una sonda per la temperatura della vescica. Il raffreddamento è avvenuto per 24 ore con l'uso di un dispositivo di raffreddamento esterno costituito da un materasso con una fodera che fornisce aria fredda su tutto il corpo per raggiungere una temperatura target da 32°C a 34°C. Se non era possibile arrivare ad una temperatura della vescica target entro 4 ore dal ritorno della circolazione spontanea, venivano applicati impacchi di ghiaccio. In 19 pazienti la temperatura target non è stata raggiunta e l'intervallo tra il ripristino della circolazione spontanea e l'inizio del raffreddamento è stato di 105 minuti, mentre dal ripristino della circolazione spontanea al raggiungimento di una temperatura target l'intervallo è stato di 8 ore. Il riscaldamento passivo a una temperatura superiore a 36°C è durato in media 8 ore. Lo studio ha riportato gli esiti neurologici favorevoli entro 6 mesi, definiti da una categoria di prestazioni cerebrali di Pittsburgh pari a 1 o 2, la mortalità complessiva a 6 mesi e il tasso di complicanze nei primi 7 giorni dopo l'arresto cardiaco. Nel gruppo ipotermia 75 pazienti (55%) hanno avuto un esito neurologico favorevole rispetto ai 54 (39%) dei pazienti normotermici. Il tasso di

morte 6 mesi dopo l'arresto cardiaco era inferiore di 14 punti percentuali nel gruppo ipotermia rispetto al gruppo normotermia, mentre la proporzione di pazienti con complicanze non differiva significativamente tra i due gruppi. Lo studio mostra che il raffreddamento sistemico a una temperatura della vescica tra 32°C e 34°C per 24 ore ha aumentato le possibilità di sopravvivenza e di un risultato neurologico favorevole, rispetto alle normali cure standard, tra i pazienti che hanno avuto un arresto cardiaco a causa della fibrillazione ventricolare e in cui la circolazione spontanea era stata ripristinata.

Therapeutic Hypothermia After Nonshockable Cardiac Arrest: The HYPERION Multicenter, Randomized, Controlled, Assessor-Blinded, Superiority Trial (Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2015 Mar, Cinical Research in Intensive Care and Sepsis (CRICS) Group and HYPERION Study Group)

Il gruppo CRICS in associazione al gruppo di studio HYPERION ha riportato uno studio multicentrico, randomizzato e controllato, in 22 ospedali in Francia, per determinare se l'ipotermia terapeutica o TTM, ovvero la gestione target della temperatura, è utile nei pazienti in coma, rianimati con successo dopo un arresto cardiaco non defibrillabile. La ricerca verte a determinare se la TTM tra 32,5°C e 33,5°C per 24 ore, rispetto alla TTM tra 36,5°C e 37,5°C, migliora gli esiti neurologici al giorno 90°, valutati come positivi con un punteggio della scala CPC 1-2, durante un'intervista telefonica semi-strutturata effettuata da uno psicologo addestrato e accecato dal gruppo di trattamento, e se diminuisce la mortalità, la morbilità e gli eventi avversi gravi. I pazienti inclusi nello studio e successivamente suddivisi nel gruppo ipotermia e

normotermia, hanno soddisfatto i criteri di età >18, senza instabilità emodinamica maggiore, punteggio di GCS≤8, intervallo di tempo dal collasso all'inizio della RCP (tempo di non flusso) <10 minuti e dalla RCP al ROSC (tempo di flusso basso) <60 minuti, con assicurazione sanitaria. Il raffreddamento viene effettuato seguendo il protocollo standard della struttura, quindi il metodo può comportare un raffreddamento interno attivo utilizzando un dispositivo specifico, un raffreddamento esterno attivo utilizzando un dispositivo specifico o un raffreddamento esterno attivo senza dispositivo specifico. L'ipotermia viene mantenuta per 24 ore e successivamente il riscaldamento viene raggiunto e mantenuto per 24 ore, per un tempo complessivo di trattamento di 48 ore, anche per il gruppo normotermico. I pazienti ricevono la sedazione e vengono trattati i brividi persistenti. Viene gestita l'ipovolemia, considerati come obiettivi ragionevoli una pressione arteriosa media di 65 mmHg, una SpO₂ ≥92%, una PaCO₂ tra 35 e 40 mmHg, l'Hg ≥7 g/dl nei pazienti con cardiopatia ischemica e ≥10 g/dl nei pazienti con cardiopatia ischemica e valori glicemici all'interno dell'intervallo 60-180 mg/dl. La sperimentazione prevede un out come positivo nel gruppo ipotermia rispetto al gruppo normotermia per i pazienti sopravvissuti ad arresto cardiaco non defibrillabile e non assistito con tempo di non flusso <10 minuti e tempo di basso flusso >25 minuti.

Effect of Trans-Nasal Evaporative Intra-arrest Cooling on Functional Neurologic Outcome in Out-of-Hospital Cardiac Arrest: The PRINCESS Randomized Clinical Trial (Jama, 2019 May, F.S. Taccone, A. Truhlar , S. Forsberg et all.)

Nordberga 2019 ha creato uno studio clinico, multicentrico, randomizzato e internazionale, con valutazione in cieco del risultato ed eseguito da servizi medici di emergenza in 7 paesi europei. Lo studio voleva chiarire se il metodo di raffreddamento evaporativo trans- nasale intra-arresto comportasse un risultato migliore in ambito di sopravvivenza a 90 giorni e buon esito neurologico a 90 giorni, definito come Cerebral Performance Category (CPC) 1-2, rispetto al raffreddamento sistemico standard in terapia intensiva. Altri out come sono: l'efficacia del raffreddamento, cioè il tempo stimato dal collasso alla temperatura interna di 34°C, ROSC sostenuto, cioè >20 minuti, e ricoverato vivo in ospedale. Il totale di pazienti che ha completato lo studio, 671, è stato suddiviso in modo casuale in un gruppo di 337 individui sottoposto ad ipotermia con raffreddamento intra-arresto evaporativo trans nasale e un gruppo di 334 individui sottoposto alle cure standard, con raffreddamento iniziato dopo l'arrivo in ospedale. Entrambi i gruppi hanno ricevuto ipotermia terapeutica sistemica ad una temperatura compresa tra 32°C e 34°C per 24 ore. I pazienti avevano avuto un arresto cardiaco extraospedaliero assistito da spettatori, di presunta origine cardiaca, tra i 18 e gli 80 anni di età, senza un'evidente barriera anatomica al posizionamento di cateteri intra-nasali, ROSC non prima della randomizzazione e tempo dal crollo alla risposta EMS <15 minuti. Entrambi i gruppi di studio hanno ricevuto cure standard avanzate di supporto vitale secondo le linee guida internazionali. Il raffreddamento evaporativo trans nasale intra-arresto consiste nella somministrazione tramite catetere nasale di una miscela di aria, ossigeno e un liquido di raffreddamento; il liquido refrigerante evaporando, assorbe il calore dal tessuto circostante, in questo caso delle vie nasali vicino alla circolazione cerebrale, e raffredda rapidamente la cavità nasale di circa

2°C. Se il paziente durante la RCP raggiunge il ROSC o viene trasportato in ospedale, il raffreddamento trans-nasale viene continuato fino all'arrivo in ospedale, dove poi viene avviato il raffreddamento sistemico. Sono state applicate la sedazione endovenosa, l'analgesia e il blocco neuromuscolare secondo i protocolli istituzionali di raffreddamento; la temperatura interna target era di 33°C ± 1°C ed è stata misurata nella vescica urinaria, nel retto, nell'esofago o con sonde intravascolari. L'ipotermia è durata 24 ore e la velocità di riscaldamento era compresa tra 0,2°C e 0,5°C all'ora. A 90 giorni i dati su un buon recupero funzionale sono stati raccolti mediante un'intervista strutturata al telefono o da persona a persona utilizzando la scala della categoria di prestazioni cerebrali (CPC) di Pittsburgh e la scala di Rankin modificata. Il numero di pazienti sopravvissuti con una buona funzione neurologica a 90 giorni era di 56 su 337 (16,6%) nel gruppo di intervento contro 45 su 334 (13,5%) nel gruppo di controllo. In un'analisi secondaria il numero di pazienti con CPC 1-2 a 90 giorni è stata di 56 di 328 (17,1%) nel gruppo di intervento contro 45 di 334 (13,5%) nel gruppo di controllo. La sopravvivenza globale a 90 giorni è stata di 60 su 337 pazienti (17,8%) nel gruppo di intervento contro 52 di 334 (15,6%) nel gruppo di controllo. Il tempo necessario per raggiungere la temperatura interna è stato di 105 minuti nel gruppo di intervento contro 182 minuti nel gruppo di controllo. Il tasso di eventi avversi entro 7 giorni era simile tra i gruppi e l'emorragia lieve, evento avverso più comune correlata al dispositivo di raffreddamento usato, è stata riportata da 45 in 337 pazienti (13%) nel gruppo ipotermia. Le conclusioni dello studio di Nordberg 2019 hanno riportato che il raffreddamento intra-arresto intra-nasale sulla scena del collasso rispetto al raffreddamento sistemico standard in terapia

intensiva non ha comportato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza con buon esito neurologico a 90 giorni.

Prehospital Cooling to Improve Successful Targeted Temperature Management After Cardiac Arrest: A Randomized Controlled Trial (Resuscitation, 2017 Dec, D.C. Scales, S. Cheskes, P.R. Verbeek et all.)

Quattro grandi sistemi EMS, al servizio della Greater Toronto Area e dei loro 24 ospedali di accoglienza nella Strategies for Post-Arrest Care Network, hanno effettuato uno studio controllato e randomizzato su 582 pazienti dopo arresto cardiaco extraospedaliero trattato con EMS, di presunta origine cardiaca, di età ≥ 18 anni, con ROSC sostenuto di ≥ 5 minuti, con pressione arteriosa sistolica ≥ 100 mmHg, che non rispondevano agli stimoli verbali o che richiedevano intubazione endotracheale. In modo randomizzato il totale dei pazienti è stato suddiviso in un gruppo di controllo con 303 pazienti e un gruppo sottoposto a raffreddamento pre-ospedaliero con 279 pazienti. Lo studio ha voluto testare se il raffreddamento pre-ospedaliero, iniziato 5 minuti dopo il ritorno della circolazione spontanea, portasse risultati migliori rispetto alla normale rianimazione e trasporto. Uno degli obiettivi era quello di verificare se il raffreddamento pre-ospedaliero portasse a tassi più alti di TTM di successo, definito come il raggiungimento di una temperatura target di 32-34°C entro 6 ore dall'arrivo del dipartimento di emergenza. Altri out come includevano i tassi di applicazione di TTM in ospedale, la sopravvivenza alle dimissioni ospedaliere con buon esito neurologico, definito come un punteggio di 0,1 o 2 sulla scala di Rankin

modificata, sopravvivenza a 6 ore e dimissione in ospedale, re-arresto durante il trasporto in ospedale e incidenza di edema polmonare in pronto soccorso. Il raffreddamento pre-ospedaliero è avvenuto con l'applicazione di impacchi di ghiaccio al collo, alle ascelle e all'inguine e con infusione fino a 2 litri di soluzione salina fredda (soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% a circa 4°) tramite una sacca per infusione a pressione e una linea endovenosa standard durante il trasporto in ospedale. I pazienti sono stati sottoposti a sedazione se necessaria per prevenire i brividi. Il raffreddamento pre-ospedaliero non ha aumentato i tassi di TTM di successo, 30% nel gruppo di intervento contro il 25% del gruppo di controllo, ma ha aumentato i tassi di applicazione del TTM in ospedale, 68% contro 56%. La sopravvivenza con buon esito neurologico era simile nei due gruppi, 29% contro 26%. Il raffreddamento pre-ospedaliero non è stato associato a un nuovo arresto cardiaco durante il trasporto ma è stato associato con una ridotta incidenza di edema polmonare nel pronto soccorso, 12% contro 18%. In conclusione il raffreddamento pre-ospedaliero iniziato 5 minuti dopo il ROSC, non ha aumentato i tassi di raggiungimento di una temperatura target di 32°-34°C entro 6 ore dall'arrivo in ospedale, ma è stato sicuro ed ha aumentato l'applicazione di TTM in ospedale.

**Observed Survival Benefit of Mild Therapeutic Hypothermia
Reanalysing the Circulation Improving Resuscitation Care Trial (Eur
J Clin Invest, 2017 Jun, A. Nürnberger, H. Herkner et all.)**

Alexander Nurnberger 2017 ha effettuato uno studio osservazionale di coorte svolgendo un'analisi retrospettiva dei dati dello studio CIRC

(Circulation Improvement Resuscitation Care) per valutare se il raffreddamento terapeutico alla temperatura interna di $33^{\circ}\pm 1^{\circ}\text{C}$ per 24 ore fosse associato ad una migliore sopravvivenza. Lo scopo dello studio è stato quello di esplorare un'associazione tra ipotermia terapeutica mite, con particolare attenzione all'applicazione fuori dall'ospedale e dentro l'ospedale e studiare l'effetto dell'ipotermia sulla sopravvivenza dei pazienti inizialmente arruolati nello studio CIRC. Quest'ultimo è uno studio randomizzato e controllato di pazienti adulti che hanno avuto un arresto cardiaco extraospedaliero, di presunta origine cardiaca. Gli individui che sono stati raffreddati fuori dall'ospedale e in ospedale erano 263, gli individui raffreddati solo in ospedale, in pronto soccorso o in unità di terapia intensiva, erano 230 e gli individui non raffreddati erano 357. Tutti i pazienti hanno ricevuto la protezione delle vie aeree e la ventilazione artificiale, il supporto emodinamico, una pronta rivascolarizzazione, monitoraggio e gestione dei livelli di glucosio nel sangue, terapia antibiotica per infezioni e altri interventi specifici per malattia. L'ipotermia terapeutica è stata mantenuta per 24 ore, con un target di temperatura interna di $33^{\circ}\pm 1^{\circ}\text{C}$ e ottenuta con metodi che includevano impacchi di ghiaccio, infusione endovenosa di liquidi freddi, cuscinetti di raffreddamento a circolazione d'acqua o precongelati, raffreddamento superficiale ed endovascolare, secondo i protocolli locali. Il gruppo che è stato raffreddato fuori e in ospedale ha avuto 98 (37%) sopravvissuti, definiti come dimessi vivi dall'ospedale, il gruppo raffreddato in ospedale ha avuto 80 (35%) sopravvissuti e il gruppo dei pazienti non raffreddati, 68 (19%) sopravvissuti. Questo non è uno studio prospettico randomizzato, ma i suoi risultati sono interessanti e positivi rispetto all'ipotermia terapeutica, in quanto affermano che un raffreddamento fuori dall'ospedale o dentro l'ospedale garantisce una

sopravvivenza maggiore rispetto a nessun raffreddamento, inoltre il raffreddamento effettuato fuori dall'ospedale ha ottenuto un riscontro migliore in ambito di sopravvivenza rispetto al raffreddamento in ospedale e a nessun raffreddamento.

Targeted Temperature Management for 48 vs 24 Hours and Neurologic Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial (Jama, 2017 Jul, H. Kirkegaard, E.Søreide , I. de Haas et all.)

Hans Kirkegaard 2017 ha effettuato uno studio clinico, pragmatico, internazionale, multicentrico, randomizzato, con valutazione cieca dei risultati, condotto in 10 unità di cure intensive europee, in cui la TTM a 48 ore a 33°C è stata confrontata con la TTM standard attualmente raccomandata a 24 ore in pazienti in coma ricoverati in terapia intensiva dopo un arresto cardiaco extraospedaliero di presunta origine cardiaca. Altri criteri di inclusione nello studio erano un'età tra i 18 e gli 80 anni, un ritorno sostenuto della circolazione spontanea per più di 20 minuti consecutivi, GCS con un punteggio ≤ 8 ; erano eleggibili anche i pazienti con ritmo defibrillabile e non defibrillabile. Un totale di 351 individui hanno completato lo studio e sono stati suddivisi in modo casuale in due gruppi: un gruppo di 175 individui sottoposti ad ipotermia terapeutica per 48 ore e un gruppo di 176 individui sottoposti ad ipotermia terapeutica per 24 ore. Il raffreddamento poteva essere effettuato a scelta tra metodi superficiali e invasivi, inclusi boli di fluidi freddi per via endovenosa, metodo utilizzato maggiormente nello studio, per l'induzione di TTM di $33 \pm 1^\circ\text{C}$. La temperatura è stata misurata nella vescica, nel retto,

nell'esofago o con sonde intravascolari secondo le pratiche locali. La tempistica della durata di 24 e 48 ore è iniziata quando la temperatura interna era di 34°C o inferiore. Il riscaldamento è stato eseguito ad una velocità massima di 0,5°C/h fino al raggiungimento di una temperatura interna di 37°C. La sedazione è stata usata in entrambi i gruppi e l'infusione di farmaci con blocco neuromuscolare è stata utilizzata in 61 pazienti. L'intervento è stato interrotto precocemente in 11 pazienti del gruppo di 48 ore (6%) e 3 pazienti (2%) nel gruppo di 24 ore. Tutti i pazienti sopravvissuti sono stati seguiti fino a 6 mesi dopo l'arruolamento e gli out come erano: esito neurologico a 6 mesi dopo l'arresto cardiaco, definito esito positivo un punteggio di 1-2 della scala CPC, e mortalità a 6 mesi. Il tempo dal ROSC alla temperatura target era più breve nel gruppo di 48 ore rispetto al gruppo di 24 ore. Il 69%, 120 pazienti su 175 del gruppo di 48 ore, ha avuto un esito neurologico favorevole a 6 mesi rispetto al 64%, 112 pazienti su 176 del gruppo di 24 ore. La mortalità a 6 mesi è stata del 27%, 48 su 175 pazienti di 48 ore, e del 34%, 60 su 176 pazienti di 24 ore. Gli eventi avversi erano più comuni nel gruppo di 48 ore (97%) rispetto al gruppo di 24 ore (91%). Lo studio ha concluso che nei sopravvissuti incoscienti da arresto cardiaco extraospedaliero, la gestione mirata della temperatura a 33°C per 48 ore non ha migliorato significativamente l'esito neurologico a 6 mesi rispetto alla gestione mirata della temperatura a 33°C per 24 ore.

Treatment of Comatose Survivors of Out-Of-Hospital Cardiac Arrest With Induced Hypothermia (N.Engl.J.Med, 2002 Feb, S.A.Bernard, T.W. Gray et all.)

In questo studio randomizzato, prospettico e controllato, condotto in Australia, sono stati confrontati gli effetti dell'ipotermia moderata e della normotermia in pazienti che sono rimasti incoscienti dopo rianimazione da arresto cardiaco extraospedaliero. I soggetti dello studio erano 77 pazienti che erano stati assegnati in modo casuale al trattamento con ipotermia, in numero di 43, o alla normotermia, in numero di 34. I pazienti soddisfacevano i criteri di inclusione dello studio che prevedevano un ritmo cardiaco iniziale di fibrillazione ventricolare al momento dell'arrivo dell'ambulanza, un riuscito ritorno della circolazione spontanea, età >18 anni per gli uomini e >50 anni per le donne e un coma persistente dopo il ritorno della circolazione spontanea. Il raffreddamento è iniziato in ambito extraospedaliero, entro 2 ore dal ritorno della circolazione spontanea, e continuato in pronto soccorso o terapia intensiva, con l'applicazione di impacchi di ghiaccio intorno alla testa, al collo, al busto e agli arti; quando la temperatura interna ha raggiunto i 33°C, gli impacchi sono stati tolti e questa temperatura è stata mantenuta fino a 12 ore dopo l'arrivo in ospedale. I pazienti hanno ricevuto la sedazione, il blocco neuromuscolare e il monitoraggio emodinamico. Il riscaldamento è avvenuto tramite una coperta ad aria riscaldata, mentre i pazienti assegnati alla normotermia hanno mantenuto una temperatura interna target di 37°C. L'outcome primario era la sopravvivenza alle dimissioni ospedaliere con una funzione neurologica sufficientemente buona, determinata da una dimissione a casa o in una struttura di riabilitazione, mentre la morte in ospedale o la dimissione in una struttura di cura a lungo termine venivano considerate un esito sfavorevole. Gli outcome secondari includevano gli effetti emodinamici, biochimici ed ematologici dell'ipotermia. Il 49% dei pazienti trattati con ipotermia, 21 del gruppo ipotermia, sono sopravvissuti e

hanno avuto un buon esito neurologico, in quanto dimessi a casa o in una struttura riabilitativa, rispetto al 26% dei pazienti trattati con normotermia, 9 dei 34. È stato segnalato che l'età del paziente e il tempo dal collasso al ritorno della circolazione spontanea hanno influenzato significativamente il risultato. Lo studio ha evidenziato in conclusione, che il trattamento con ipotermia ha migliorato i risultati nei pazienti in coma dopo la rianimazione da arresto cardiaco extraospedaliero rispetto al trattamento normotermico.

Early Coronary Angiography and Induced Hypothermia Are Associated With Survival and Functional Recovery After Out-Of-Hospital Cardiac Arrest (Resuscitation, 2014 May, C.W.Callaway, R.H. Schmicker et all.)

Lo studio effettuato è un'analisi secondaria pianificata di uno studio randomizzato e controllato per esaminare la relazione tra interventi in ospedale e risultati dopo un arresto cardiaco extraospedaliero in una grande rete nord americana. Infatti 10 siti clinici negli Stati Uniti e in Canada hanno arruolato pazienti consecutivi ad arresto cardiaco extraospedaliero trattati da 150 agenzie EMS in uno studio multicentrico, randomizzato e controllato. Lo studio voleva indagare se l'associazione di angiografia coronarica o riperfusione coronarica precoce a ≤ 24 ore dopo l'arrivo e ipotermia fossero associate alla sopravvivenza e ad esito funzionale favorevole dopo un arresto cardiaco extraospedaliero. È stata quindi misurata l'associazione tra cateterismo coronarico precoce, intervento coronarico percutaneo, fibrinolisi e ipotermia e l'outcome era la sopravvivenza alle dimissioni ospedaliere, definita come il trasferimento

da un ospedale per cure acute a riabilitazione, assistenza infermieristica qualificata o residenza domiciliare, con uno stato funzionale favorevole, definito come punteggio Rankin modificato ≤ 3 . I soggetti avevano un'età ≥ 18 anni, ricoverati in ospedale dopo un arresto cardiaco extraospedaliero con impulsi prolungati ≥ 60 minuti o che avevano recuperato il polso nel dipartimento di emergenza e sono sopravvissuti per ≥ 60 minuti dopo l'arrivo in ospedale e avevano ricevuto compressioni toraciche da un fornitore professionista o uno shock da defibrillatore. Da 16.875 soggetti con arresto cardiaco extraospedaliero, 12.579 soggetti sono stati randomizzati per studiare i trattamenti, 3.981 sono arrivati a 151 ospedali con impulsi prolungati ≥ 60 minuti, 1.317 sono sopravvissuti alle dimissioni ospedaliere, e 1.006 avevano uno stato funzionale favorevole alla dimissione ospedaliera. Gli ospedali hanno trattato una mediana di 12,3 soggetti di studio all'anno. L'ipotermia indotta è stata fornita a 1.566 soggetti, incluso pazienti con un ritmo iniziale di fibrillazione ventricolare, 879, e 684 soggetti che non avevano fibrillazione ventricolare, iniziata a una mediana di 106 minuti dopo il ritorno degli impulsi, con durata media di 24 ore e la temperatura mediana documentata più bassa di 32°C . La sopravvivenza (64,7%) e il recupero favorevole (54%) sono stati più alti tra i soggetti che hanno ricevuto angiografia coronarica precoce rispetto ai soggetti che non hanno ricevuto angiografia precoce (27,1% e 18,4%). Nei soggetti trattati con ipotermia, la sopravvivenza (40,7%) e il recupero funzionale (30,4%) sono stati più alti rispetto ai soggetti non trattati con ipotermia (30,3% e 21,9%). Il sottogruppo di pazienti con riperfusione coronarica e ipotermia (355) dunque, presentava alti tassi di sopravvivenza (255, 63,4%) e un recupero funzionale favorevole (188, 53%), portando a conclusione che l'uso dell'ipotermia indotta a una strategia di angiografia coronarica

precoce e ri-perfusione è associato alla sopravvivenza e a esiti funzionali positivi nei soggetti dopo arresto cardiaco extraospedaliero. Gli ospedali che trattano un numero più elevato di soggetti con arresto cardiaco extraospedaliero hanno maggiori probabilità di tentare una ri-perfusione coronarica precoce e di indurre ipotermia e hanno tassi più alti di esito favorevole.

Functional Outcome, Cognition and Quality of Life After Out-Of-Hospital Cardiac Arrest and Therapeutic Hypothermia: Data From a Randomized Controlled Trial (Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2015 Feb, M. Tainen, E. Poutiainen et all.)

Questo studio ha voluto indagare i risultati neurologici, cognitivo-funzionali e la qualità della vita correlata alla salute, a 6 mesi, in una coorte di pazienti che erano stati inclusi in uno studio randomizzato e controllato sul controllo del glucosio, a seguito di un arresto cardiaco extraospedaliero, da fibrillazione ventricolare, trattato con ipotermia terapeutica. I pazienti vivi, 6 mesi dopo l'arresto cardiaco, sono stati sottoposti ad esami neurologici e neuropsicologici. È stato valutato l'esito funzionale con la scala della categoria di prestazioni cerebrali (CPC), la scala di Rankin modificata, l'indice di Barthel e la scala dell'ictus del National Institutes of Health (NIHSS), mentre l'esito cognitivo è stato valutato mediante un esame neuropsicologico comprendente due misure di ciascuna funzione cognitiva: velocità cognitiva, esecuzione, memoria, abilità verbali ed esibizione visuospatiale. Inoltre la qualità della vita correlata alla salute è stata valutata dal questionario HRQoL 15D. I pazienti, studiati nell'Ospedale Centrale dell'Università di Helsinki,

avevano avuto un arresto cardiaco extraospedaliero assistito, causato da fibrillazione ventricolare ed erano stati ricoverati nelle due terapie intensive partecipanti. L'arresto cardiaco era di presunta origine cardiaca, l'età dei partecipanti era ≥ 18 anni e altri criteri di inclusione erano: ritardo del supporto vitale di base (BLS) < 15 minuti, ritorno della circolazione spontanea (ROSC) < 35 minuti e incoscienza al ricovero ospedaliero. I pazienti sono stati randomizzati in un gruppo di controllo glicemico rigoroso, 4-6 mmol/l, o moderato, 6-8 mmol/l, per le prime 48 ore di trattamento in terapia intensiva. L'insulina a breve durata d'azione è stata utilizzata in entrambi i gruppi secondo necessità. Tutti i pazienti hanno ricevuto ipotermia terapeutica di 33°C per 24 ore, indotta con un dispositivo di raffreddamento intravascolare, seguito da un lento riscaldamento, con velocità non superiore a $0,5^{\circ}\text{C}$ all'ora, verso la normotermia. A 6 mesi dall'arresto cardiaco, 57 pazienti (63%) dei 90 pazienti inclusi nello studio, erano vivi e sono stati contattati. I risultati sono stati valutati in una visita di follow-up per 49 pazienti e da un colloquio telefonico per 8 pazienti che non avevano possibilità di visita, effettuati da un neurologo e da un neuropsicologo. La valutazione è avvenuta da 6 a 8 mesi dopo l'arresto cardiaco. Dei pazienti contattati, 52 (91%) erano funzionalmente indipendenti e 54 (95%) vivevano nella loro casa precedente. Dall'esame neuropsicologico effettuato in 41 dei 49 pazienti che hanno partecipato alla visita di follow-up, è emerso che le prestazioni cognitive intatte sono state riportate da 20 pazienti (49%), 14 (34%) presentavano deficit cognitivi da lievi a moderati e 7 pazienti (17%) presentavano deficit cognitivi gravi. Le menomazioni cognitive sono state rilevate più frequentemente nelle funzioni esecutive e di memoria. La qualità della vita correlata alla salute dei sopravvissuti dall'arresto cardiaco era paragonabile a quella della popolazione

generale di età e sesso corrispondente. L'outcome CPC con punteggio 1 è stato raggiunto da 38 pazienti (42%), CPC 2 da 12 pazienti (13%) e CPC 3 da 7 pazienti (8%). Nessuno dei pazienti era in stato vegetativo persistente con punteggio CPC 4, mentre 33 (37%) erano deceduti, riportando un punteggio CPC 5. In totale un esito favorevole, con punteggio CPC 1-2, è stato osservato in 50 pazienti, cioè l'88% dei 57 sopravvissuti e il 56% di tutti i 90 pazienti randomizzati. Lo studio ha concluso che il risultato funzionale, 6 mesi dopo l'arresto cardiaco extraospedaliero di pazienti trattati con ipotermia terapeutica, era buono nella grande maggioranza dei sopravvissuti e la metà di questi erano cognitivamente intatti. Il 95% dei sopravvissuti era stato in grado di tornare a casa, il 73% dei pazienti era tornato al lavoro e in tutti è stato possibile osservare che la qualità di vita correlata alla salute non differiva da quella della popolazione di età e sesso corrispondente. Inoltre è stato possibile osservare che la percentuale di pazienti indipendenti in questo studio era più elevata rispetto a quella di studi precedentemente svolti di pazienti non trattati con ipotermia.

Effect of Admission Glasgow Coma Scale Motor Score on Neurological Outcome in Out-of-Hospital Cardiac Arrest Patients Receiving Therapeutic Hypothermia (Circ J., 2015, T.Hifumi, Y.Kuroda, K.Kawakita et all.)

Lo studio è stato condotto utilizzando i dati del registro dello studio J-Pulse-Hypo, che contiene i dati di 14 ospedali in tutto il Giappone, con lo scopo di determinare l'associazione tra GCS, in particolare il punteggio motorio iniziale, al momento del ricovero, e l'esito neurologico a 90

giorni, nei pazienti che hanno avuto un arresto cardiaco extraospedaliero e che hanno ricevuto il trattamento con ipotermia terapeutica. Dei 452 pazienti adulti in coma trattati con raffreddamento post-ROSC e iscritti nel registro J-Pulse-Hypo, 302 sono stati inclusi in questa valutazione e soddisfacevano i criteri di inclusione: arresto cardiaco assistito da astanti, temperatura interna target di 32-34°C e durata del raffreddamento di 12-72 ore. I pazienti presi in esame sono stati suddivisi in 3 gruppi, in base al punteggio motorio GCS di 1, 2-3 e 4-5, e in 2 gruppi sulla base dell'esito neurologico GP-CPC 1-2 e 3-5. Il punteggio GCS iniziale è stato definito come il punteggio osservato immediatamente dopo il ricovero in ospedale da parte di infermieri e/o medici di emergenza. I sedativi e i paralitici non sono stati somministrati prima del ricovero in ospedale e dunque il punteggio GCS non è stato influenzato da alcun farmaco. La temperatura interna è stata monitorizzata dalla vescica o dalla temperatura rettale al momento del ricovero in ospedale e monitorizzata poi durante il periodo del raffreddamento post-ROSC. Una temperatura interna target di 32-34°C è stata mantenuta per 12-72 ore, seguita da un graduale riscaldamento per 24-72 ore. L'outcome dello studio era di valutare l'associazione del punteggio GCS all'ammissione dei pazienti con un esito neurologico favorevole a 90 giorni dopo arresto cardiaco, determinato dal punteggio di categoria di prestazioni cerebrali Glasgow-Pittsburgh (GP-CPC) di 1-2. L'analisi dei punteggi GCS al momento dell'ammissione dei pazienti ha rivelato che il 97,7% dei pazienti presentava un punteggio oculare 1 e il 99,7% aveva un punteggio verbale ≤ 2 . È stato identificato un totale di 173 pazienti con n CPC di 1-2 a 90 giorni. Sono state osservate differenze significative tra i pazienti con punteggio GCS 1 e quelli con un punteggio 2-3 per quanto riguarda il tempo dal collasso al ripristino della

circolazione spontanea e il diametro della pupilla <4 mm. C'era anche una differenza significativa nel tempo dal collasso al ROSC tra i pazienti con un punteggio GCS 1 e quelli con un punteggio 4-5. Inoltre, c'era una differenza significativa tra i 3 gruppi per quanto riguarda l'esito neurologico favorevole a 90 giorni, GCS1 in numero di 130 (52,2%), GCS 2-3 in numero di 23 (76,7%) e GCS 4-5 in numero di 20 (87%). Il numero di pazienti con un intervallo di tempo <4 ore dall'induzione del raffreddamento al raggiungimento della temperatura interna target era significativamente inferiore tra i pazienti con esito favorevole rispetto a quelli con esito sfavorevole, 53,4% contro il 71,3%. Vi è un esito significativamente migliore nei pazienti con pupilla <4 mm rispetto a quelli con pupilla >4 mm tra i pazienti con punteggio GCS 1, 60,9% contro il 22,8%. Nei pazienti con punteggio motorio GCS iniziale 1, la dimensione della pupilla al momento del ricovero e il ritmo iniziale sono informazioni utili per prevedere l'esito neurologico dopo aver ricevuto ipotermia terapeutica. In particolare nel gruppo che ha riportato un punteggio GP-CPC 1-2 a 90 giorni, in numero di 173 pazienti, è stato possibile osservare che solo il 28,3% aveva un'età >65 anni, l'81% erano maschi, l'88,4% aveva un ritmo iniziale defibrillabile, un tempo medio dal collasso al ROSC di 20 minuti e il 75,1% aveva punteggio GCS 1. Lo studio ha quindi concluso che il punteggio GCS iniziale è un valore predittivo indipendente di buon esito neurologico a 90 giorni per pazienti che hanno avuto un arresto cardiaco extraospedaliero e hanno ricevuto ipotermia terapeutica. Il punteggio GCS deve essere valutato in pronto soccorso quando avviene l'esame iniziale dei pazienti con arresto cardiaco extraospedaliero.

5.2 L'ipotermia terapeutica sottoposta ai neonati con encefalopatia ipossico-ischemica

Sono stati analizzati 8 studi in cui l'ipotermia è stata applicata come trattamento innovativo rispetto ai protocolli di cura standard, in neonati con encefalopatia ipossico-ischemica, importante eziologia della morte neonatale e di paralisi cerebrale permanente grave o devastante, di deficit neurosensoriali e menomazioni cognitive. A seguito è stata riportata la descrizione di questi studi.

Effect of Therapeutic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age on Death or Disability Among Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial (Jama, 2017 Oct, A.R.Laptook, S.Shankaran, J.E. Tyson et all.)

Questo studio clinico, multicentrico e randomizzato è stato effettuato presso 21 centri dell'Enice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Network di ricerca neonatale, situati negli Stati Uniti, in neonati con età gestazionale di 36 settimane o più ed età post-natale da 6 a 24 ore ricoverati in una delle terapie intensive neonatali partecipanti, con una diagnosi di encefalopatia, asfissia perinatale o depressione neurologica. Erano ammessi allo studio neonati con convulsioni o encefalopatia ipossico-ischemica grave o moderata determinati all'esame da parte di esaminatori certificati. I neonati senza encefalopatia grave o moderata mediante esame ma con convulsioni cliniche, sono stati classificati come encefalopatia moderata. Lo studio voleva indagare se l'ipotermia terapeutica, iniziata tra le 6 e le 24 ore dopo la nascita, applicata ai neonati con encefalopatia ipossico-

ischemica grave o moderata, portasse ad una riduzione della morte e disabilità rispetto ai neonati non raffreddati e sottoposti alle cure standard. I partecipanti allo studio erano 168, 83 sono stati assegnati in modo casuale all'ipotermia e 85 alle cure standard. Il 65% erano maschi, a termine e in 99 neonati su 168 (59%) è stato effettuato il parto cesareo d'emergenza. Alla nascita l'intubazione è stata eseguita in 92 su 168 neonati (55%) e le compressioni toraciche sono state eseguite in 44 di 168 (26%). Dieci neonati in ciascun gruppo sono stati arruolati in base a convulsioni cliniche senza encefalopatia grave o moderata. Il gruppo ipotermico è stato sottoposto a raffreddamento di tutto il corpo ed è stata mantenuta una temperatura esofagea di 33°C, utilizzando un sistema di iper-ipotermia Blanketrol III. Dopo 96 ore è stato condotto il riscaldamento a 0,5°C all'ora, utilizzando il sistema Blanketrol III, poi completato con uno scaldino radiante per mantenere una temperatura esofagea di 37°C per 5 ore. Il gruppo non raffreddato è stato trattato con una sonda di temperatura esofagea e la temperatura è stata mantenuta a 37°C. a 108 ore, le sonde di temperatura esofagee di entrambi i gruppi sono state rimosse e il controllo della temperatura è stato ripreso secondo la pratica standard. La temperatura esofagea media nel gruppo ipotermico è stata mantenuta a 33,3°C tra 3 e 96 ore, mentre nel gruppo non raffreddato durante l'intervento era di 36,8°C. L'outcome dello studio era la morte o la disabilità, moderata o grave, tra i 18 e i 22 mesi. Per valutare questo obiettivo, gli esaminatori hanno effettuato un esame neurologico e dei test psicometrici. La scala di Bayley, Scale of Infant Development III è stata utilizzata per ottenere punteggi cognitivi, linguistici e motori. Il punteggi di classificazione della funzione motoria lorda (GMFCS) è stato usato per classificare i risultati motori. La disabilità grave è stata definita con un punteggio cognitivo <70, un livello

GMFCS da 3 a 5 e cecità o compromissione dell'udito con incapacità di seguire i comandi, nonostante l'amplificazione. La disabilità moderata è stata definita con un punteggio cognitivo tra 70 e 84, un livello GMFCS di 2, un disturbo convulsivo attivo, con farmaci antiepilettici in uso, o un deficit uditivo con la capacità di eseguire i comandi dopo l'amplificazione. La disabilità lieve, invece, è stata definita con un punteggio cognitivo da 70 a 84 da solo o un punteggio cognitivo di 85 o superiore, un livello GMFCS di 1 o 2, un disturbo convulsivo, senza farmaci, o un deficit uditivo con capacità di seguire i comandi senza amplificazione. In ciascun gruppo ci sono stati 9 decessi, la morte o la disabilità, moderata o grave, al follow-up era nota per 157 neonati (93,5%) e si è verificata in 19 su 78 (24,4%) del gruppo ipotermia e 22 su 79 (27,9%) del gruppo non raffreddato. Lo studio ha concluso che per i neonati a termine con encefalopatia ipossico-ischemica, l'ipotermia iniziata tra le 6 e le 24 ore dopo la nascita ha comportato una probabilità del 76% di qualsiasi riduzione della morte o della disabilità e una probabilità del 64% di almeno il 2% in meno di morte o disabilità a 18-22 mesi. L'ipotermia iniziata tra le 6 e le 24 ore dopo la nascita può avere dunque benefici.

Effect of Depth and Duration of Cooling on Death or Disability at Age 18 Months Among Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial (Jama, 2017 Jul, S. Shankaran, A.R. Laptook et all.)

Questo studio clinico e randomizzato è stato effettuato su neonati di età gestazionale ≥ 36 settimane con encefalopatia ipossico-ischemica presso 18 centri statunitensi dell'Enice Kennedy Shriver National Institute of

Child Health and Human Development Network di ricerca neonatale. Lo scopo era quello di capire se il raffreddamento per 120 ore, il raffreddamento a 32,0°C o entrambi sono più neuro protettivi del raffreddamento per 72 ore a 33,5°C, l'attuale standard di cura, tra i neonati con encefalopatia ipossico-ischemica moderata o grave alla nascita. In particolare se il raffreddamento per 120 ore o a una temperatura di 32,0°C, riduce la morte o la disabilità tra i 18 e i 22 mesi di età. La disabilità neuromotoria era basata sulla presenza di paralisi cerebrale, la disabilità funzionale è stata classificata in base al sistema di classificazione della funzione motoria lorda (GMFCS) e l'esito cognitivo è stato valutato dalla Bayley, Scale of Infant Development III. La disabilità grave è stata definita da un punteggio cognitivo Bayley III <70, un livello GMFCS da 3 a 5, cecità o perdita uditiva profonda, ovvero incapacità di comprendere i comandi nonostante l'amplificazione. La disabilità moderata è stata definita con un punteggio cognitivo di Bayley III compreso tra 70 e 84, un livello GMFCS di 2, disturbo convulsivo o deficit uditivo che richiede l'amplificazione per comprendere i comandi. La disabilità lieve, invece, è stata definita con un punteggio cognitivo da 70 a 84 o di 85 o superiore, presenza di un livello GMFCS di 1 o 2, disturbo convulsivo o perdita dell'udito che non richiede amplificazione. Lo stato neuro-cognitivo normale è stato definito come un punteggio cognitivo ≥ 85 , in assenza di deficit o convulsioni neurosensoriali dopo la dimissione in terapia intensiva. Un totale di 364 neonati sono stati assegnati in maniera casuale a 4 gruppi di ipotermia: 95 neonati a 33,5°C per 72 ore (gruppo standard), 90 neonati a 32,0°C per 72 ore, 96 neonati a 33,5°C per 120 ore e 83 neonati a 32,0°C per 120 ore. A 18-22 mesi di età, il risultato primario era disponibile per 176 neonati nel gruppo di 72 ore, 171 nel gruppo di 120 ore, 185 nel gruppo di 33,5°C e

162 nel gruppo di 32,0°C. L'outcome di morte o disabilità moderata o grave si è verificato in 56 su 176 neonati (31,8%) nel gruppo di 72 ore, 54 su 171 neonati (31,6%) nel gruppo di 120 ore, 59 su 185 neonati (31,9%) nel gruppo di 33,5°C e 51 su 162 neonati (31,5%) nel gruppo di 32,0°C. Le percentuali degli esiti primari nei 4 gruppi sono state del 29,3%, cioè 27 su 92 neonati, nel gruppo con 33,5°C per 72 ore, 34,5%, ovvero 29 su 84 neonati, nel gruppo con 32,0°C per 72 ore, 34,4%, cioè 32 su 93 neonati, nel gruppo con 33,5°C per 120 ore e il 28,2%, ovvero 22 su 78 neonati, nel gruppo con 32°C per 120 ore. Le probabilità posteriori di aumentare la morte con un raffreddamento più profondo, più lungo o entrambe rispetto al raffreddamento standard erano rispettivamente del 66%, 93% e 89%. Questo studio ha dimostrato che né un raffreddamento più lungo né un raffreddamento più profondo ha ridotto la mortalità o è apparso neuro protettivo nei neonati a termine con encefalopatia ipossico-ischemica moderata o grave. È stato affermato, dunque, che in questa tipologia di pazienti, il raffreddamento per più di 72 ore o ad una profondità inferiore a 33,5°C, o entrambi, non hanno ridotto la morte o la disabilità a 18-22 mesi di età. Questi risultati supportano, quindi, l'attuale regime di raffreddamento per 72 ore a 33,5°C.

Whole-body Hypothermia for Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy (N Engl J Med, 2005 Oct, S.Shankaran, A.R. Laptook et all.)

È stato condotto questo studio randomizzato e controllato per valutare se il raffreddamento di tutto il corpo, iniziato entro le prime 6 ore dopo la

nascita e continuato per 72 ore, nei neonati a termine con encefalopatia ipossico-ischemica moderata o grave, riduce il rischio di morte o disabilità tra i 18 e i 22 mesi di età, rispetto ai neonati sottoposti alle cure abituali. Sono stati arruolati 208 neonati, 102 assegnati in modo casuale al gruppo ipotermia e 106 al gruppo di controllo, che avevano un'età gestazionale di almeno 36 settimane, ricoverati in ospedale a 6 ore o prima, con acidosi grave o complicanze perinatali e rianimazione alla nascita e con diagnosi di encefalopatia moderata o grave. I neonati sono stati valutati in base a criteri fisiologici e successivamente mediante un esame neurologico. I criteri di ammissibilità includevano un pH di 7,0 o inferiore o un deficit di base di 16 mmol/l o superiore o un campione di sangue del cordone ombelicale o di sangue durante la prima ora di nascita. L'esame neurologico, a cui sono stati sottoposti tutti i neonati, è stato eseguito da un esaminatore certificato. I bambini erano candidati allo studio quando presentavano encefalopatia o convulsioni.

L'encefalopatia è stata definita come la presenza di uno o più segni in almeno tre delle seguenti sei categorie: livello di coscienza, attività spontanea, postura, tono, riflessi primitivi e sistema nervoso autonomo. I neonati nel gruppo ipotermia sono stati collocati su una coperta preraffreddata a 5°C (Sistema Iper-Ipotermia Blanketrol III), è stata inserita una sonda esofagea e la temperatura esofagea è stata abbassata a 33,5°C; una seconda coperta era fissata al sistema di raffreddamento. L'acqua circolava simultaneamente attraverso entrambe le coperte per diminuire la variabilità della temperatura esofagea. La temperatura cutanea della parete addominale è stata monitorizzata con una sonda cutanea mediante il riscaldatore radiante o l'unità di monitoraggio della temperatura. Le temperature esofagea e cutanea sono state monitorizzate continuamente. Al raffreddamento di tutto il corpo, a una

temperatura esofagea di 33,5°C per 72 ore, è seguito un lento riscaldamento, con l'aumento del sistema di raffreddamento di 0,5°C all'ora. Dopo 6 ore la sonda esofagea è stata rimossa e la temperatura della pelle è stata controllata dal servomeccanismo del riscaldatore radiante, su cui è stata impostata una temperatura 0,5°C in più rispetto alla temperatura della pelle ed è stata aumentata in questo modo fino a quando il set point del riscaldatore ha raggiunto i 36,5°C. I neonati del gruppo di controllo, invece, sono stati posti su scaldini radianti sopraelevati con la registrazione della temperatura esofagea e della pelle ogni 4 ore. La temperatura della pelle è stata mantenuta inizialmente dal servomeccanismo tra 36,5°C e 37,0°C e le successive regolazioni sono state apportate secondo le consuete cure di ciascun centro. Il raffreddamento nel gruppo ipotermia è stato iniziato ad una media di 35,5 minuti dopo la randomizzazione e di 302 minuti dopo la nascita. La temperatura media esofagea basale era di $36,6 \pm 1,0^\circ\text{C}$ tra i neonati nel gruppo ipotermia, la temperatura target di 33,5°C è stata raggiunta entro 90 minuti ed è rimasta costante per tutto il periodo di intervento. Nel gruppo di controllo la temperatura esofagea media era di $37,2 \pm 0,6^\circ\text{C}$ durante lo stesso intervallo. La temperatura media della pelle era $31,9 \pm 1,4^\circ\text{C}$ nel gruppo ipotermia e $36,5 \pm 0,8^\circ\text{C}$ nel gruppo di controllo durante il periodo di intervento. Gli esiti primari erano disponibili per 205 dei 208 neonati arruolati. Morte o disabilità moderata o grave si è verificata in 45 su 102 neonati (44%) nel gruppo ipotermia e 64 su 102 neonati (62%) nel gruppo di controllo e ci sono stati 24 decessi nel gruppo ipotermia e 38 decessi nel gruppo di controllo. I tassi di paralisi cerebrale erano del 19% nel gruppo ipotermia e del 30% nel gruppo di controllo, i tassi di cecità erano del 7% nel gruppo ipotermia e del 14% nel gruppo di controllo, mentre, i tassi di compromissione dell'udito che

richiedevano ausili erano del 4% nel gruppo ipotermia e del 6% nel gruppo di controllo. Le percentuali di indice di sviluppo mentale e di indice di sviluppo psicomotorio non differivano significativamente tra i gruppi e anche l'incidenza di eventi avversi gravi era simile. In questo studio il raffreddamento di tutto il corpo a una temperatura esofagea di 33,5°C iniziato entro le prime 6 ore dopo la nascita e continuato per 72 ore, rispetto alle normali cure, ha ridotto il tasso di morte o disabilità moderata- grave nei neonati a termine con encefalopatia ipossico-ischemica moderata o grave.

Childhood Outcomes After Hypothermia for Neonatal Encephalopathy (N Engl J Med, 2012 May, S.Shankaran, A. Pappas, S.A McDonald et all.)

Il seguente studio mostra i risultati a lungo termine di uno studio randomizzato del 2005, riportato precedentemente in questo studio di tesi, in cui l'ipotermia terapeutica su tutto il corpo è stata effettuata a neonati con encefalopatia ipossico-ischemica, confrontati con neonati a cui sono state applicate le cure standard, e mostrava una riduzione del tasso di mortalità e disabilità moderata o grave tra i 18 e 22 mesi. Nello studio precedente 208 neonati sono stati suddivisi nel gruppo ipotermia, in un numero di 102, sottoposti al raffreddamento di tutto il corpo a 33,5°C per 72 ore e poi ad un lento riscaldamento, e nel gruppo di controllo con 106 pazienti. I neonati erano eleggibili se presentavano encefalopatia moderata o grave entro 6 ore dalla nascita, con grave acidosi o rianimazione alla nascita dopo un evento perinatale acuto. Tutti i bambini sopravvissuti sono stati valutati tra i 6 e i 7 anni. Questo studio

vuole valutare i tassi di morte, deterioramento cognitivo e altri esiti riguardo il neuro sviluppo e il comportamento associati all'ipotermia a lungo termine. L'outcome principale era la morte o un punteggio QI <70 a 6-7 anni, mentre gli esiti secondari includevano morte o disabilità grave, componenti della disabilità, funzione motoria, funzione cognitiva superiore, ritardo cognitivo grave e salute psicosociale. L'attività funzionale è stata classificata in base ai livelli del Sistema di classificazione delle funzioni motorie lorde (GMFCS), mentre i punteggi del QI sono stati misurati con l'uso della Wechsler Preschool e Primary Scale of Intelligence III (WPPSI-III) nei 96 bambini di età ≤7 anni e 3 mesi e la Wechsler Intelligence Scale of Children IV (WISC-IV) nei 18 bambini più grandi, con le quali scale si ottengono punteggi QI verbali e prestazionali che vengono combinati per dare un punteggio QI su vasta scala; un punteggio medio di 100 ± 15 è normale. La disabilità grave è stata definita con un punteggio QI <55, un livello GMFCS di 4 o 5 o cecità bilaterale. La disabilità moderata è stata definita come un punteggio QI da 55 a 69, un livello GMFCS di 3, sordità bilaterale o epilessia refrattaria, definita come disturbo convulsivo clinico o elettroencefalografico che richiede una terapia anticonvulsivante, mentre la disabilità lieve è stata definita come un punteggio QI da 70 a 84 o un livello GMFCS di 1 o 2. Nessuna disabilità è stata definita come un punteggio QI >84 senza paralisi cerebrale, deficit uditivi, visivi o epilessia. I dati sugli esiti primari erano disponibili per 190 bambini. L'outcome primario di morte o un punteggio QI <70, a 6-7 anni, si è verificato in 46 dei 97 bambini (47%) nel gruppo ipotermia e 58 dei 93 (62%) nel gruppo di controllo. Ci sono stati un totale di 27 decessi nel gruppo ipotermia e 41 nel gruppo di cure standard e tra i 122 sopravvissuti, 19 su 70 bambini (27%) nel gruppo ipotermia e 12 su 52

(33%) nel gruppo di controllo avevano un punteggio QI <70. I punteggi QI medi erano 82 e 75 rispettivamente, con valori mediani tra 84 e 81, rispettivamente. Le percentuali degli esiti secondari di morte o disabilità grave o moderata e di morte o paralisi cerebrale, erano significativamente più basse nel gruppo ipotermia rispetto al gruppo di controllo. I tassi di paralisi cerebrale erano del 17% nel gruppo ipotermia e 29% nel gruppo di controllo; i tassi di cecità erano dell'1% nel gruppo ipotermia e del 4% nel gruppo di controllo, mentre i tassi di compromissione dell'udito che richiedono ausili, erano del 5% nel gruppo ipotermia e del 2% nel gruppo di controllo. Tra i bambini che presentavano disabilità moderata o grave a 18 mesi, i tassi corrispondenti a 6-7 anni erano dell'88% nel gruppo ipotermia e del 95% nel gruppo di controllo. Per concludere, l'ipotermia di tutto il corpo non ha ridotto significativamente il tasso di morte o un punteggio QI < 70 a lungo termine, a 6-7 anni di età, rispetto alle cure standard, tuttavia è stata mantenuta la precedente scoperta di ridotta mortalità con ipotermia, senza un aumento del rischio di deficit dello sviluppo neurologico tra i sopravvissuti.

Hypothermia for Perinatal Asphyxia: Trial-Based Quality of Life at 6-7 Years (Arch. Dis. Child, 2018 Jul, H.Campbell, O. Eddama et all.)

Questo documento presenta un'analisi dei dati che sono stati raccolti durante il follow-up da 6 a 7 anni dei bambini sopravvissuti nella prova TOBY, dove è stata effettuata un'ipotermia totale del corpo per l'encefalopatia neonatale. Questo studio ha offerto una valutazione dell'HRQL (Health Related Quality of Life) utilizzando il questionario HUI

(Health Utilities Index) per i bambini 6-7 anni dopo la randomizzazione della terapia con ipotermia o della terapia standard, essendo l'HUI una misura di HRQL generico e fornendo informazioni dettagliate sui livelli di funzionamento per gli attributi chiave relativi alla salute. Inoltre, facilita il calcolo dei punteggi di utilità a singolo indice che riassumono lo stato di salute di un soggetto rispetto alla morte e alla salute perfetta, che possono essere utilizzati per stimare gli anni di vita adeguati alla qualità da utilizzare nelle analisi del rapporto costo-efficacia. Il totale dei neonati nello studio TOBY, erano stati suddivisi in due gruppi di trattamento, un gruppo di controllo e un gruppo sottoposto a ipotermia. Il raffreddamento è avvenuto in terapia intensiva a 33,5°C per 72 ore, mentre il gruppo di controllo è stato sottoposto alle cure standard di terapia intensiva. In questo studio i genitori dei sopravvissuti dello studio TOBY, 6-7 anni dopo, hanno completato il questionario HUI, che misura lo stato di salute generico e ha due diversi sistemi di punteggio: HUI3 e HUI2. HUI3 include domande su otto attributi: visione, udito, parola, deambulazione, destrezza, emozione, cognizione e dolore, mentre HUI2 contiene sei attributi: sensazione, mobilità, emozione, cognizione, cura di sé e dolore. Per ogni attributo HUI, gli intervistati hanno selezionato una delle numerose descrizioni pre specificate che coprono un intervallo di livelli di funzionamento dal migliore o normale, livello 1, al più grave, livello 3, 4, 5 o 6. Le risposte per ciascun attributo vengono poi prese insieme, fornendo una descrizione dello stato di salute di un individuo, e i sistemi descrittivi vengono convertiti in un singolo punteggio di utilità di indice, utilizzando algoritmi sviluppati da un campione di preferenze di popolazione generali per un sottoinsieme degli stati di salute HUI. I punteggi si trovano su una scala in cui 0 equivale a morto e 1 equivale a salute perfetta. In questo studio sono stati utilizzati sia gli algoritmi

canadesi HUI3 e HUI2 che l'algoritmo HUI2 del Regno Unito. Dei 229 sopravvissuti alla prova TOBY, 6-7 anni dopo, 184 (80%) genitori o tutori hanno acconsentito a partecipare allo studio, mentre i restanti 45 sono stati persi per il follow-up. Dei 184 genitori, 145 (79%) hanno restituito il questionario e formano il campione di questo studio, la maggior parte proveniente dal Regno Unito. A 6-7 anni, una percentuale più elevata di bambini nel gruppo ipotermia aveva una normale funzione neurologica e un punteggio QI ≥ 85 , un numero inferiore di livelli di disabilità moderati o gravi e una riduzione del rischio di paralisi cerebrale. Le categorie di disabilità associate per l'HUI3 mostrano livelli più bassi di disabilità nei bambini randomizzati all'ipotermia, anche se non significativamente. La percentuale di bambini segnalati dai loro genitori come funzionanti a livello 1 era maggiore nel gruppo ipotermia rispetto al gruppo di controllo, sebbene non in modo significativo. Le differenze sono state particolarmente significative per gli attributi del parlato, 74% contro 59%, e della destrezza, 76% contro 64%. Differenze minime sono state osservate nell'attributo emozionale. I punteggi medi di HUI3- HRQL erano 0,73 nel gruppo ipotermia e 0,62 nel gruppo di controllo. In conclusione i risultati dello studio hanno favorito il trattamento ipotermico, anche se in maniera non particolarmente significativa, e completano così i risultati clinici dello studio TOBY Children.

Effects of Hypothermia for Perinatal Asphyxia on Childhood Outcomes (N. Engl. J. Med, 2014 Jul, D. Azzopardi, B. Strohm, N. Marlow et al.)

Il TOBY Study Group ha voluto effettuare un ulteriore studio sui bambini tra i 6 e i 7 anni che sono sopravvissuti allo studio TOBY, valutando i benefici neuro-cognitivi a lungo termine del trattamento ipotermico rispetto al trattamento standard, con altri tipi di esami neurologici rispetto allo studio, *Campbell H. 2018 (TOBY)*, sopra riportato. Lo studio TOBY aveva arruolato 325 neonati con età gestazionale di almeno 36 settimane, encefalopatia asfissiale da moderata a grave, randomizzati entro 6 ore dalla nascita e suddivisi in un gruppo che ha ricevuto cure standard e in un gruppo che ha ricevuto il trattamento con ipotermia a una temperatura rettale da 33 a 34°C per 72 ore. L'outcome principale di questo studio del *TOBY Study Group del 2014*, è stata la frequenza di sopravvivenza con un punteggio QI ≥ 85 , definita senza anomalie neurologiche, insieme a un normale esame neurologico, visione e udito normale. Ai bambini sopravvissuti sono stati effettuati un esame neurologico e una valutazione neuropsicologica, che comprendeva la funzione sensoriale, la cognizione, la memoria, l'attenzione e la funzione esecutiva, da uno psicologo e un pediatra, entrambi ignari dei compiti del gruppo di studio. È stato eseguito un esame neurologico strutturato per rilevare segni di paralisi cerebrale e disfunzione neurologica minore. La funzione neuromotoria è stata valutata con l'uso del sistema di classificazione delle funzioni motorie lorde e del sistema di classificazione delle capacità manuali (GMFCS); i punteggi delle due valutazioni vanno da 1 a 5, con punteggi più alti che indicano una maggiore riduzione di valore. Sono stati anche utilizzati il test Wechsler Preschool e Primary Scale of Intelligence III (WPPSI-III) o Wechsler Intelligence Scale for Children IV (WISC-IV), per valutare la prestazione cognitiva generale. I risultati di questi due test includono una misura generale di QI, con quozienti per le prestazioni verbali e non verbali e la

velocità di elaborazione. Sono stati poi somministrati sottotest adeguati all'età, come il NEPSY-II, che valuta: attenzione, funzione esecutiva, elaborazione visuospatiale, funzione senso motoria, memoria e apprendimento. Poiché sono stati segnalati deficit nella memoria di lavoro nei bambini dopo encefalopatia e ipossia neonatale, sono stati anche valutati i punteggi di tre test secondari del test della memoria di lavoro per bambini. Genitori e insegnanti, che erano a conoscenza dei compiti dei gruppi di studio, hanno completato il questionario su punti di forza e difficoltà e sull'attenzione con la scala di classificazione del disturbo da deficit di attenzione (ADHD). Ai genitori è stato anche chiesto di compilare questionari per valutare il comportamento del bambino, la memoria quotidiana, l'uso dei servizi di assistenza sanitaria e le informazioni demografiche e hanno fornito informazioni sullo stato di salute del proprio bambino con l'uso del questionario HUI, precedentemente descritto nello studio *Campbell H. 2018 (TOBY)*, in cui le risposte sono state convertite in punteggi di utilità multi-attributo utilizzando gli algoritmi HUI3 e HUI2. È stato inoltre ottenuto il permesso dai genitori di richiedere informazioni sul rendimento scolastico dalla scuola del bambino. Su 325 neonati della popolazione TOBY, 277 bambini sono stati inclusi nell'analisi primaria. La frequenza di sopravvivenza con un punteggio $QI \geq 85$ era del 52% nel gruppo ipotermia, 75 bambini su 145, rispetto al 39% nel gruppo di controllo, 52 di 132 bambini. Le percentuali di morte non differivano significativamente tra il gruppo ipotermia, in cui 47 bambini su 163 (29%) sono morti, e il gruppo di controllo, in cui 49 bambini su 162 (30%) sono morti. Una percentuale più elevata di sopravvissuti nel gruppo ipotermia rispetto al gruppo controllo aveva un punteggio $QI \geq 85$, 77% contro 63%. Un numero significativamente maggiore di bambini nel gruppo ipotermia

rispetto al gruppo controllo, è sopravvissuto senza anomalie neurologiche, 65 su 145 (45%) contro 37 su 132 (28%). Tra i sopravvissuti, i bambini nel gruppo ipotermia avevano tassi significativamente ridotti di paralisi cerebrale, 21% contro 36%, di disabilità moderata o grave, 22% contro 37%, e avevano punteggi significativamente migliori per funzione motoria lorda e capacità manuale. I tassi di disabilità visive e uditive non differivano significativamente tra i due gruppi e la circonferenza della testa e la crescita erano simili nei due gruppi. Le percentuali di bambini che hanno richiesto l'uso di risorse educative speciali erano dell' 8,2% e del 26,9%, inferiore nel gruppo ipotermia rispetto al gruppo di controllo. Lo studio si è quindi concluso dimostrando che i benefici dell'ipotermia moderata, dopo encefalopatia da asfissia neonatale, persistono nella mezza infanzia.

Assessment of Brain Tissue Injury After Moderate Hypothermia in Neonates With Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy: A Nested Substudy of a Randomised Controlled Trial (Lancet Neurol, 2010 Jan, M. Rutherford, L. A Ramenghi, A D. Edwards et all.)

In questo studio, sono state valutate le lesioni cerebrali che sono caratteristiche dell'encefalopatia ipossico-ischemica, sulle scansioni MRI, ovvero imaging a risonanza magnetica, riportate dai neonati arruolati nello studio TOBY, per accertare più precisamente l'effetto dell'ipotermia terapeutica sulla lesione cerebrale neonatale. Questo è un sottostudio nidificato dello studio TOBY, uno studio clinico, randomizzato e controllato svolto in 325 neonati a termine con encefalopatia ipossico-

ischemica che sono stati sottoposti a trattamento con ipotermia o con cure standard. Gli studiosi hanno qui ipotizzato che il raffreddamento di tutto il corpo è associato a una riduzione delle lesioni cerebrali osservate nella risonanza magnetica, che sono caratteristiche dell'encefalopatia ipossico-ischemica, comprese le lesioni predittive di successive alterazioni dello sviluppo neurologico e che il raffreddamento non altererebbe all'accuratezza della risonanza magnetica neonatale per la previsione di un esito neurologico a 18 mesi di età. I neonati, nati dopo le 36 settimane di gestazione che mostravano segni di encefalopatia moderata o grave, con o senza convulsioni, erano stati valutati con un elettroencefalogramma e successivamente assegnati in modo casuale al gruppo di controllo e al gruppo ipotermia. In questo studio i pazienti sono stati sottoposti a imaging e queste sono state incluse se sono state acquisite entro le prime 4 settimane dopo la nascita, periodo ottimale in cui catturare le lesioni cerebrali che si sono verificate intorno al tempo di nascita. Successivamente due esperti, accecati rispetto al trattamento, hanno rivisto le immagini per qualità, anatomia normale e lesioni acquisite, scartando le immagini ritenute inadeguate per un'ulteriore analisi. I revisori hanno classificato tutte le immagini in modo indipendente prima del confronto dei risultati, poi i casi di disaccordo sono stati risolti per consenso. Le scansioni MRI sono state ottenute da 151 bambini dei 22 ospedali con strutture per la risonanza magnetica neonatale e successivamente sono stati scartati 12 dei 151 set di immagini perché non ritenute adatte all'analisi. Pertanto, le immagini disponibili per l'analisi erano di 131 bambini, 64 nel gruppo assegnato al raffreddamento e 67 bambini nel gruppo non raffreddato. Non c' erano differenze nell'età gestazionale o nel peso alla nascita tra i due gruppi e non differiva la gravità dell'elettroencefalogramma integrato di ampiezza

tra i due gruppi. L'età media alla scansione postnatale era di 8 giorni in entrambi i gruppi e tutti i neonati avevano più di 37 settimane di età gestazionale al momento della scansione. L'accordo tra osservatori per la classificazione delle scansioni MRI era superiore al 99%. All'analisi univariata, l'allocazione del trattamento è stata significativamente associata alla risonanza magnetica nei gangli basali e nel talamo, la sostanza bianca e l'arto posteriore della capsula interna. Vi è stato un miglioramento della tendenza tra le categorie di gravità delle anomalie della risonanza magnetica nei gangli della base, nel talamo e nella sostanza bianca nel gruppo raffreddato rispetto al gruppo non raffreddato. Le lesioni nei gangli della base e nel talamo sono state rilevate in 38 su 64 (59%) neonati raffreddati e 53 su 67 (79%) neonati non raffreddati. L'arto posteriore della capsula interna era normale in 34 su 64 (53%) dei neonati raffreddati e 23 su 67 (34%) dei neonati non raffreddati, equivoci in 2 su 64 (3%) neonati raffreddati e 5 su 67 (7%) neonati non raffreddati e anormali in 28 su 64 (44%) neonati raffreddati e 39 di 67 (58%) neonati non raffreddati. Anomalie della sostanza bianca sono state osservate in 41 su 64 (64%) neonati raffreddati e 56 su 67 (84%) neonati non raffreddati. Anomalie corticali sono state osservate in 30 su 64 (47%) neonati raffreddati e in 42 di 66 (64%) neonati non raffreddati. Lesioni che hanno predetto un esito anomalo dello sviluppo neurologico, definito come lesioni moderate o gravi nei gangli della base e nel talamo (grado 2 o 3), oppure un arto posteriore anormale della capsula interna o gravi anomalie della sostanza bianca (grado 3), sono state osservate in 29 su 64 (45%) neonati raffreddati e 42 su 67 (63%) neonati non raffreddati. Scansioni normali sono state riscontrate in 22 di 64 (34%) neonati raffreddati e 11 di 67 (16%) neonati non raffreddati. Dei 130 neonati, sono morti 6 nel gruppo ipotermia e 11 nel gruppo di

controllo, grave disabilità a 18 mesi d'età è stata osservata in 19 neonati del gruppo ipotermia e 22 del gruppo di controllo. Per concludere, l'ipotermia terapeutica era associata a meno anomalie della sostanza grigia e bianca e i neonati raffreddati presentavano più scansioni MRI normali rispetto al gruppo di cure standard. L'accuratezza della risonanza magnetica eseguita durante il periodo neonatale per la previsione di esiti neurologici fino a 18 mesi di età è stata inalterata dall'ipotermia terapeutica. I dati mostrano che la risonanza magnetica è qualificata come biomarcatore della risposta della malattia e del trattamento e potrebbe essere utile in altri studi neuro protettivi.

Neurodevelopmental Outcome of Infants Treated With Head Cooling and Mild Hypothermia After Perinatal Asphyxia (Pediatrics, 2001 Mar, M. R. Battin, J. A. Dezoete, T. R. Gunn, P.D. Gluckman, A. J. Gunn)

L'obiettivo di questo test clinico è stato quello di determinare l'esito dello sviluppo neurologico dei neonati, trattati con raffreddamento della testa, con ipotermia sistemica dopo encefalopatia ipossico-ischemica. Un totale di 40 neonati di 37 settimane di gestazione o più, con pH dell'arteria ombelicale ≤ 7.09 o un punteggio di Apgar ≤ 6 a 5 minuti e diagnosi di encefalopatia clinica, è stato arruolato da 2 a 5 ore dopo la nascita e 15 sono stati assegnati al trattamento standard che non prevedeva il raffreddamento, dove la temperatura rettale è stata mantenuta a $37,0 \pm 0,2$ °C, mentre un gruppo è stato sottoposto al raffreddamento della testa e diviso poi in base ai diversi livelli di ipotermia sistemica, incluso un raffreddamento minimo con temperatura

rettale di 36-36,5° C effettuato su 6 neonati, un leggero raffreddamento, da 35,9° C a 35,5° C effettuato su 6 neonati, un raffreddamento di 35 ± 0,5° C su 6 neonati e un raffreddamento di 34,5 ± 0,5 °C su 7 neonati. Il raffreddamento della testa è stato realizzato facendo circolare acqua raffreddata attraverso una serpentina di tubi, avvolta attorno alla testa, per un massimo di 72 ore. I sopravvissuti sono stati seguiti con un regolare esame neurologico da un neonatologo fino ai 18 mesi di età, quindi con test di sviluppo in cieco utilizzando la scala di Bayley sullo sviluppo infantile. Il gruppo di controllo e i vari gruppi di trattamento ipotermico non differivano significativamente per gestazione, peso alla nascita, punteggio di Apgar e pH iniziale. Ci sono stati 6 decessi neonatali precoci, 3 nel gruppo di controllo e 3 nel gruppo ipotermia e un decesso durante l'infanzia associato a grave paralisi cerebrale spastica in un bambino normotermico. Sei neonati normotermici, 1 minimamente raffreddato e 4 neonati leggermente raffreddati presentavano encefalopatia allo stadio 1 precoce; tutti tranne 1 hanno avuto un buon risultato. Tra i neonati con encefalopatia in stadio 2 o 3 precoce, è stato riscontrato un esito avverso in 4 su 9 neonati normotermici (44%) e 4 su 5 neonati con raffreddamento minimo (80%), mentre nei gruppi raffreddati e leggermente raffreddati, è stato trovato un risultato avverso in 4 su 15 bambini (26%). Il presente studio supporta la sicurezza dell'ipotermia, senza evidenza di effetti avversi tardivi in nessun neonato. Tra i neonati con encefalopatia da moderata a grave al momento dell'arruolamento, c'era una tendenza verso un risultato migliore.

6. RISULTATI

Dall'analisi degli studi che hanno soddisfatto i criteri di inclusione di questa ricerca di tesi, si può enunciare che l'ipotermia terapeutica indotta è un sicuro e valido trattamento che può essere scelto per queste due categorie di pazienti, i pazienti con arresto cardiaco extraospedaliero e i neonati con encefalopatia ipossico-ischemica. Gli out come positivi riportati da questi studi, a sostegno del trattamento ipotermico, indicano un aumento dei tassi di sopravvivenza e risultati neurologici e cognitivo-funzionali favorevoli a breve e lungo termine, ma anche migliori risultati in ambito di qualità di vita legata alla salute, riduzione dei tassi di disabilità moderata o grave a breve e lungo termine, benefici che persistono nella mezza infanzia per i neonati coinvolti e meno anomalie della sostanza bianca e grigia alla risonanza magnetica. Da questi out come che hanno dimostrato i benefici dell'ipotermia e la sua applicabilità, è possibile andare a ritroso e ricercare negli studi analizzati, tutti i dati utili riguardo le coorti di pazienti, la procedura di raffreddamento e riscaldamento e le tempistiche, che hanno portato a un risultato di successo nello studio.

6.1 Quadro standard per la gestione della temperatura target dopo un Arresto Cardiaco

In una coorte di pazienti che hanno avuto un arresto cardiaco extraospedaliero, il trattamento ipotermico può essere valido ed efficace, secondo le analisi svolte in questa ricerca di tesi, quando l'arresto ha una presunta origine cardiaca, con una fibrillazione ventricolare o un tachicardia ventricolare o un ritmo non defibrillabile come ritmo iniziale. Il paziente deve avere un'età compresa tra i 18 e i 75-80 anni, deve

avere ricevuto un RCP da personale medico o da un professionista o uno shock da defibrillatore, qualora il ritmo sia defibrillabile. Viene riscontrato un punteggio GCS \leq 8, dunque uno stato di incoscienza, deve essere raggiunto il recupero della circolazione spontanea dopo la rianimazione, un ROSC sostenuto per più di 20 minuti senza necessità di ulteriori compressioni, ci deve essere un intervallo AC-RCP <10 minuti, massimo 15 minuti e un intervallo RCP-ROSC <60 minuti. Il raffreddamento del paziente deve essere iniziato in ambito extraospedaliero, indotto subito dopo il ritorno della circolazione spontanea, entro 2 ore, poi continuato in ospedale. Possono essere scelti metodi superficiali come impacchi di ghiaccio al collo, ascelle, busto ed inguine, cuscinetti di raffreddamento con circolazione di acqua o precongelati, materassi ad aria fredda o altri dispositivi specifici di questo tipo, oppure metodi invasivi con l'infusione endovenosa di boli freddi a 4°C o infusione fino a 2 litri di soluzione di cloruro di sodio 0,9% a 4°C con sacca a pressione. La temperatura può essere inizialmente misurata con un termometro timpanico a infrarossi, ma poi deve essere monitorizzata in vescica, retto, esofago o con sonde intravascolari. La temperatura target interna da raggiungere può oscillare in un range di 32 e 34°C e il raffreddamento deve essere mantenuto per minimo 24 ore. Successivamente il riscaldamento deve avvenire in maniera graduale, ad una velocità di 0,2-0,5°C/h fino a raggiungere un range di temperatura interna di 36,5-37,5°C con riscaldamento esterno, come coperte ad aria riscaldata.

6.2 Quadro standard per la gestione della temperatura target in neonati con Encefalopatia ipossico-ischemica

In una coorte di neonati che hanno un'encefalopatia ipossico-ischemica, il trattamento ipotermico può essere valido ed efficace, secondo le analisi svolte in questa ricerca di tesi, quando l'età gestazionale dei pazienti è ≥ 36 settimane, con diagnosi di encefalopatia asfissiale perinatale moderata o grave, con o senza convulsioni, acidosi grave o complicanze perinatali o RCP alla nascita e punteggio APGAR ≤ 6 .

Il raffreddamento di tutto il corpo del neonato deve avvenire entro le 6-24 ore dal parto e possono essere scelte diverse modalità con cui effettuarlo: Sistema di Iper-ipotermia Blanketrol II, coperta rinfrescante a 5°C o collegata ad un sistema di raffreddamento ad acqua. La temperatura interna target da raggiungere può oscillare in un range tra 33 e 35 °C e viene monitorizzata attraverso una sonda esofagea, rettale e cutanea sull'addome. Il raffreddamento deve essere mantenuto per 72 ore, mentre il riscaldamento deve avvenire in maniera graduale ad una velocità di 0,5°C/h, fino ad una temperatura interna di 36,5-37°C utilizzando sistemi di riscaldamento esterni come il Sistema Blanketrol, coperte o scaldini radianti.

CAPITOLO 4

Conclusioni dello studio

7. CONCLUSIONI

Gli studi analizzati in questa tesi hanno delineato risultati positivi che sostengono l'attuabilità del trattamento ipotermico, la sua sicurezza ed efficacia. La caratteristica fondamentale ricercata nelle sperimentazioni incluse, è stata proprio quella di un out come favorevole alla gestione della temperatura target, in quanto capace di ridurre la mortalità e di migliorare l'esito neurologico a breve e lungo termine. L'ipotermia terapeutica è risultata da questi studi un trattamento sicuro ed indicato sia per i pazienti adulti a seguito di un arresto cardiaco, sia per i neonati con un'encefalopatia ipossico-ischemica moderata o grave, mentre ha avuto esiti negativi o contrastanti nei pazienti con trauma cranico ed ictus, per i quali sono necessari ancora approfondimenti. Questi risultati si sono quindi rivelati conformi alle linee guida esistenti e alle conoscenze di base. Dal quadro finale che racchiude le caratteristiche e i dati generali, ricavati dagli studi inclusi analizzati, emerge che l'ipotermia è applicabile come trattamento post arresto cardiaco extraospedaliero, di presunta origine cardiaca; il paziente deve avere requisiti come un'età tra i 18 e i 75-80 anni, un ritmo iniziale sia defibrillabile che non, deve aver ricevuto la rianimazione cardio-polmonare da personale medico o professionisti e a seguito di questa deve aver raggiunto il recupero della circolazione spontanea, sostenuto per più di 20 minuti. Il punteggio GCS ≤ 8 indica uno stato di incoscienza, l'intervallo tra l'arresto cardiaco e l'RCP deve essere inferiore di 15-10 minuti, mentre quello tra la rianimazione e il ROSC, inferiore di 60 minuti.

Allo stesso modo le linee guida dell'American Heart Association 2015 , raccomandano il trattamento a 32-34°C per 24 ore, nel paziente comatoso, a seguito di arresto cardiaco extraospedaliero, con il ritorno della circolazione spontanea, sia con ritmo iniziale defibrillabile che non. Anche le raccomandazioni inserite nelle linee guida ERC per la Rianimazione 2015 danno le stesse indicazioni , precisando che la durata ottimale dell'ipotermia indotta non è nota, ma la più comunemente usata è per 24 ore, e che iniziare il raffreddamento il prima possibile dopo il ROSC ha determinato esiti migliori. Inoltre segnala che la temperatura target da raggiungere è tra un range di 32 e 36°C e che non si conoscono possibili benefici delle temperature più basse. Gli studi analizzati nei precedenti capitoli, a questo proposito, indicano che ha ottenuto risultati migliori il raffreddamento iniziato in ambito extraospedaliero, indotto subito dopo il ritorno della circolazione spontanea, entro 2 ore, poi continuato in ospedale. Tra i metodi citati per indurre l'ipotermia ci sono metodi superficiali come impacchi di ghiaccio al collo, ascelle, busto ed inguine, cuscinetti di raffreddamento con circolazione di acqua o precongelati, materassi ad aria fredda o altri dispositivi specifici di questo tipo, ma anche metodi invasivi come l'infusione endovenosa di boli freddi a 4°C o infusione fino a 2 litri di soluzione di cloruro di sodio 0,9% a 4°C con sacca a pressione. Le linee guida ERC in generale affermano che non ci sono dati che indicano che una determinata tecnica di raffreddamento aumenti la sopravvivenza rispetto a qualsiasi altra tecnica, tuttavia i dispositivi interni consentono un controllo più preciso della temperatura rispetto alle tecniche esterne. Poi nella fase del riscaldamento, quest'ultimo va effettuato lentamente: la velocità ottimale non è nota, ma l'attuale consenso è di circa 0,25-0,5°C

di riscaldamento per ora. Gli studi della tesi sono conformi anche a questa ultima indicazione, menzionando come metodo di riscaldamento quello esterno con coperte ad aria riscaldata.

Anche le caratteristiche dal quadro finale emerse sui neonati con encefalopatia sono simili a quelle conosciute ed usate fino ad ora. Gli studi analizzati in questa ricerca di tesi riportano l'efficacia del trattamento in pazienti con un'età gestazionale ≥ 36 settimane e con diagnosi di encefalopatia asfissiale perinatale moderata o grave, con o senza convulsioni. Il raffreddamento di tutto il corpo del neonato deve avvenire entro le 6-24 ore dal parto e possono essere scelte diverse modalità con cui effettuarlo tra cui sono citati sistemi di raffreddamento specifici esterni. La temperatura interna target da raggiungere può oscillare in un range tra 33 e 35 °C e viene monitorizzata attraverso una sonda esofagea, rettale e cutanea sull'addome. Il raffreddamento deve essere mantenuto per 72 ore, mentre il riscaldamento deve avvenire in maniera graduale ad una velocità di 0,5°C/h, fino ad una temperatura interna di 36,5-37°C utilizzando sistemi di riscaldamento esterni. Questi dati che sono stati ricavati dagli studi inclusi in questa ricerca, rispettano le indicazioni proposte precedentemente da studi randomizzati e controllati: per 72 ore viene raggiunta e poi mantenuta un'ipotermia moderata a 33-34°C, iniziata entro 6 ore dal parto, nei neonati con chiara evidenza di encefalopatia asfittica. Il trattamento avviene dopo la valutazione dei parametri clinici e di laboratorio e, in qualche caso, strumentali, l'EEG. L'utilizzo dell'ipotermia è considerato uno standard di cura per i neonati con EII di età gestazionale ≥ 35 settimane, mentre è considerata oggetto di consenso da parte dei genitori se impiegata prima di quest'epoca di gestazione o per altre indicazioni. Durante l'ipotermia il neonato viene assistito in modo intensivo, con monitoraggio della

pressione arteriosa, della glicemia, e mediante valutazione ecocardiografica, eventuale supporto farmacologico cardiovascolare, gestione degli elettroliti per possibile insorgenza di complicanze d'organo. Le lesioni cerebrali vengono controllate mediante elettroencefalogramma continuo ed ecografia cerebrale. Al termine delle 72 ore, la temperatura corporea viene riportata progressivamente a valori normali, con un processo di riscaldamento graduale e incrementi di mezzo grado ogni ora, al fine di evitare lo scatenarsi di crisi convulsive. I dati emersi da questa analisi finale hanno mostrato il punto di incontro tra le linee guida e le raccomandazioni fino ad ora formulate e gli studi presi in considerazione in questa revisione della letteratura scientifica. Il centro raggiunto da questo incontro è la grande potenzialità ed efficacia che questo trattamento, conosciuto ma ancora innovativo e da scoprire, ha dato prova di avere, in particolare nei casi di arresto cardiaco e di encefalopatia ipossico-ischemica neonatale. In questo studio è stata dimostrata la sicurezza e l'efficacia dell'ipotermia terapeutica indotta, che ha portato risultati favorevoli, migliorando l'esito neurologico a breve e lungo termine, la qualità della vita in termini di salute e diminuendo i tassi di mortalità. Un grande merito a riguardo va alla ricerca scientifica sempre in continua evoluzione, indispensabile per trovare terapie all'avanguardia e migliori. Sicuramente l'argomento è ancora da approfondire per raggiungere un più elevato standard di qualità, studiare quali altri benefici può portare l'ipotermia e se può essere utilizzata anche per altre condizioni cliniche o patologie. È un trattamento attuabile nella pratica clinica e nella sua gestione la figura dell'infermiere riveste un ruolo fondamentale in tutte le fasi del processo, per l'assistenza e il monitoraggio continuo del paziente. Concludendo, la trattazione di un argomento così specifico e poco conosciuto non è stata semplice, con

ulteriori difficoltà incontrate a causa della pandemia COVID-19, iniziata durante l'elaborazione della tesi. È stata comunque un'occasione preziosa per chiarire un tema di recente discussione ed in continua evoluzione.

8. BIBLIOGRAFIA

Abbot R Laptook, S. S. (2017 oct). Effect of Therapeutic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age on Death or Disability Among Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *Jama* .

AHA. (2015). Sintesi dell'aggiornamento delle linee guida 2015 per RCP ed ECC dell'AHA. *Guidelines 2015 CPR ed ECC* .

Alexander Nürnberger, H. H. (2017 jun). Observed Survival Benefit of Mild Therapeutic Hypothermia Reanalysing the Circulation Improving Resuscitation Care Trial. *Eur J Clin Invest* .

Barnaby R Scholefield, F. S. (2018 Dec). Therapeutic Hypothermia After Paediatric Cardiac Arrest: Pooled Randomized Controlled Trials. *Resuscitation* .

Chiaranda, M. (2016). *Urgenze ed Emergenze, Istituzioni*. Padova: Piccin.

Clifton W Callaway, R. H. (2014 may). Early Coronary Angiography and Induced Hypothermia Are Associated With Survival and Functional Recovery After Out-Of-Hospital Cardiac Arrest. *Resuscitation*

D C Scales, S. C. (2017 dec). Prehospital Cooling to Improve Successful Targeted Temperature Management After Cardiac Arrest: A Randomized Controlled Trial. *Resuscitation* .

D James Cooper, A. D. (2018 Dec). Effect of Early Sustained Prophylactic Hypothermia on Neurologic Outcomes Among Patients With Severe Traumatic Brain Injury: The POLAR Randomized Clinical Trial. *Jama* .

Denis Azzopardi, B. S. (2014 jul). Effects of Hypothermia for Perinatal Asphyxia on Childhood Outcomes. *N Engl J Med* .

Eiichi Suehiro, H. K. (2015 Mar). Diverse Effects of Hypothermia Therapy in Patients With Severe Traumatic Brain Injury Based on the Computed Tomography Classification of the Traumatic Coma Data Bank. *J Neurotrauma* .

ERC con AHA, A. R. (2015). Linee guida ERC per la Rianimazione. *RIVISTA UFFICIALE DI EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL* .

F. Matrone, F. P. (2017). Gestione infermieristica della temperatura target dopo arresto cardiaco: analisi della letteratura. *Rivista Infermieristica n°5* .

Giaroni F, V. A. (2016). *Ipotermia terapeutica nella rianimazione cardiopolmonare*. Modena: MoreMed.

Group, C. H. (Jul 2018). Hypothermia for perinatal asphyxia: trial-based quality of life at 6-7 years. *Arch. Dis. Child*.

Group, H. a. (2002 feb). Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome After Cardiac Arrest. *N Engl J Med* .

- Group, H. S. (2016 dec). Hypothermia for Neuroprotection in Convulsive Status Epilepticus. *N Engl J Med* .
- Hans Kirkegaard, E. S. (2017 jul). Targeted Temperature Management for 48 vs 24 Hours and Neurologic Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *Jama* .
- Helen Campbell, O. E. (2018 jul). Hypothermia for Perinatal Asphyxia: Trial-Based Quality of Life at 6-7 Years. *Arch Dis Child* .
- Immacolata Savarese, I. B. (2018). Ipotermia terapeutica.
- Investigators, I.-L. (2010 oct). Intravenous Thrombolysis Plus Hypothermia for Acute Treatment of Ischemic Stroke (ICTuS-L): Final Results. *Stroke* .
- Investigators, T. T. (2017 jan). Therapeutic Hypothermia After In-Hospital Cardiac Arrest in Children. *N Engl J Med* .
- Investigators, T. T. (2015 May). Therapeutic Hypothermia After Out-Of-Hospital Cardiac Arrest in Children. *N. Engl. J. Med* .
- IRC. (2015). Linee Guida European Resuscitation Council per la rianimazione.
- Jean Baptiste Lascarrou, F. M. (2015 mar). Therapeutic Hypothermia After Nonshockable Cardiac Arrest: The HYPERION Multicenter, Randomized, Controlled, Assessor-Blinded, Superiority Trial. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* .
- Kai Oliver Jensen, L. H. (2016 oct). The Impact of Mild Induced Hypothermia on the Rate of Transfusion and the Mortality in Severely Injured Patients: A Retrospective Multi-Centre Study. *Eur J Med Res* .
- Kirkegaard H., T. F. (2019). Post-resuscitation. *Anesthesiology* .
- Koopmans M., K. M. (2015). Microcirculatory perfusion and vascular reactivity are altered in post cardiac arrest patients, irrespective of target temperature management to 33 °C vs 36 °C. *Resuscitation* .
- M R Battin, J. A. (Mar 2011). Neurodevelopmental Outcome of Infants Treated With Head Cooling and Mild Hypothermia After Perinatal Asphyxia. *Pediatrics* .
- Marius Nistor, W. B. (oct 2017). A Systematic Review of Neuroprotective Strategies During Hypovolemia and Hemorrhagic Shock. *Int J Mol Sci* .
- Marjaana Tiainen, E. P. (2015 feb). Functional Outcome, Cognition and Quality of Life After Out-Of-Hospital Cardiac Arrest and Therapeutic Hypothermia: Data From a Randomized Controlled Trial. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* .

Mary Rutherford, L. A. (2010 jan). Assessment of Brain Tissue Injury After Moderate Hypothermia in Neonates With Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy: A Nested Substudy of a Randomised Controlled Trial. *Lancet Neurol* .

network, N. r. (Oct 2005). Whole-body Hypothermia for Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *N. Engl. J. Med* .

Patrick Lyden, T. H. (2016 Dec). Results of the ICTuS 2 Trial (Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2). *Stroke* .

Per Nordberg, F. S. (2019 may). Effect of Trans-Nasal Evaporative Intra-arrest Cooling on Functional Neurologic Outcome in Out-of-Hospital Cardiac Arrest: The PRINCESS Randomized Clinical Trial. *Jama*

Peter J D Andrews, H. L. (2015 Dec). Hypothermia for Intracranial Hypertension After Traumatic Brain Injury. *N Engl J Med* .

Seetha Shankaran, A. P. (2012 may). Childhood Outcomes After Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. *N Engl J Med* .

Seetha Shankaran, A. R. (2017 jul). Effect of Depth and Duration of Cooling on Death or Disability at Age 18 Months Among Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *Jama* .

Seetha Shankaran, A. R. (2005 oct). Whole-body Hypothermia for Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *N Engl J Med* .

Serafini, F. (2012). *MedMedicine* .

Sharon R Lewis, D. J. (Sept 2017). Hypothermia for Traumatic Brain Injury. *Cochrane Database Syst Rev* .

SIMP, R. d. (2017-2018). Glossario encefalopatia neonatale.

Stephen A Bernard, T. W. (2002 feb). Treatment of Comatose Survivors of Out-Of-Hospital Cardiac Arrest With Induced Hypothermia. *N Engl J Med* .

Tadashi Kaneko, M. F. (2018 Aug). Slow Rewarming Improved the Neurological Outcomes of Prolonged Mild Therapeutic Hypothermia in Patients With Severe Traumatic Brain Injury and an Evacuated Hematoma. *Sci Rep* .

Toru Hifumi, Y. K. (2015). Effect of Admission Glasgow Coma Scale Motor Score on Neurological Outcome in Out-of-Hospital Cardiac Arrest Patients Receiving Therapeutic Hypothermia. *Circ J* .

Toru Hifumi, Y. K. (2016 Jun). Fever Control Management Is Preferable to Mild Therapeutic Hypothermia in Traumatic Brain Injury Patients With Abbreviated Injury Scale 3-4: A Multi-Center, Randomized Controlled Trial. *J Neurotrauma* .

Tsuyoshi Maekawa, S. Y. (2015 Apr). Prolonged Mild Therapeutic Hypothermia Versus Fever Control With Tight Hemodynamic Monitoring and Slow Rewarming in Patients With Severe Traumatic Brain Injury: A Randomized Controlled Trial. *J Neurotrauma* .

Yasuhiro kuroda, e. a. (Jun 2016). Fever control management is preferable to mild therapeutic Hypothermia in traumatic brain injury patients with abbreviated injury scale 3-4: a multi-center, randomized controlled trial . *J. Neurotrauma* .