

# INDICE

<b>1. INTRODUZIONE .....</b>	<b>1</b>
1.2 L'ARRESTO CARDIACO .....	2
1.3 LA SINDROME POST-ARRESTO CARDIACO .....	5
1.4 L'IPOTERMIA TERAPEUTICA	
1.4.1 DEFINIZIONE E MECCANISMO DI AZIONE .....	7
1.4.2 INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI .....	8
1.4.3 TECNICHE DI RAFFREDDAMENTO E MONITORAGGIO DELLA TC CENTRALE .....	9
1.4.4 COMPLICANZE .....	13
1.4.5 MONITORAGGIO INFERMIERISTICO E DEL TEAM MULTIPROFESSIONALE.....	14
<b>2. MATERIALI E METODI .....</b>	<b>17</b>
<b>3. RISULTATI .....</b>	<b>19</b>
<b>4. DISCUSSIONE .....</b>	<b>24</b>
<b>5. CONCLUSIONI .....</b>	<b>27</b>
 <b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	 <b>29</b>
<b>SITOGRAFIA .....</b>	<b>34</b>

## 1. INTRODUZIONE

Uno studente, nel momento in cui deve decidere quale argomento trattare nella propria tesi di laurea, può essere spinto da diverse motivazioni. Per quanto mi riguarda, queste trovano risposta nel grande interesse nei confronti dell'area critica.

In modo particolare l'argomento in questione è stato scelto non solo perché appartenente ad un campo per me affascinante, ma soprattutto perché ha rappresentato una materia completamente nuova, della quale, mio malgrado, non avevo mai sentito parlare; questo particolare fattore ha conferito un'ulteriore spinta nella ricerca e nell'elaborazione della tesi stessa.

L'ipotermia terapeutica consiste nel raggiungimento e mantenimento di una temperatura corporea interna di circa 32-34°C, la quale era fino a qualche anno fa raccomandata per pazienti rimasti incoscienti dopo rianimazione cardio-polmonare (RCP) a seguito di un arresto cardiaco. L'efficacia di questa viene per la prima volta dimostrata sugli umani da due studi randomizzati controllati pubblicati nel 2002 dal New English Journal, entrando a far parte delle raccomandazioni ILCOR nel 2003 e successivamente anche in quelle del 2010.

Ad oggi il termine "mantenimento di una temperatura target" (TTM) è maggiormente utilizzato, ed infatti è possibile ritrovarlo all'interno delle linee guida ILCOR del 2015, riconfermate nel 2020, e questa rientra in uno dei tre interventi dimostrati efficaci nel miglioramento degli esiti neurologici dopo arresto cardiaco.

Nonostante ciò, secondo una ricerca effettuata nel 2013 in 770 terapie intensive italiane, l'ipotermia terapeutica, o meglio il mantenimento di una temperatura target, non ha visto un incremento significativo del proprio utilizzo.

È proprio alla luce di questo che il seguente lavoro ha la finalità di effettuare una revisione della letteratura, con l'obiettivo primario di verificare la reale efficacia dell'ipotermia terapeutica (per pazienti rimasti comatosi dopo arresto cardiaco), confrontando diversi studi per quanto riguarda gli esiti neurologici e la sopravvivenza. L'obiettivo secondario invece, in virtù dei dati ottenuti ed analizzati per l'oggetto primario di discussione, sarà quello di comprendere il motivo per il quale, nelle ultime linee guida, non si parli più di ipotermia terapeutica ma di mantenimento di una temperatura target.

## 1.2 L'ARRESTO CARDIACO

L'arresto cardiaco (AC) rappresenta un importante problema sanitario, nonché una delle principali cause di morte, soprattutto nei Paesi industrializzati.

Come riportato dai dati statistici della Health Word Organization (WHO), le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte nel mondo (16%).

In Europa sono colpite oltre 400.000 persone ogni anno, mentre in Italia la stima risiede ad oltre 60.000, con un tasso di sopravvivenza pari solamente al 2%.

La sopravvivenza nei pazienti con AC extra-ospedaliero è inferiore al 15%, mentre è più elevata in ambito intra-ospedaliero, con una percentuale che raggiunge il 22%.

Inoltre, basandosi su dati riportati dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT), il rischio di andare incontro ad un arresto cardiaco aumenta con l'età, in particolar modo dopo i 65 anni, senza distinzione di sesso.

L'arresto cardiaco può essere definito come un evento naturale dovuto a cause cardiache, preceduto da un'improvvisa perdita di coscienza, che si verifica entro un'ora dall'inizio della sintomatologia acuta (stato di ansia, dispnea, cianosi, tachicardia), in un soggetto con o senza cardiopatia nota preesistente, in cui l'epoca e la modalità di morte sono imprevedibili. È importante sottolineare come l'arresto cardiaco non sempre si manifesta all'interno di un ambiente protetto, ma può insorgere in qualsiasi momento in diversi contesti ambientali.

Nel 25-50% dei casi il ritmo di esordio è la fibrillazione ventricolare (FV) o la tachicardia ventricolare (TV); negli altri casi è riscontrabile un'asistolia oppure un'attività elettrica senza polso (PEA). La FV e la TV senza polso possono essere trattate in modo efficace attraverso l'utilizzo del defibrillatore e per questo vengono definite "ritmi di salvezza" (Saba et al., 2017). Tuttavia va ricordato che, se non trattate in breve tempo, evolvono rapidamente verso l'asistolia, ritmo non defibrillabile e meno suscettibile di correzione con la terapia.

L'inefficace circolazione ematica, dovuta alla perdita dell'attività meccanica cardiaca, provoca rapidamente una perdita di coscienza e la cessazione dell'attività respiratoria per ipossia del tronco encefalico. La cessazione di una respirazione efficace provoca anossia cerebrale, che a sua volta causa lesioni inizialmente reversibili, che divengono poi irreversibili se non trattata entro 6-10 minuti. Proprio per questo esiste un rischio significativo di disabilità neurologica tra i sopravvissuti ad arresto cardiaco.

La sopravvivenza in caso di AC dipende dalla realizzazione di una corretta sequenza di una serie di interventi, definiti all'interno della cosiddetta "catena della sopravvivenza" (Fig. 1.1). Questa è formata da quattro anelli concatenati, dove la mancata attenzione ad una di queste fasi può ridurre in modo drastico le possibilità di portare a termine il soccorso in modo positivo.

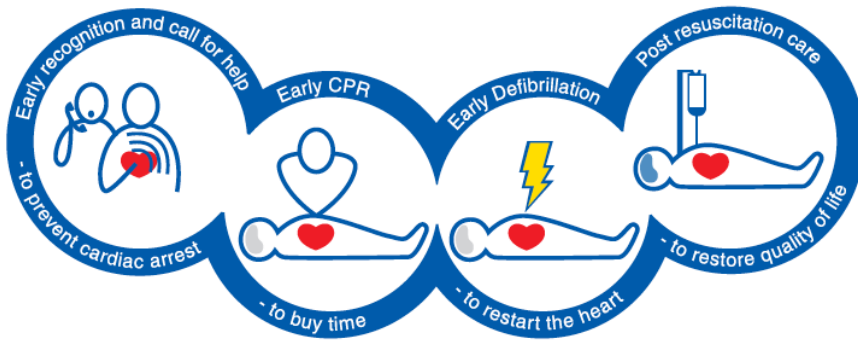
Il primo anello della catena è costituito dal riconoscimento precoce dell'arresto cardio-circolatorio (ACC) e dall'immediato allertamento del sistema di emergenza. Questo può avvenire grazie alla sequenza BLS-D, che rappresenta una serie di azioni meglio memorizzate attraverso le lettere A B C D:

- A (Airway): valutazione dello stato di coscienza e apertura delle vie aeree
- B (Breath): valutazione del respiro
- C (Circulation): sostegno del circolo (ventilazioni e massaggio cardiaco)
- D (Defibrillation): valutazione del ritmo ed eventuale defibrillazione

Il secondo anello comprende le manovre di rianimazione cardio-polmonare, che consentono di guadagnare del tempo in attesa dell'arrivo sul posto del supporto avanzato ed eventualmente di un defibrillatore. È un passaggio fondamentale in quanto una RCP immediata può raddoppiare, o addirittura quadruplicare, la sopravvivenza dall'arresto cardiaco. Qualora non fosse presente un soccorritore per poterla eseguire, gli astanti che hanno contattato la centrale operativa dovrebbero essere istruiti e guidati nell'esecuzione della RCP in attesa dell'arrivo dei soccorsi.

Il terzo anello è costituito dalla defibrillazione precoce, la quale consente di interrompere le aritmie (TV e FV) nel caso in cui fossero le responsabili dell'arresto cardiaco. Una defibrillazione eseguita entro i primi 3-5 minuti dal collasso può far aumentare la sopravvivenza fino al 50-70%.

Il quarto anello è rappresentato invece dal trattamento post-rianimatorio, ovvero dalla gestione del post-arresto cardiaco, una parte determinante per consentire la ripresa del paziente ed un'adeguata qualità di vita. Questo anello prende il nome di "Supporto vitale avanzato", il quale prevede l'ottimizzazione dell'emodinamica, fornitura di ventilazione, riperfusione coronarica, controllo del glucosio e delle convulsioni ed infine la gestione della temperatura, o ipotermia terapeutica, ritenuta efficace per la prevenzione del danno neurologico secondario ad arresto cardiaco.



*Fig. 1.1, Catena della sopravvivenza*

### 1.3 LA SINDROME POST-ARRESTO CARDIACO

Una revisione condotta da un panel di esperti (Pellis et al., 2015) ha evidenziato come il 70% dei pazienti rianimati con successo da arresto cardiaco muore prima della dimissione ospedaliera a causa della cosiddetta “sindrome post-arresto cardiaco”.

Questa è stata ampiamente studiata da parte dell’ILCOR nel 2008 e definita come un insieme complesso e unico di processi fisiopatologici che coinvolgono tutti gli organi, e che è conseguente sia all’arresto cardiaco che alla successiva rianimazione. Oltre al danno ischemico causato dall’AC, al momento del ripristino della circolazione spontanea (ROSC) si instaurano eventi dannosi attribuiti alla riperfusione sistemica e alla riossigenazione. Gli elementi chiave della sindrome post-arresto cardiaco sono quattro:

- 1) Danno cerebrale: rappresenta una delle cause più comuni di morbidità e mortalità dopo AC. Si presenta sotto forma di lesioni cerebrali anossiche e può condurre ad alterazioni dell’autoregolazione della perfusione, nonché a edema e neuro-degenerazione. Si può verificare da alcune ore fino a giorni dopo il ROSC.

Il danno cerebrale può essere diviso in tre fasi: danno ischemico intra-arresto, lesioni da riperfusione immediata causate dal ROSC e danno post-riperfusione ritardato.

- 2) Disfunzione miocardica: è un fenomeno reversibile che può essere trattato con un’adeguata terapia. È dovuto principalmente a sindromi coronariche acute (SCA).
- 3) Risposta all’ischemia/riperfusione sistemica: provoca uno stato infiammatorio sistemico dovuto all’attivazione generalizzata di vie immunologiche e della coagulazione, incrementando il rischio di insufficienza multiorgano ed infezioni.
- 4) Persistenza delle cause precipitanti: rappresentano le patologie che hanno causato o contribuito all’AC, come la SCA, emorragie, embolia polmonare, sepsi.

La severità della sindrome post-arresto cardiaco non si presenta mai in modo uniforme, ma presenta un’ampia variabilità individuale basata su diversi fattori come: severità dell’ischemia, causa dell’arresto cardiaco e stato di salute del paziente prima dell’arresto. È importante sottolineare che se il ROSC viene rapidamente raggiunto dopo l’AC, la sindrome post-arresto cardiaco si presenta molto difficilmente.

Viene inoltre distinta in fasi temporali, ad ognuna delle quali corrispondono specifici obiettivi terapeutici: immediata (ROSC-20 minuti), precoce (20 minuti-6 ore), media (6-72 ore), recupero (dopo 72-96 ore).

Le strategie terapeutiche per trattare la sindrome post-arresto cardiaco sono diverse, ma hanno in comune il fatto che sono tempo-dipendenti, devono essere applicate a livello extra ed intra-ospedaliero e sono fornite da un team multidisciplinare (medici, infermieri e altri professionisti della salute).

In tutti i casi il trattamento si deve focalizzare ad invertire le manifestazioni fisiopatologiche della sindrome post-arresto cardiaco con un'adeguata priorità e tempistica. Le principali strategie terapeutiche prevedono:

- Monitoraggio intensivo generale: pressione venosa centrale (PVC), elettrocardiogramma (ECG) continuo, monitoraggio dei livelli di glucosio, elettroencefalografia (EEG), misurazione della saturazione dell'ossigeno.
- Stabilizzazione emodinamica precoce
- Ossigenazione: sulla base di evidenze precliniche è da evitare l'iperossiemia, soprattutto nel periodo iniziale della sindrome post-arresto cardiaco. È importante controllare la frazione inspirata di ossigeno ( $FiO_2$ ) per produrre un'ossigenazione pari a circa 94-96%.
- Ventilazione: anche se in molti pazienti l'autoregolazione cerebrale è assente o disfunzionale, la reattività cerebrovascolare ai cambiamenti dei valori della pressione parziale di anidride carbonica ( $PaCO_2$ ) sembra rimanere intatta. La ventilazione dovrebbe essere aggiustata per raggiungere valori di normocapnia, controllando regolarmente i valori di anidride carbonica e ossigeno nel sangue arterioso.
- Supporto circolatorio: utilizzo di fluidi endovenosi, farmaci ionotropi o vasopressori, con l'obiettivo di contrastare eventuali aritmie e/o l'ipotensione.
- Ipotermia terapeutica: questa dovrebbe essere considerata una procedura standard di trattamento per i pazienti comatosi sopravvissuti ad arresto cardiaco; è proprio per questo che verrà esplorata nel prossimo sotto-capitolo in modo più approfondito.

## 1.4 L'IPOTERMIA TERAPEUTICA

### 1.4.1 Definizione e meccanismo di azione

Con il termine ipotermia terapeutica si intende l'induzione di una temperatura corporea (TC) compresa tra 32 e 34°C (equilibrio ottimale tra efficacia clinica e tossicità cardiovascolare), con il principale scopo di limitare il danno cerebrale conseguente all'arresto cardiaco. Questo è possibile attraverso meccanismi multipli che alterano la cascata di cambiamenti metabolici, cellulari e molecolari che si verificano dopo l'ischemia cerebrale. L'ipotermia terapeutica, indotta e controllata, si differenzia dall'ipotermia accidentale, spontanea e non controllata. Inoltre l'ipotermia, a seconda della temperatura centrale rilevata, può essere definita: lieve (33-36°C), moderata (28-32°C), severa (18-28°C), profonda (5-18°C) e ultra-profonda (inferiore a 5°C).

Il concetto di ipotermia terapeutica non è di certo nuovo, infatti la sua applicazione può essere ritrovata nella letteratura che risale agli antichi egizi. La prima descrizione moderna dell'utilizzo dell'ipotermia terapeutica per la cura post-arresto cardiaco, descritta da William e Spencer (come citato in Rasmussen, Bullis & Girotra, 2020) è rappresentata da una serie di quattro casi non controllati con pazienti che avevano subito un arresto cardiaco intra-ospedaliero. Il raffreddamento è stato avviato con un materasso raffreddato ad acqua ad una TC target di 30-33°C. Tutti quattro i pazienti sono sopravvissuti fino alla dimissione e tre (75%) hanno avuto un recupero neurologico completo. Anche se questa serie non era controllata o randomizzata, ha comunque suggerito che l'ipotermia potesse essere un intervento promettente per ridurre il marcato danno neurologico dovuto all'arresto cardiaco. L'ipotermia terapeutica, però, ha iniziato a ricevere una seria attenzione solamente dopo la pubblicazione di due studi randomizzati controllati (RCT) sul New England Journal of Medicine nel 2002, nei quali è stato rilevato un miglioramento significativo della sopravvivenza a breve e lungo termine, nonché negli esiti neurologici.

I tre principali processi patologici di danno cerebrale, dipendenti dalla temperatura, su cui va ad agire l'ipotermia sono:

1. Il danno cerebrale ischemico
2. Il danno da ri-perfusione
3. Il danno cerebrale secondario



Sulla base di studi fisiopatologici, si ritiene che l'ipotermia terapeutica migliori gli esiti neurologici attraverso meccanismi multipli che includono: la riduzione del metabolismo cerebrale e quindi del consumo di ossigeno (approssimativamente del 5-7% per ogni diminuzione di 1°C della TC interna), la diminuzione della produzione di radicali liberi e l'attenuazione della cascata infiammatoria che seguono la riperfusione, la limitazione dei processi intracellulari che innescano l'apoptosi cellulare, la prevenzione e/o diminuzione dell'edema cerebrale che si verifica dopo una lesione anossica con conseguente riduzione della pressione intracranica, ed infine un effetto anticonvulsivante.

#### 1.4.2 Indicazioni e controindicazioni

Le indicazioni, sulla base delle raccomandazioni ILCOR per l'ipotermia terapeutica del 2015, includono:

- Coma persistente dopo ROSC post ACC extra-ospedaliero con ritmi di presentazione defibrillabili (FV e TV senza polso) – raccomandazione forte
- Coma persistente dopo ROSC post ACC extra-ospedaliero con ritmi di presentazione non defibrillabili (asistolia, PEA) – raccomandazione debole
- Coma persistente dopo ROSC post ACC intra-ospedaliero con qualsiasi ritmo di presentazione – raccomandazione debole

Altri parametri dei quali si deve tenere conto prima di iniziare il raffreddamento del paziente sono: inizio del soccorso (ALS) entro 15 minuti dall'ACC, tempo tra ACC e ROSC inferiore a 60 minuti, permanenza dello stato di coma al ROSC con punteggio nella Glasgow Coma Scale (GCS) inferiore a otto e pazienti in grado di mantenere una pressione arteriosa sistolica (PAS) superiore ad 80mmHg dopo almeno cinque minuti dal ROSC (con o senza vasopressori).

Secondo dati estrapolati da revisioni sistematiche riguardanti l'ipotermia terapeutica, non emergono molte vere controindicazioni, ma comunque possono essere presenti condizioni che espongono i pazienti ad un rischio maggiore di complicanze se trattati con questa procedura. Si può quindi affermare che le controindicazioni principali includono:

- ACC in paziente emorragico grave (questi pazienti sono candidati al trasferimento diretto in sala operatoria)
- ACC di durata inferiore a cinque minuti (è dimostrato che il cervello che non riceve ossigeno per un tempo inferiore a cinque minuti non ha conseguenze neurologiche negative irreversibili)
- ACC in paziente con patologia terminale o prognosi infausta (questi pazienti non ottengono comunque un miglioramento della qualità di vita)
- ACC in stato di coma pre-esistente
- Rianimazione prolungata per oltre 60 minuti (è difficile a questo punto ripristinare un ritmo spontaneo)
- Punteggio GCS > 8
- ACC in pazienti con gravi infezioni sistemiche
- ACC traumatico con sanguinamento attivo

Situazioni in cui è invece consigliabile valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio sono:

- ACC dovuto a trauma ma senza sanguinamento attivo o con emorragia dominata
- ACC in donne in gravidanza (l'ipotermia terapeutica potrebbe avere effetti avversi sul feto, ma maggiori studi devono essere condotti)

#### 1.4.3 Tecniche di raffreddamento e monitoraggio della TC centrale

Prima di iniziare il processo di raffreddamento il paziente deve essere emodinamicamente stabile e con un controllo sicuro delle vie aeree, inteso come ossigenazione e ventilazione ottimali. Dovrebbe comunque essere valutato lo stato clinico di base ed il monitoraggio emodinamico dovrebbe essere sempre in atto.

#### **Induzione**

L'induzione dell'ipotermia rappresenta il processo in cui si raggiunge una temperatura di 32-34°C grazie a diversi meccanismi di raffreddamento esterni o interni.

L'induzione dell'ipotermia può essere iniziata a livello extra-ospedaliero, quindi in ambulanza, oppure una volta che il paziente arriva in ospedale.

Inizialmente si pensava che il raffreddamento precoce da parte dei soccorritori addestrati, durante il tragitto verso l'ospedale, avrebbe portato a risultati migliori per quanto riguarda gli esiti neurologici, ma alcuni studi hanno dimostrato il contrario.

In particolare, un RCT pubblicato nel 2017 e svolto a Toronto (ICEPACS RCT), ha assegnato 585 pazienti, rianimati da un arresto cardiaco extra-ospedaliero, al raffreddamento pre-ospedaliero o al raffreddamento dopo il ricovero.

Il raggiungimento anticipato della temperatura target non è stato associato a migliori esiti alla dimissione dall'ospedale, ma ha aumentato il tasso di applicazione dell'ipotermia terapeutica intraospedaliera.

Inoltre, anche uno studio retrospettivo multicentrico, ha riscontrato che gli esiti neurologici erano addirittura migliori nei pazienti che avevano ricevuto l'induzione tra le 2-6 ore successive al ROSC, rispetto all'induzione entro le prime due ore.

Le attuali Linee Guida ILCOR suggeriscono, quindi, il raggiungimento della temperatura target entro sei ore dal ROSC.

Le strategie di raffreddamento possono essere suddivise in tre categorie principali (Omairi & Pandey, 2021):

1. Tecniche di raffreddamento convenzionali: infusioni saline fredde ed impacchi di ghiaccio.
2. Tecniche di raffreddamento superficiale: coperte e/o cuscini avvolti attorno al paziente che fanno circolare aria o fluidi freddi.
3. Sistemi di raffreddamento del nucleo: cateteri intravascolari posizionati in una vena centrale che permettono la circolazione di soluzione salina fredda. Altri sono i lavaggi peritoneali, dispositivi di circolazione extra-corporea, raffreddamento nasofaringeo ed evaporativo trans-nasale, che però ad oggi non sono ancora in uso diffuso.

Per quanto riguarda la tecnica di raffreddamento più efficace, sono state svolte due analisi retrospettive di due differenti studi (rispettivamente nel 2016 e nel 2019), il TTM trial (*studio Target Temperature Management*) e il TTH48 (*Time-differentiated therapeutic Hypothermia*), volte ad esplorare le prestazioni ed i risultati dei dispositivi di raffreddamento intravascolari rispetto a quelli di superficie.

Entrambi hanno concluso che le due metodiche di raffreddamento sono state ugualmente efficaci durante l'induzione, senza nessuna differenza sostanziale negli eventi avversi, nella mortalità o negli esiti neurologici. I dispositivi intravascolari, però, si sono dimostrati più precisi durante la fase di mantenimento rispetto ai dispositivi di superficie.

### **Mantenimento**

È la fase in cui si realizza il mantenimento della temperatura interna a  $33\pm 1^{\circ}\text{C}$  per 24 ore dall'inizio del raffreddamento.

Fase di induzione + fase di mantenimento = 24 ore
---

I presidi utilizzabili per il mantenimento dell'ipotermia sono gli stessi utilizzati per l'induzione, anche variamente combinati tra loro.

Le Linee Guida ILCOR del 2015 che raccomandano il mantenimento dell'ipotermia per 24 ore sono state confermate anche da un RCT, pubblicato nel 2017 e svolto in diversi Paesi europei. Questo studio ha arruolato 355 pazienti adulti e aveva come obiettivo quello di determinare se il mantenimento della temperatura target per 48 ore risultasse più efficace, per quanto riguarda gli esiti neurologici, rispetto alle 24 ore raccomandate. Lo studio non ha evidenziato differenze significative tra i due gruppi.

Ad oggi è in corso un altro studio randomizzato (*"Influence of Cooling Duration on Efficacy in Cardiac Arrest Patient – ICECAP trial"*) che ha come obiettivo quello di determinare se la durata dell'ipotermia è associata ad un incremento del tasso di esiti neurologici favorevoli, e quindi di identificare la durata ottimale dell'ipotermia terapeutica. Per ora 1800 pazienti sono stati randomizzati e suddivisi in diversi gruppi sperimentali con la durata, rispettivamente, di 6-12-18-24-30-36-42-48-60 e 72 ore. Si auspica quindi che i risultati di questo studio possano fare ancora più chiarezza su questo argomento.

## **Riscaldamento**

Durante questa fase la temperatura del nucleo viene gradualmente aumentata di circa 0,25-0,5°C ogni ora, fino al raggiungimento di una temperatura uguale o superiore a 36°C (Hashim & Shetty, 2018). Il riscaldamento può essere passivo oppure attivo, ovvero guidato da dispositivi intravascolari o di superficie muniti di sistemi di feedback. Inizia 24 ore dopo l'inizio dell'induzione e può durare fino a otto ore: è consigliabile non oltrepassare mai una temperatura di 37°C in quanto l'*ipertermia di rimbalzo* è associata ad esiti negativi. Una volta raggiunta la normotermia, gli sforzi per evitare l'ipertermia dovrebbero essere mantenuti attraverso mezzi farmacologici o non farmacologici.

L'applicazione dell'ipotermia terapeutica richiede, in tutte le fasi sopra-descritte, un monitoraggio affidabile e continuo della temperatura corporea interna (temperatura "core"). Le revisioni della letteratura in merito alla misurazione della temperatura corporea centrale concordano nell'affermare che:

- Il "gold standard" è rappresentato dalla misurazione tramite catetere inserito nell'arteria polmonare (catetere di Swan Ganz), in quanto misura la temperatura proprio nel torrente circolatorio
- Con un principio simile anche il PiCCO (Peripherally Introduced Continuous Cardiac Output Monitoring) di ultima generazione, che prevede la costituzione di una linea arteriosa femorale o brachiale, offre un dato preciso della temperatura.

Tra i siti di monitoraggio più comunemente utilizzati (vescica, retto, esofago, membrana timpanica) la rilevazione della temperatura vescicale è quella preferibile poiché, nonostante presenti uno sfasamento temporale tra la temperatura registrata e quella del nucleo (come d'altronde tutti gli altri siti), il suo impiego ed il suo inserimento sono relativamente semplici e comodi. Per quanto riguarda i siti periferici, essi sono più imprecisi e non dovrebbero essere utilizzati. È comunque consigliabile avvalersi di due tecniche di rilevazione (una invasiva e una non invasiva) per eseguire un confronto dei valori osservati. Spetta comunque al buon lavoro di equipe medico-infermieristica capire quale presidio risulti più adatto alla persona assistita; l'assistenza infermieristica, anche nel monitoraggio dei parametri vitali come la temperatura corporea, rimane sempre personalizzata.

#### 1.4.4 Complicanze

L'ipotermia terapeutica è associata a molteplici cambiamenti fisiologici, alcuni dei quali possono dare origine a complicanze durante il trattamento. Un monitoraggio frequente è essenziale per la diagnosi precoce e per la loro gestione. Le complicanze possono riguardare:

- L'apparato cardiovascolare: diminuzione della gittata cardiaca del 25%, aumento delle resistenze vascolari periferiche e bradicardia sinusale. Fortunatamente le aritmie gravi si verificano raramente alle temperature utilizzate nell'ipotermia terapeutica (il rischio aumenta quando  $TC \leq 30^{\circ}C$ ).
- La farmacocinetica e la farmacodinamica dei farmaci: studi clinici hanno scoperto che per molti farmaci comunemente utilizzati c'è stato un aumento della concentrazione nel siero, una diminuzione della velocità di eliminazione e un aumento della durata di azione; le dosi dovrebbero quindi essere abbassate, o comunque aggiustate, per prevenirne la tossicità.
- Il profilo elettrolitico plasmatico e la diuresi: la diminuzione della TC provoca un aumento della diuresi, il quale accentua la perdita di elettroliti, in particolare potassio ( $K^{+}$ ), magnesio ( $Mg^{2+}$ ) e calcio ( $Ca^{2+}$ ).
- La coagulazione: l'ipotermia si associa a tendenza emorragica, tuttavia il rischio emorragico reale è molto basso; in nessuno studio è stato infatti evidenziato un aumento del rischio di emorragia cerebrale associato ad ipotermia.
- Il sistema immunitario: inibizione delle varie risposte infiammatorie con possibile rischio di complicanze infettive. Revisioni della letteratura non hanno riportato un aumento nella prevalenza delle infezioni, tranne per il rischio di polmonite, sepsi e shock settico.
- Il brivido: il brivido è una risposta termoregolatoria all'ipotermia. Attraverso la contrazione ed il rilassamento ritmico del muscolo scheletrico viene infatti prodotto calore; questo però aumenta il consumo di ossigeno (determinando un'asincronia ventilatore/paziente), di dispendio energetico e del tempo di induzione, contrastando molti degli effetti benefici dell'ipotermia terapeutica.

#### 1.4.5 Monitoraggio infermieristico e del team multiprofessionale

Durante il trattamento con l'ipotermia terapeutica, il paziente deve essere costantemente sorvegliato, non solo per l'insorgenza di possibili complicanze, ma perché è comunque un paziente critico che, al di là del trattamento, necessita di una gestione e di controlli intensivi e specializzati. Questa attività di osservazione costante viene eseguita non solo dal personale infermieristico, ma rappresenta un lavoro multi-professionale nel quale intervengono diverse figure sanitarie come infermieri, medici di emergenza, cardiologi, neurologi.

Le considerazioni essenziali nella gestione di un paziente sottoposto ad ipotermia terapeutica sono qui sotto riportate.

#### **Controllo del brivido**

Il brivido è comune soprattutto durante le fasi di induzione e riscaldamento. La Bedside Shivering Assessment Scale (BSAS) *Fig. 1.2* è un sistema di classificazione che permette di quantificare ripetutamente i brividi, utilizzando una scala a quattro punti che può essere facilmente eseguita al letto del paziente e impiegata come guida per la terapia. Gli interventi non farmacologici dovrebbero essere usati come trattamento primario e comprendono un "contro-riscaldamento" con coperte a circolazione di aria e il riscaldamento di mani e viso. I farmaci che possono sopprimere il brivido lavorano attraverso diversi meccanismi che coinvolgono vari tipi di recettori abbassando la soglia del brivido, causando dilatazione periferica e/o il blocco neuromuscolare. I farmaci più comunemente utilizzati sono gli oppioidi, le benzodiazepine a breve durata d'azione e i paralizzanti. È importante sottolineare che non esiste un approccio ideale valido per tutti i pazienti, poiché la soglia e la gravità del brivido, la variazione della farmacodinamica e della farmacocinetica, nonché la risposta alle diverse terapie, varia a seconda della differenza di età, del sesso, della superficie corporea e delle lesioni neurologiche alla base.

Table 1 Bedside Shivering Assessment Scale		
Score	Type of Shivering	Location
0	None	No shivering is detected on masseter, neck, or chest muscles
1	Mild	Shivering localized to neck and thorax only
2	Moderate	Shivering involves gross movement of upper extremities (in addition to the neck and thorax)
3	Severe	Shivering involves gross movement of trunk and upper and lower extremities

*Fig. 1.2, scala BSAS*

### **Ossigenazione e ventilazione meccanica**

L'ottimizzazione dell'ossigenazione e della ventilazione è associata a migliori risultati. La saturazione dell'ossigeno dovrebbe essere aumentata al di sopra del 94% e la PaCO<sub>2</sub> dovrebbe essere mantenuta tra 35 e 45 mmHg (normocapnia). È importante prestare attenzione all'iperossimemia, in quanto studi hanno dimostrato la sua correlazione con un aumento della mortalità rispetto alla normossia e all'ipossia; la FiO<sub>2</sub> dovrebbe essere quindi impostata al minimo necessario per mantenere una saturazione superiore al 94%.

### **Analgesia e sedazione**

Il paziente dovrebbe avere un'adeguata analgesia e sedazione durante tutte le fasi dell'ipotermia terapeutica. Come precedentemente descritto, l'ipotermia provoca un'alterazione delle proprietà farmacocinetiche di questi farmaci, per cui occorre prestare attenzione alle dosi, che talvolta devono essere inferiori al solito, per riduzione della clearance. I farmaci solitamente utilizzati sono Midazolam e Vecuronio.

### **Valutazione dell'attività comiziale**

Un'attività epilettiforme e/o mioclono si manifestano in circa il 10-40% dei pazienti che rimangono comatosi dopo ROSC, determinando un aumento della richiesta di ossigeno cerebrale. La presenza di attività convulsiva, per ovvie ragioni, non può essere clinicamente evidente: è consigliabile quindi un monitoraggio elettroencefalografico. L'ipotermia stessa ha un effetto antiepilettico ma, qual ora non fosse possibile il monitoraggio tramite EEG, si consiglia di sedare il paziente con farmaci ad azione antiepilettica.



## **Nutrizione**

La peristalsi, nella maggior parte dei pazienti sottoposti al trattamento di ipotermia terapeutica, è significativamente ridotta. L'apporto enterale, anche per le ridotte esigenze metaboliche, deve essere mantenuto a piccoli volumi con il solo obiettivo di preservare il trofismo della mucosa intestinale. La nutrizione parenterale totale è sconsigliata per il possibile aumento del rischio infettivo.

## **Pressione arteriosa e anomalie elettrolitiche**

L'ipotensione è associata ad una riduzione del flusso sanguigno cerebrale, per cui è essenziale un adeguato controllo della pressione arteriosa durante l'ipotermia terapeutica, talvolta utilizzando vasopressori. L'obiettivo è quello di mantenere una pressione arteriosa sistolica superiore a 80 mmHg e una pressione arteriosa media superiore a 65 mmHg.

Per quanto riguarda le anomalie elettrolitiche, un'attenzione particolare deve essere rivolta al potassio, che dovrebbe essere reintegrato durante le fasi di induzione e mantenimento e poi interrotto durante la fase di riscaldamento.

Questo avviene perché nelle prime due fasi il potassio tende a diminuire, causando quindi ipopotassiemia, a causa delle perdite renali e dello shift intracellulare, ma tutto ciò può essere accentuato anche dalla concomitante infusione di insulina (a favore del controllo glicemico). Viceversa, durante l'ultima fase di riscaldamento, il potassio che si era precedentemente spostato all'interno della cellula tenderà a riversarsi nuovamente nel torrente extra-circolatorio, con possibile iperpotassiemia.

## 2. MATERIALI E METODI

La ricerca del materiale per la stesura di questo lavoro è stata eseguita nel periodo tra settembre 2020 e gennaio 2021. Per prima cosa sono state ricercate le linee guida, nonché le definizioni dei principali argomenti di questo lavoro, consultando i siti dell'American Heart Association (AHA), dell'International Liaison Committee of Resuscitation (ILCOR), dell'European Resuscitation Council (ERC) e dell'Italian Resuscitation Council (IRC).

La ricerca della letteratura è stata effettuata nel database di Pubmed con le parole chiave *Therapeutic Hypothermia OR Targeted Temperature Management AND Cardiac Arrest*, e si è basata sul sistema PICOM:

P (patient, paziente)	Pazienti rimasti incoscienti dopo arresto cardiaco	Unconscious patient after cardiac arrest
I (intervention, intervento)	Ipotermia terapeutica lieve (raffreddamento del paziente a 32-34° per 12-24 ore con sistemi interni o esterni)	Mild therapeutic hypothermia
C (comparison)	Trattamento standard (pazienti trattati con normotermia)	Normothermia
O (outcome, esiti)	Esiti neurologici e sopravvivenza	Neurological outcome and survival
M (method, metodo)	Studi randomizzati controllati (RCT), revisioni sistematiche e studi clinici	Randomized control trial, systematic review, clinical trial

I criteri di selezione degli articoli sono stati i seguenti: articoli pubblicati negli ultimi 10 anni, relativi al genere umano (con età superiore ai 19 anni) e non agli animali, “free full text”, studi clinici, studi randomizzati controllati e revisioni sistematiche.

Il totale degli articoli disponibili risultava pari a 57, dei quali ne sono stati presi in considerazione 13 dopo la lettura dell'abstract.

Sono stati inoltre utilizzati due studi randomizzati controllati pubblicati in un periodo di tempo superiore agli ultimi dieci anni, precisamente nel 2002.

Le ricerche successive prevedevano le seguenti parole chiave:

- *Targeted temperature management OR therapeutic hypothermia*, per un totale di 49 articoli, di cui ne sono stati selezionati 6
- *Targeted temperature management AND brain injury*, per un totale di 30 articoli, di cui ne sono stati selezionati 3
- È stata effettuata anche la ricerca attraverso le parole chiave *Targeted Temperature Management OR therapeutic hypothermia AND nurse*, con la comparsa di 4 articoli ma dei quali nessuno è stato preso in considerazione poiché non pertinenti.

### 3. RISULTATI

Sono stati trovati tre studi randomizzati controllati (per un totale di 1.291 pazienti) volti ad analizzare l'efficacia dell'ipotermia terapeutica: due di questi sono stati eseguiti confrontando l'ipotermia lieve-moderata (32-34°C) con la normotermia (37-37,5°), mentre uno ha confrontato due temperature target, rispettivamente 33° e 36°C.

Data la scarsa presenza di studi randomizzati controllati accessibili e riguardanti questo preciso argomento, sono stati inclusi anche due sotto-studi di RCT e un'analisi secondaria di uno studio multicentrico, tutti con l'obiettivo di verificare i benefici, e quindi gli esiti funzionali e la sopravvivenza, dell'ipotermia terapeutica. È stato trovato anche uno studio randomizzato non controllato volto a confrontare tre temperature target (32,33 e 34°C). In tabella vengono riportati i dati principali di tutti gli studi presi in esame (Tab. 3.1).

Ora verranno analizzati brevemente, ma più nello specifico, gli studi presenti in tabella. Per quanto riguarda i primi due studi, risalenti al 2002, i pazienti arruolati sono stati suddivisi in modo casuale in due gruppi, uno che prevedeva il trattamento con l'ipotermia (temperatura corporea interna ridotta a 32-34° e mantenuta per 12-24 ore) e l'altro con la normotermia (temperatura corporea interna pari a 37°C).

Nel primo studio sono stati arruolati 77 pazienti, 43 sottoposti ad ipotermia e 34 a normotermia. Dei 43 pazienti appartenenti al gruppo di trattamento, 21 hanno riscontrato una disabilità neurologica lieve o assente e 22 sono deceduti. Dei 34 pazienti del gruppo di controllo, 9 sono sopravvissuti con esiti neurologici assenti o lievi, uno con disabilità severa, uno rimasto incosciente e 23 deceduti.

Nel secondo studio sono stati arruolati 275 pazienti, 137 assegnati in modo casuale al gruppo ipotermia e 138 al gruppo normotermia. Un totale di 75 dei 136 pazienti (55%) del primo gruppo ha avuto un esito neurologico favorevole, rispetto ai 54 dei 137 (39%) del secondo gruppo.

Lo studio di coorte eseguito sulla base dello studio "Circulation Improving Resuscitation Care" (CIRC), ha indagato gli esiti dell'ipotermia sulla sopravvivenza. I pazienti arruolati per lo studio originale CIRC sono stati 840. Di questi, 263 sono stati sottoposti a raffreddamento extra ed intra-ospedaliero, 230 sono stati trattati solo all'interno della struttura ospedaliera e 357 non sono stati raffreddati.

Il gruppo di pazienti raffreddati prima e durante il ricovero ha visto un tasso di sopravvivenza pari al 37% (98 pazienti), il gruppo di pazienti raffreddati in ospedale solo il 35% (80 pazienti) e quelli non raffreddati il 19% (68 pazienti).

Si è notato come l'inizio del raffreddamento a livello pre-ospedaliero, in questo caso, abbia incrementato l'utilizzo della procedura anche a livello intra-ospedaliero.

Nello studio di coorte eseguito sulla base di un RCT volto ad indagare il controllo del glucosio dopo un arresto cardiaco extra-ospedaliero da FV, trattato con ipotermia, vengono indagati i risultati funzionali neurologici e cognitivi nonché la qualità di vita correlata. Dei 90 pazienti inclusi nello studio originale, 57 erano vivi a 6 mesi. Di questi, 52 (91%) erano funzionalmente indipendenti e 54 (95%) vivevano nella loro casa precedente. I deficit neurologici focali erano scarsi.

Le prestazioni cognitive intatte sono state osservate in 20 pazienti (49%), deficit da lievi a moderati in 14 pazienti (34%) e deficit cognitivi gravi in 7 pazienti (17%) dei 41 valutati da un neuropsicologo.

Nell'analisi secondaria di uno studio clinico multicentrico volto ad indagare i soggetti adulti ricoverati dopo AC extra-ospedaliero con impulsi sostenuti per un tempo maggiore di 60 minuti, è stata misurata l'associazione tra cateterismo coronarico precoce e ipotermia indotta con sopravvivenza alla dimissione dall'ospedale con un esito neurologico favorevole.

Di 16.875 soggetti con AC extra-ospedaliero, l'ipotermia indotta è stata fornita a 1.566 pazienti con ritmo iniziale defibrillabile e non. La percentuale di pazienti trattati con ipotermia variava tra gli ospedali, ed era associata al numero di soggetti trattati annualmente da ciascun ospedale. Tra tutti i soggetti trattati con ipotermia, la sopravvivenza (40,7%) e il recupero favorevole (30,4%) erano più alti rispetto ai soggetti non trattati.

Lo studio TTM (Target Temperature Management), è invece un RCT volto a confrontare gli effetti di due temperature target (rispettivamente 33 e 36°C) sulla funzione cognitiva a lungo termine e sulla qualità di vita dopo arresto cardiaco.

Sono stati arruolati 939 pazienti adulti rimasti incoscienti dopo arresto cardiaco di presunta origine cardiaca. Di questi, 474 sono stati assegnati alla temperatura di 36°C e 473 alla temperatura di 33°C. I pazienti eleggibili hanno avuto più di 20 minuti di ROSC consecutivi, mentre sono stati esclusi i pazienti in cui c'è stato un intervallo superiore a 240 minuti tra il ritorno alla circolazione spontanea e il controllo.

I pazienti di entrambi i gruppi sono stati sedati per 36 ore e dopo 26 ore la temperatura è stata gradualmente riportata a 37°C.

Alla fine dello studio il 50% dei pazienti nel “gruppo 33°C” (235 su 473) sono deceduti, comparati con il 48% (225 su 446) dei pazienti del “gruppo 36°C”.

Per quanto riguarda gli esiti neurologici, il risultato è stato valutato da quattro prospettive: misure riferite dal medico, misure di performance, misure riferite dall'osservatore e misure di risultato riferite dal paziente.

Le misure riferite dal medico sono state ottenute tramite la scala CPC (Cerebral Performance Category) *Fig. 3.2* e mRS (scala Rankin modificata) *Fig. 3.1*. Le misure di performance erano il MMSE (Mini Mental State Examination) per le funzioni cognitive e la ALFI (Adult Lifestyle and Function Interview) per i pazienti valutati al telefono. La misura della funzione cognitiva riferita dall'osservatore era l'IQCODE (Informant Questionnaire of Cognitive Decline in the Elderly). I pazienti hanno riferito il loro livello di funzione quotidiana e di recupero mentale attraverso “Two Simple Question” (due semplici domande).

Per tutti i pazienti, compresi i non sopravvissuti ai quali è stato dato il punteggio minimo nelle scale di valutazione, rispettivamente nel “gruppo 33°C” e nel “gruppo 36°C”, i punteggi medi delle varie scale sono stati: per la MMSE 14 e 17, per l'IQCODE 115 e 115, per le “Two Simple Question” non è stata trovata alcuna differenza di percentuale di pazienti con maggior bisogno di aiuto nelle attività di vita quotidiana (18,8% e 17,5%).

Infine troviamo lo studio FROST-I, uno studio randomizzato con l'obiettivo di confrontare gli effetti di diversi livelli di TTM, in particolare 32-33-34°C, in pazienti rimasti incoscienti dopo arresto cardiaco extra-ospedaliero.

Lo studio si è svolto in 16 centri ospedalieri della Germania e della Spagna. Tutti i sopravvissuti incoscienti ad arresto cardiaco extra-ospedaliero ricoverati negli ospedali aderenti sono stati vagliati per l'ammissibilità, per un totale di 567.

Tenendo conto dei criteri di inclusione (età compresa tra 18-80 anni, ritmo defibrillabile, intervallo inferiore a 60 minuti tra il collasso e la ripresa della circolazione spontanea) solo 150 pazienti sono stati arruolati e randomizzati tramite un software in modalità 1:1:1; 52 assegnati alla temperatura di 32°C, 49 a 33°C e 49 a 34°C. Non vi erano differenze significative tra i tre gruppi per quanto riguarda la demografia o la storia medica.

A 90 giorni erano disponibili le informazioni sullo stato neurologico di 49,44 e 43 pazienti assegnati rispettivamente alle temperature di 32,33 e 34°C.

La valutazione è stata eseguita in cieco da parte del medico responsabile e si è basata sulla scala Rankin modificata (mRS). Il numero di pazienti con un mRS < 3 a 90 giorni è stato di 31/49, 30/44 e 28/43 nei pazienti assegnati rispettivamente a 32,33 e 34°C.

Per quanto riguarda la sicurezza, su un totale di 150 pazienti almeno 119 (79,3%) hanno sperimentato un evento. Ci sono state significativamente meno infezioni nel gruppo assegnato a 32°C ma, al contrario, vi è stata una tendenza maggiore verso lo sviluppo di aritmie (in particolare bradicardia).

#### SCALA MRS (Modified Rankin Scale)

<b>0</b>	Nessun sintomo
<b>1</b>	Nessuna disabilità significativa malgrado i sintomi: è in grado di svolgere tutte le attività e i compiti abituali
<b>2</b>	Disabilità lieve: non riesce più di svolgere tutte le attività precedenti, ma è autonomo/a nel camminare e nelle attività della vita quotidiana
<b>3</b>	Disabilità moderata: richiede qualche aiuto nelle attività della vita quotidiana, ma cammina senza assistenza
<b>4</b>	Disabilità moderatamente grave: non è più in grado di camminare senza aiuto né di badare ai propri bisogni corporali
<b>5</b>	Disabilità grave: costretto/a a letto, incontinente e bisognoso/a di assistenza infermieristica e di attenzione costante
	<b>TOTALE</b>

Fig. 3.1

Cerebral performance category
<b>CPC1:</b> cosciente con disabilità neurologica assente o lieve, può lavorare
<b>CPC2:</b> cosciente con disabilità neurologica moderata, può lavorare in ambiente protetto, indipendente
<b>CPC3:</b> cosciente con disabilità neurologica severa, dipendente
<b>CPC4:</b> coma o stato vegetativo
<b>CPC5:</b> morte

Fig. 3.2

TITOLO DELLO STUDIO	OBIETTIVI	ESITI
<i>Treatment of Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest with Induced Hypothermia (2002)</i>	Confrontare gli effetti dell'ipotermia terapeutica e della normotermia in pazienti rimasti incoscienti dopo arresto cardiaco	I pazienti trattati con l'ipotermia terapeutica hanno avuto esiti neurologici migliori rispetto ai pazienti trattati con la normotermia
<i>Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurological Outcome after Cardiac Arrest (2002)</i>	Confronto tra ipotermia terapeutica lieve e normotermia per: - Risultati neurologici a 6 mesi - Mortalità a 6 mesi	- Esito neurologico favorevole a 6 mesi maggiore nel gruppo di pazienti trattati con ipotermia terapeutica - Nessuna differenza significativa in termini di mortalità
<i>Targeted Temperature Management at 33°C versus 36° after Cardiac Arrest (2013)</i>	Comparare due temperature target (33 e 36°C) in termini di: - Mortalità alla dimissione - Funzione cognitiva a lungo termine	Nessuna differenza significativa tra le due temperature target
<i>Functional outcome, cognition and quality of life after OHCA and therapeutic hypothermia: data from a RCT (2015)</i>	Studiare i risultati funzionali neurologici e la qualità di vita a 6 mesi in pazienti trattati con l'ipotermia terapeutica	Esiti funzionali e cognitivi a sei mesi ottimali nei pazienti trattati con ipotermia terapeutica
<i>Early Coronary Angiography and Induced Hypothermia are Associated with Survival and Functional Recovery after OHCA (2015)</i>	Indagare l'associazione tra cateterismo coronarico precoce ed ipotermia terapeutica con: - Sopravvivenza alla dimissione dall'ospedale - Dimissione con stato neurologico favorevole	L'intervento coronarico precoce e l'ipotermia indotta sono associati ad un esito favorevole in termini di sopravvivenza e dal punto di vista neurologico
<i>Observed survival benefit of mild therapeutic hypothermia reanalysing the CIRC trial (2017)</i>	Indagare l'effetto dell'ipotermia terapeutica sulla sopravvivenza	Migliore sopravvivenza dopo arresto cardiaco nei pazienti trattati con ipotermia terapeutica
<i>A Multicentre Randomized pilot Trial on the Effectiveness of Different Levels of Cooling in Comatose Survivors of OHCA (2018)</i>	Esplorare diversi livelli di temperatura target (31,33,34° C) ed il loro impatto sugli esiti neurologici	Non si sono osservate differenze tra i diversi gruppi per quanto riguarda gli esiti neurologici

Tab. 3.1



#### 4. DISCUSSIONE

In questo sotto-capitolo vengono analizzati i risultati ottenuti tramite la ricerca effettuata nelle banche dati, avente l'obiettivo di verificare l'efficacia dell'ipotermia terapeutica.

Per quanto riguarda il primo studio riportato in questo lavoro (*Treatment of Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest with Induced Hypothermia – 2002*), i risultati ottenuti suggeriscono che l'ipotermia terapeutica moderata, per una durata di 12 ore, non è associata ad eventi avversi significativamente rilevanti: nonostante abbia ridotto la frequenza cardiaca e aumentato le resistenze vascolari sistemiche, non ha causato aritmie cardiache clinicamente significative.

I livelli di creatin chinasi erano simili in entrambi i gruppi dello studio, suggerendo che l'ipotermia non aumenta l'entità del danno miocardico dei pazienti sottoposti al trattamento. Inoltre, sebbene non testata specificamente la funzione immunitaria, non sono state osservate infezioni clinicamente significative in nessuno dei due gruppi.

Per quanto riguarda l'esito primario, ovvero la sopravvivenza alla dimissione ospedaliera con funzione neurologica sufficientemente buona da essere dimessi al proprio domicilio o in una struttura di riabilitazione, i risultati suggeriscono che l'ipotermia indotta migliora gli esiti neurologici nei pazienti dopo arresto cardiaco extra-ospedaliero, tenendo conto del fatto che l'assegnazione del trattamento non è stata eseguita in cieco e quindi c'è la possibilità che alcuni aspetti dell'assistenza differissero tra i due gruppi.

Il secondo studio (*Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurological Outcome after Cardiac Arrest – 2002*) aveva come obiettivo primario quello di valutare gli esiti neurologici a sei mesi, mentre l'obiettivo secondario erano la mortalità a sei mesi e l'incidenza di complicazioni durante i primi sette giorni.

I risultati dimostrano che, tra i pazienti in cui il ROSC è stato ripristinato dopo AC dovuto a FV, il raffreddamento sistemico ad una temperatura rilevata in vescica compresa tra 32 e 34°C per 24 ore, ha aumentato la possibilità di sopravvivenza nonché di esito neurologico favorevole (inteso come punteggio CPC pari a 1-2) rispetto al supporto vitale normotermico.

La mortalità a sei mesi non ha differito significativamente in base al trattamento assegnato.

Per quanto riguarda le complicanze nei primi sette giorni, la proporzione di pazienti con qualsiasi infezione non differisce significativamente tra i due gruppi. Si è notato, però, che la sepsi aveva più probabilità di manifestarsi nel gruppo di pazienti trattati con ipotermia, seppur questa differenza non è significativamente rilevante.

Il terzo studio (*Targeted Temperature Management at 33°C versus 36° after Cardiac Arrest – 2013*) aveva l'obiettivo di comparare due regimi di temperatura target sulla funzione cognitiva a lungo termine e sulla qualità di vita dopo AC.

Utilizzando un follow up strutturato a lungo termine delle misure di performance, riferite dall'osservatore e dal paziente, non sono state trovate differenze tra i pazienti che hanno ricevuto il trattamento a 33 o 36°C. La qualità di vita era buona e simile in entrambi i gruppi, così come la funzione cognitiva. Tuttavia, anche se la sopravvivenza ed il risultato neurologico primario potrebbero aver raggiunto lo stato stazionario a sei mesi, la capacità cognitiva, la qualità della vita e la capacità di tornare al lavoro potrebbero cambiare dopo un periodo di osservazione più lungo.

Il quarto studio (*Functional outcome, cognition and quality of life after OHCA and therapeutic hypothermia: data from a RCT – 2015*) aveva come obiettivo quello di studiare i risultati funzionali neurologici e cognitivi e la qualità di vita correlata alla salute in una coorte di pazienti inclusi in un RCT sul controllo del glucosio dopo AC extra-ospedaliero da FV trattato con ipotermia terapeutica. L'esito funzionale sei mesi dopo l'AC trattato con ipotermia era buono nella maggior parte dei sopravvissuti (88%) e la metà di loro era cognitivamente intatta. Inoltre, a sei mesi, la qualità di vita di questi pazienti era paragonabile a quella della popolazione generale per età e sesso.

Il quinto studio (*Early Coronary Angiography and Induced Hypothermia are Associated with Survival and Functional Recovery after OHCA – 2015*) conferma che l'utilizzo dell'ipotermia indotta (intesa in questo caso come qualsiasi intervento attivo per abbassare la TC) è associata a sopravvivenza ed esiti funzionali favorevoli dopo AC extra-ospedaliero.

Il sesto studio (*Observed survival benefit of mild therapeutic hypothermia reanalysing the CIRC trial – 2017*) ha mostrato che i pazienti raffreddati a  $33 \pm 1^{\circ}\text{C}$  per 24 ore hanno avuto un miglioramento della sopravvivenza quando l'ipotermia terapeutica è stata iniziata a livello extra-ospedaliero e poi continuata in ospedale, rispetto ai pazienti per i quali non è stata utilizzata nessuna tecnica di raffreddamento. Anche per i soggetti raffreddati solo a livello intra-ospedaliero gli esiti erano migliori rispetto ai soggetti non trattati.

I risultati ottenuti dal settimo ed ultimo studio (*A Multicentre randomized pilot trial on the effectiveness of different levels of cooling in comatose survivors of OHCA – 2018*) non permettono di stabilire un livello ottimale di temperatura target da applicare ai sopravvissuti rimasti comatosi dopo AC extra-ospedaliero con ritmi defibrillabili.

Non sono state osservate differenze o tendenze tra i gruppi di studio; tuttavia non si può concludere che tutti e tre i livelli siano ugualmente efficaci in quanto un numero significativo di pazienti assegnati alla TC di  $32^{\circ}\text{C}$  non ha ricevuto la terapia con il DAE da parte dei testimoni. Inoltre, la maggior mortalità non neurologica in questo stesso gruppo può non essere attribuibile ad un effetto emodinamico avverso (poiché la PA e la mortalità durante il trattamento non erano diverse tra i gruppi di studio), ma può riflettere un peggior profilo di rischio alla base. Non sono state trovate differenze neanche per quanto riguarda l'incidenza delle infezioni. Si può quindi affermare che la gestione dei pazienti con ipotermia terapeutica alle temperature studiate ( $32,33,34^{\circ}\text{C}$ ) sia un modo sicuro ed efficace.

## 5. CONCLUSIONI

Un periodo di ipertermia ( $\geq 37,6^{\circ}\text{C}$ ) è comune nelle prime 48 ore dopo l'ACC. Anche se ancora non è dimostrato da un adeguato livello di evidenze scientifiche che una temperatura elevata influenzi negativamente l'esito neurologico, è comunque ragionevole pensare di trattarla con antipiretici e tecniche di raffreddamento attivo.

Prove di qualità moderata suggeriscono che i metodi di raffreddamento convenzionali per indurre una lieve ipotermia terapeutica migliorano l'esito neurologico dopo un AC, in particolare se confrontati con nessuna gestione della temperatura. Le prove disponibili derivano da diversi studi in cui la TC target era di  $\pm 33^{\circ}\text{C}$ . Questi risultati riguardano i pazienti sopravvissuti ad arresto cardiaco extra-ospedaliero e con ritmi iniziali defibrillabili, in quanto non vi sono prove e studi sufficienti per quanto riguarda l'AC intra-ospedaliero e con ritmi iniziali non defibrillabili. Se l'ipotermia terapeutica risulta efficace nel miglioramento degli esiti neurologici, appare meno certo il suo impatto sulla sopravvivenza.

Inoltre, attualmente non è ben chiara quale sia la temperatura target da raggiungere e mantenere. Se inizialmente si parlava di "*ipotermia terapeutica*" ( $32-34^{\circ}\text{C}$ ), ad oggi il termine "*mantenimento di una temperatura target (TTM)*" ( $32-36^{\circ}\text{C}$ ) è preferibile e maggiormente utilizzato, ed infatti è possibile ritrovarlo all'interno delle più recenti Linee Guida (2020). Questo è dovuto al fatto che i risultati ottenuti da due studi randomizzati hanno rilevato effetti simili a temperature target diverse, sottolineando da una parte l'efficacia di una rigorosa TTM, ma dall'altra creando dubbi riguardo quale TC sia la più efficace. È però importante sottolineare che, indipendentemente dalla temperatura target scelta, questa è sempre ottenuta e/o mantenuta attraverso tecniche di raffreddamento attivo. È quindi possibile affermare che, nonostante i risultati controversi riguardo la TC target ottimale, alla fine di questa analisi appare chiaro che non solo una rigorosa TTM è fondamentale nel contrastare l'ipertermia, ma è altresì efficace nel miglioramento degli esiti neurologici e nella prevenzione delle lesioni causate dalla sindrome post-arresto cardiaco, rivelandosi comunque sicura a tutte le temperature esaminate.

Come anticipato nell'introduzione di questo lavoro, purtroppo ad oggi l'ipotermia terapeutica, o TTM, è ancora poco utilizzata all'interno dei centri ospedalieri; nonostante ciò, visti i recenti studi che ne confermano l'utilità e l'efficacia, nessuna motivazione dovrebbe rappresentare un ostacolo all'utilizzo di questa strategia terapeutica.

Sarebbe pertanto opportuno mantenere il personale sanitario costantemente aggiornato e preparato per poter far fronte a nuove terapie che possono, come in questo caso, giovare al recupero funzionale del paziente.

In conclusione, possiamo affermare che esiste un rischio sostanziale di lesioni neurologiche nei sopravvissuti ad arresto cardiaco che rimangono in stato comatoso. L'ipotermia terapeutica, o meglio TTM, è un trattamento efficace e sicuro che può diminuire il rischio di disabilità neurologica, idealmente fornito come parte di una gestione post-rianimazione completa e mirata da parte di un team multidisciplinare, la cui importanza è stata nuovamente riconfermata all'interno delle Linee Guida IRC 2020-2025. Purtroppo ci sono ancora molte questioni in sospeso, soprattutto per quanto riguarda la temperatura target ottimale e il periodo di tempo per il quale questa dovrebbe essere mantenuta. Uno studio è ad oggi in corso, e si auspica che verranno eseguite ulteriori ricerche per colmare queste lacune.

## BIBLIOGRAFIA

1. Arrich, J., and european resuscitation council hypothermia after cardiac arrest registry study group. (2007). Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Critical care medicine*, 35, 1041-1047.
2. Arrich, J., Holzer, M., Havel, C., Mullner, M., Herkner, H., and Cochrane emergency and critical care group. (2016). Hypothermia for neuroprotection in adult after cardiopulmonary resuscitation. Cochrane Database of systematic reviews. Disponibile in:  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004128.pub4/full> [5 novembre 2020].
3. Baker, E., & Lee, G. (2016). The science of reperfusion injury post cardiac-arrest: implication for emergency nurses. *International emergency nursing*, 24, 66-70.
4. Callaway, C.W., Schmicker, R.H., Brown, S.p., Albrich, J.M., Andrusiek, D.L., Aufderheide T.P. et al. And the ROC investigators. (2014). Early coronary angiography and induced hypothermia are associated with survival and functional recovery after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*, 85(5), 657-663. Disponibile in: [https://www.resuscitationjournal.com/article/S0300-9572\(14\)00008-2/fulltext](https://www.resuscitationjournal.com/article/S0300-9572(14)00008-2/fulltext) [5 novembre 2020].
5. Chiaranda, M. (2017). *Urgenze ed emergenze* (4° ed.), 181-186.
6. Corso, M., Cavallin, D., & Zampieron, A. (2011). Gestione infermieristica dell'ipotermia terapeutica dopo arresto cardiaco: revisione della letteratura. *Scenario: il nursing della sopravvivenza*, 28, 19-26.
7. Dankiewicz, J., Nielsen, N., Linder, A., Kuiper, M., Wise, M.P., Cronberg, T. et al. (2016). Infectious complications after out-of-hospital cardiac arrest: a comparison between two target temperatures. *Resuscitation*, 113, 70-76.
8. De Fazio, C., Skrifvars, M.B., Soreide, E., Creteur, J., Grejs, A.M., Laitio, T., Nee, J., Kirkegaard, H., & Taccone, F.S. (2019). Intravascular versus surface cooling for targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest: an analysis of the TTH48 trial. *Critical care*, 23. Disponibile in:  
<https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-019-2335-7> [22 febbraio 2019].

9. Delhaye, C., Mahumoudi, M., & Waksman, R. (2012). Hypothermia therapy: neurological and cardiac benefits. *Journal of the american college of cardiology*, 59, 197-210.
10. Dell'Anna, A.M., Scolletta, S., Nobile, L., & Taccone, F.S. (2014). How to target temperature after cardiac arrest: insight form a randomized clinical trial. *Journal club comment*.
11. Donnino, M.W., Andersen, L.W., Berg, K.M., Callaway, C.W., Soar, J., & the ILCOR ALS task force. (2016). Temperature management after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the international liaison committee on resuscitation and the american heart association emergency cardiovascular care committee and the council on cardiopulmonary, critical care, perioperative and resuscitation. *Resuscitation*, 98, 97-104. Disponibile in: [https://www.resuscitationjournal.com/article/S0300-9572\(15\)00817-5/fulltext](https://www.resuscitationjournal.com/article/S0300-9572(15)00817-5/fulltext) [20 settembre 2020].
12. Fukuda, T. (2016). Target temperature management for adult out-of-hospital cardiac arrest: current concepts and clinical applications. *Journal of intensive care*, article 30. Disponibile in: <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-016-0139-2> [20 settembre 2020].
13. Gasparetto, N., Scarpa, D., Rossi, S., Persona, P., Martano, L., Bianchin, A., Castioni, C., Ori, C., Illiceto, S., & Cacciavillani, L. (2013). Therapeutic hypothermia in Italian Intensive Care Units after 2010 resuscitation guidelines: Still a lot to do. *Resuscitation*, Volume 83, Issue 3, 376-380.
14. Girotra, S., Chan, P.s., & Bradley, S.M. (2015). Post-resuscitation care following out-of-hospital and in-hospital cardiac arrest. *Heart*, Volume 101, Issue 24. Disponibile in: <https://heart.bmj.com/content/101/24/1943> [20 settembre 2020].
15. Glover, G.W., Thomas, R.M., Vamvakas, G., Al Subaie, N., Cranshaw, J., Walden, A. et al. (2016). Intravascular versus surface cooling for targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest: an analysis of the TTM trial data. *Critical Care*, 381. Disponibile in: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1552-6> [5 novembre 2020].

16. Hashim, T., & Shetty, R. (2018). Targeted temperature management; Review of literature and guidelines; A cardiologist's perspective. *Current cardiology reviews*, 14(2), 97-101.
17. Holzer, M., Arrich, J., Havel, C., Warenits, A.M., & Herkner, H. (2016). Pre-hospital versus in-hospital initiation of cooling for survival and neuroprotection after out-of-hospital cardiac arrest. Cochrane database of systematic reviews. Disponibile in:  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010570.pub2/full>.
18. Holzer, M., Cerchiari, E., Roine, R., Sterz, F., Eisenburger, C., Havel, C. et al. (2002). Therapeutic hypothermia to improve the neurological outcome after cardiac arrest. *The new england journal of medicine*, 346, 549-556. Disponibile in:  
[https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa012689#:~:text=Our%20results%20show%20that%20among,neurologic%20outcome%20\(a%20cerebral%2Dperformance \[5 novembre 2020\]](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa012689#:~:text=Our%20results%20show%20that%20among,neurologic%20outcome%20(a%20cerebral%2Dperformance [5 novembre 2020]).
19. Jeppesen, J.B., Hassager, C., Wanscher, M., Soholm, H., Thomsen, J.H., Lippert, F.K., Moller, J.E., Kober, L., & Kjaergaard, J. (2013). Post-hypothermia fever is associated with increased mortality after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*, 84, 1734-1740.
20. Kang, Y. (2019). Management of post-cardiac arrest syndrome. *Acute and critical care*, 34(3), 173-178. Disponibile in:  
<https://www.accjournal.org/journal/view.php?doi=10.4266/acc.2019.00654> [31 agosto 2019].
21. Kirkegaard, H., Soreide, E., Haas, I., Pettila, V., Taccone, F.S., Arus, U. et al. (2017). Targeted temperature management for 48 vs 24 hours and neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*, 318(4), 341-350. Disponibile in:  
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2645105> [2017].
22. Lopez, E., Juarez, M., Armada, E., Sanchez-Salado, J., Sanchez, P.L., Loma-Osorio, P. et al. (2018). A multicentre randomized pilot trial on the effectiveness of different levels of cooling in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: the FROST-I trial. *Intensive care medicine*, 44, 1807-1815.



23. Meurer, W., Silbergleit, R., & Geocadin, R. (in press). Influence of cooling duration on efficacy in cardiac arrest patients: ICECAPS. Disponibile in: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04217551> [28 Gennaio 2021].
24. Nielsen, N., Wetterslev, J., Cronberg, T., Erlinge, D., et al., for the TTM trial investigators. (2013). Target temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. (2013). *The new england journal of medicine*, 369, 2197-2206. Disponibile in: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1310519?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1310519?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov) [5 novembre 2020].
25. Nolan, J.P., Neumar, R.W., Adrie, C., Aibiki, M., Berg, R.A., Bottiger, B.W. et al. (2008). Post cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication; a scientific statement from the international liaison committee on resuscitation; the american heart association emergency cardiovascular care committee; the council on cardiovascular surgery and anesthesia, the council on cardiopulmonary, perioperative, and critical care; the council on clinical cardiology; the council on stroke. *Resuscitation*, 79, 350-379.
26. Nurnberger, A., Herkner, H., Sterz, F., Olsen, J.A., Lozano Jr, M., Van Grunsven, P.M. et al. (2017). Observed survival benefit of mild therapeutic hypothermia reanalysing the circulation improving resuscitation care trial. *European journal of clinical investigation*, 47, 439446. Disponibile in: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/eci.12759> [13 novembre 2020].
27. Omairi, A.M., & Pandey, S. (2021). Targeted hypothermia temperature management. Disponibile in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556124/> [5 dicembre 2020].
28. Pellis, T., Ristagno, G., Semeraro, F., Grieco, N., Fabbri, A., Balzanelli, M., Berruto, E., Scapigliati, A., Sciretti, M., & Cerchiari, E. (2015). Implementazione del trattamento post-rianimazione da arresto cardiaco nell'adulto: opinione di un panel di esperti. *Giornale italiano di cardiologia*, 16, 442-455.

29. Perman, S.M., Ellenberg, J.H., Grossestreuer, A.V., Leary, M., Abella, B.S., Carr, B.G., Gaieski, D.F. (2014). Shorter time to target temperature is associated with poor neurological outcome in post-arrest patients treated with target temperature management. *Resuscitation*, 88, 114-119. Disponibile in: [https://www.resuscitationjournal.com/article/S0300-9572\(14\)00802-8/fulltext](https://www.resuscitationjournal.com/article/S0300-9572(14)00802-8/fulltext) [3 dicembre 2020].
30. Rasmussen, T.P., Bullis, T.C., & Girotra, S. (2020). Targeted temperature management for treatment of cardiac arrest. *Current treatment options in cardiovascular medicine*, 22, article number 39. Disponibile in: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11936-020-00846-6>.
31. Saba, P.S., Brunetti, N.D., Di Clemente, D., Ganau, A., Nusdeo, G., Piga, S. et al. (2017). Manuale di rianimazione cardio-polmonare di base e defibrillazione nell'adulto secondo le raccomandazioni ILCOR 2015.
32. Scales, D.C., Cheskes, S., Verbeek, P.R., Pinto, R., Austin, D., Brooks, S.C. et al. (2017). Prehospital cooling to improve successful targeted temperature management after cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Resuscitation*, 121, 187-194. Disponibile in: [https://www.resuscitationjournal.com/article/S0300-9572\(17\)30650-0/fulltext](https://www.resuscitationjournal.com/article/S0300-9572(17)30650-0/fulltext) [3 dicembre 2020].
33. Stephen, B., Gray, T.W., Buist, M.D., Jones, M.B. et al. (2002). Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *The new england journal of medicine*, 346, 557-563. Disponibile in: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa003289> [5 novembre 2020].
34. Tiainen, M., Poutiainen, E., Oksanen, T., Kaukonen, K.M., Pettila, V., Skrifvars, M., Varpula, T., & Castrén, M. (2015). Functional outcome, cognition and quality of life after out-of-hospital cardiac arrest and therapeutic hypothermia: data from a randomized controlled trial. *Scandinavian journal of trauma, Resuscitation and emergency medicine*, 23, Article number 12.

## **SITOGRAFIA**

35. [www.ecoguidelines.heart.org](http://www.ecoguidelines.heart.org)
36. [www.erc.edu](http://www.erc.edu)
37. [www.fnopi.it](http://www.fnopi.it)
38. [www.ilcor.org](http://www.ilcor.org)
39. [www.ircouncil.it](http://www.ircouncil.it)
40. [www.istat.it](http://www.istat.it)
41. [www.rcemlearning.co.uk](http://www.rcemlearning.co.uk)
42. [www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it)
43. [www.who.int](http://www.who.int)