



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Infermieristica

**EFFICACIA CLINICA
DELL'IPOTERMIA TERAPEUTICA INDOTTA
NELL'ARRESTO CARDIOCIRCOLATORIO**

REVISIONE DELLA LETTERATURA

Relatore:
Dott.ssa Mara Marchetti

Tesi di Laurea di:
Matteo Spadoni

Correlatore:
Dott.ssa Annarita Lampisti

A.A. 2019/2020

INDICE

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO I:	3
1.1 ARRESTO CARDIOCIRCOLATORIO: EPIDEMIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA E TRATTAMENTO	3
1.2 SINDROME POST-ARRESTO CARDIOCIRCOLATORIO	5
CAPITOLO II:	7
2.1 IPOTERMIA TERAPEUTICA	7
2.2 CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE	8
2.3 FISIOPATOLOGIA DELLA TERMOREGOLAZIONE	9
2.4 FASI DELL'IPOTERMIA TERAPEUTICA	11
2.5 METODI DI RAFFREDDAMENTO CORPOREO	13
2.6 EFFETTI TERAPEUTICI DELL'IPOTERMIA TERAPEUTICA	17
2.7 EFFETTI COLLATERALI DELL'IPOTERMIA TERAPEUTICA	18
2.8 GESTIONE INFERMIERISTICA	26
2.9 MONITORAGGIO DELLA TEMPERATURA	31
CAPITOLO III:	32
OBIETTIVO	32
MATERIALI E METODI	32
CAPITOLO IV:	33
ANALISI E DISCUSSIONE DEI RISULTATI	33
CAPITOLO V:	45
CONCLUSIONI	45

BIBLIOGRAFIA

ALLEGATI

INTRODUZIONE

Le motivazioni che mi hanno spinto a trattare questo argomento sono diverse: la prima è dovuta alla mia personale passione per l'area critica che durante il mio percorso formativo ho potuto toccare con mano e ho potuto conoscere questo mondo fatto di professionisti con grandi conoscenze teoriche unite a grandi capacità pratiche; la seconda motivazione riguarda il fatto che questo argomento era da me, fino ad oggi, sconosciuto e la curiosità mi ha portato ad esplorare questo tema con lo scopo di fare luce sulle modalità di trattamento dell'arresto cardiaco.

Le malattie cardiovascolari rappresentano ancora oggi la principale causa di morte in Italia; infatti, secondo dati ISTAT si verificano 241.756 decessi per anno per cause cardiovascolari.

La probabilità di sviluppare lesioni ischemiche cerebrali, nei sopravvissuti ad arresto cardiocircolatorio (AC), risulta essere molto elevata. L'ipotermia terapeutica (TH), ossia la riduzione della temperatura corporea a 32-34°C per un periodo di tempo solitamente compreso tra le 12 e le 24 ore, ha lo scopo di limitare i danni cerebrali risultanti dal mancato apporto di ossigeno che si verifica durante AC. A tal proposito l'*International Liaison Committee of Resuscitation* (ILCOR) ha raccomandato l'utilizzo dell'ipotermia terapeutica già a partire dal 2003. Tale monito all'uso della procedura viene supportato da diversi studi condotti prima su modelli animali e in seguito sull'uomo. Si è potuto osservare una riduzione dei danni neurologici secondari ad arresto cardiocircolatorio; soprattutto in termini di riduzione del metabolismo cerebrale, dell'apoptosi, del flusso intracellulare di calcio, dell'acidosi, dell'infiammazione, della produzione di ossido nitrico e di radicali liberi. A ciò si aggiunge il mantenimento dell'integrità della barriera emato-encefalica e la riduzione dell'edema cerebrale. Nonostante queste premesse, l'applicazione di protocolli per tale metodica non è ancora stata raggiunta in tutte le realtà ospedaliere, sia in Italia, che nel resto dell'Europa.

Questa tesi è redatta con l'obiettivo di valutare l'efficacia terapeutica indotta in pazienti con ritorno alla circolazione spontanea (ROSC) post-arresto cardiaco, per quanto riguarda l'outcome finale, ossia una soddisfacente riabilitazione neurologica. L'elaborato consiste in una revisione narrativa della letteratura.

Questo elaborato finale ha, inoltre, lo scopo di analizzare, servendosi della revisione della letteratura, le evidenze scientifiche più recenti riguardanti la gestione clinica post-arresto

cardiaco di un paziente con ROSC e l'efficacia dell'ipotermia terapeutica indotta (HT). Per fare ciò è stata effettuata una sintesi di diversi articoli pubblicati su questo argomento, effettuando inizialmente una ricerca della letteratura non specifica, consultando pubblicazioni online, protocolli delle varie regioni italiane e articoli di vari autori.

Nel primo capitolo sono stati sintetizzati i concetti teorici che riguardano l'ACC: la sua epidemiologia, fisiopatologia ed il suo trattamento; in seguito, è stata revisionata la letteratura riguardante l'ipotermia terapeutica indotta in maniera ampia e dettagliata. Inoltre, la revisione della letteratura ha reso possibile la descrizione delle competenze infermieristiche del caso.

Grazie al quadro teorico ottenuto consultando numerosi articoli scientifici, è stato possibile identificare gli elementi necessari ad effettuare l'analisi delle evidenze scientifiche pubblicate.

CAPITOLO I

1.1 ARRESTO CARDIOCIRCOLATORIO:

EPIDEMIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA E TRATTAMENTO

Nei paesi industrializzati l'arresto cardiaco costituisce una delle più importanti cause di mortalità ed è prevalentemente dovuto a cardiopatia ischemica: secondo i dati epidemiologici nordamericani e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'arresto cardiocircolatorio (ACC) avrebbe un'incidenza pari a 1/1000 abitanti/anno. In Italia, secondo le stime dell'ISTAT (2012), le morti improvvise sarebbero circa 57000 per anno, pari al 10,2% della mortalità complessiva annua.

L'evento che più frequentemente causa l'arresto cardiaco è la fibrillazione ventricolare (FV), un'aritmia fatale indotta da eventi ischemici acuti; meno frequentemente le cause possono essere di diversa natura (ad esempio tamponamento cardiaco, embolia polmonare, pneumotorace iperteso, rottura dell'aorta, rottura di cuore, ostruzione delle vie aeree, eventi neurologici, ecc). In un arresto cardiaco si assiste all'interruzione dell'attività meccanica o elettrica del cuore con rapida perdita della coscienza (entro 10 - 15 secondi) a causa dell'anossia cerebrale; segue quindi tempestivamente l'assenza di respirazione spontanea, convulsioni, contrazioni muscolari e, talvolta, scosse tonico-cloniche, tetraplegia flaccida, assenza di polso, cianosi pallida e midriasi pupillare. Nel 25-50% dei casi il ritmo di esordio dell'arresto cardiaco è la fibrillazione ventricolare (FV) o la tachicardia ventricolare (TV). Negli altri casi è riscontrabile asistolia o attività elettrica cardiaca senza polso (PEA), intendendo con quest'ultimo termine la presenza di un ritmo cardiaco diverso dalla FV o TV in assenza di circolazione sanguigna apprezzabile. A differenza dell'asistolia e della PEA, la fibrillazione ventricolare e la tachicardia ventricolare possono essere trattate efficacemente con la defibrillazione elettrica. Un ritmo inizialmente non defibrillabile è nella maggior parte dei casi predittivo di una prognosi infausta. Il danno cerebrale causato dall'arresto, di norma, diventa irreversibile entro circa 6-10 minuti.

L'ACC non sempre si verifica in un ambiente sanitario "protetto" come l'ospedale, ma può insorgere in qualunque luogo o momento del giorno e in varie condizioni ambientali: la quasi totalità degli arresti cardiaci avvengono infatti in ambiente extra-ospedaliero in assenza di personale sanitario addestrato. In questi casi, come insegnano le linee guida sulla rianimazione cardiopolmonare (ILCOR 2015, ERC 2015, AHA 2015), la probabilità

di sopravvivenza dipende dalla rapida attivazione delle manovre di rianimazione e dall'effettuazione della defibrillazione precoce entro i 3-5 minuti dall'arresto, unica terapia in grado di interrompere questo ritmo caotico e far ripartire meccanicamente il cuore; la sopravvivenza è, quindi, direttamente correlata alla presenza di testimoni ma soprattutto al ritmo riscontrato dai soccorritori: i ritmi defibrillabili (fibrillazione/tachicardia ventricolare) sono correlati ad una maggiore probabilità di sopravvivenza. L'assenza del corretto trattamento diminuisce la possibilità di sopravvivenza ogni minuto del 10-12%. La sopravvivenza è bassissima intorno al 2%; sale tra al 20-35% in caso di defibrillazione precoce, al 50% se la defibrillazione è erogata entro 5 minuti. Almeno l'80% dei pazienti che inizialmente sopravvive ad un arresto cardiaco rimane in coma post-anossico per periodi più o meno prolungati, circa il 40% entra in uno stato vegetativo persistente e la mortalità ad un anno di distanza è pari all'80% (Arrich J. *et al*, 2016).

Alla luce di tali dati statistici diventa fondamentale conoscere ed attuare correttamente i protocolli di prevenzione e trattamento (Callaway C. W. *et al*, 2015): si concretizzano appunto nella famosa "catena della sopravvivenza", così chiamata per l'importanza della sequenza e per il fatto che, se uno degli anelli del soccorso è mancante, la possibilità di sopravvivenza scende ulteriormente.

La catena è formata da quattro fasi:

1. Accesso immediato al sistema di emergenza mediante chiamata di allerta del soccorso sanitario al 112: questo passaggio implica il riconoscimento precoce della gravità del singolo caso, che può essere identificato sia da un professionista che da una qualsiasi persona (definita "laica"); è il passaggio più importante (non a caso è il primo anello) ed è solo grazie ad esso che è possibile l'attivazione di tutta la catena di soccorso;
2. L'inizio istantaneo della rianimazione cardiopolmonare (RCP), il cui obiettivo principale è quello di garantire un sufficiente circolo attraverso il susseguirsi costante di compressioni toraciche esterne (CTE) ad una frequenza di 100-120 compressioni al minuto, facendo nel contempo giungere aria ai polmoni attraverso due insufflazioni a pressione positiva da effettuarsi ogni 30 compressioni; ciò permette di rallentare la velocità di deterioramento dei tessuti (in particolare cervello e cuore) raddoppiando la possibilità di sopravvivenza;

3. Defibrillazione precoce, ovvero l'arrivo tempestivo sul posto di un'equipe in grado di praticare la defibrillazione, manovra che può essere utilizzata solamente con due tipi di aritmie sopracitate, ossia FV e TV senza polso. Se usati prontamente da personale formato, i defibrillatori sono quindi indispensabili per aumentare il tasso di sopravvivenza, erogando uno shock elettrico per tentare il ripristino del ritmo fisiologico. In molte zone il raggiungimento di questo obiettivo ha richiesto l'introduzione di programmi di addestramento per permettere alla popolazione l'accesso pubblico alla defibrillazione semiautomatica esterna;
4. Inizio precoce del trattamento intensivo specializzato attuato da parte del personale infermieristico e medico adeguatamente formato. Questa fase si riferisce all'utilizzo di metodiche avanzate tra cui l'accesso venoso, la somministrazione di farmaci d'emergenza come adrenalina o amiodarone e l'intubazione orotracheale (allegato 1) (AHA, 2020).

1.2 SINDROME POST-ARRESTO CARDIOCIRCOLATORIO

La fase post ripresa comincia non appena ottenuto il ROSC (ripristino spontaneo della circolazione sanguigna). Tra i pazienti inizialmente rianimati con successo il problema da trattare è il danno anossico cerebrale creatosi nell'evento: esso rappresenta la principale causa di morbilità e mortalità. A livello dell'encefalo, infatti, si instaura velocemente un quadro di deperimento delle scorte di ossigeno e di energia metabolica (ATP): questo contrasta e rallenta le funzioni neuronali contribuendo all'anossia cerebrale. La fisiologia del tessuto neuronale, infatti è estremamente correlata alla presenza di ossigeno al punto che alcune cellule cominciano a morire dopo circa 4 minuti dall'interruzione della perfusione delle stesse. Con il passare dei secondi possono verificarsi lesioni irreversibili a seconda dell'area di privazione. Dopo dieci minuti circa, salvo rari casi, tutto il tessuto cerebrale risulterà danneggiato e l'individuo non trattabile (Koopmans M. *et al*, 2015). Circa il 70% dei pazienti rianimati con successo da arresto cardiaco muore prima della dimissione ospedaliera a causa di una condizione fisiopatologica detta "sindrome post-arresto cardiaco" (ILCOR ALS Task Force, 2015). Dal momento del ripristino del flusso circolatorio spontaneo (ROSC), possono prodursi dei danni cerebrali secondari all'ACC. In molti casi di ACC non basta rianimare il paziente, ma bisogna trasportarlo in un centro di cure intensive per evitare che l'ACC si

ripeta e che si generino danni cerebrali ulteriori. Già negli anni '50, Vladimir Negovksy, “*the father of reanimatology*”, aveva pubblicato uno studio in cui valutava i danni cerebrali post-rianimazione in quella che ha poi definito “*sindrome da ri-perfusione*” (Negovksy V. A., 1972). Questi danni cerebrali sono causati da una serie di reazioni chimiche innescate soprattutto dall’infiammazione e dall’aumento del metabolismo cerebrale nella fase del ROSC che provocano edema cerebrale, apoptosi cellulare, produzione di radicali liberi ed ossido nitrico e alla riduzione dell’integrità della barriera emato-encefalica.

L’obiettivo del trattamento post-rianimatorio è quello di ristabilire una funzione cerebrale normale, un ritmo cardiaco stabile, un’adeguata perfusione d’organo e un’adeguata qualità di vita (IRC, 2015):

- Vie aeree e ventilazione → assicurare una via aerea pervia, un’adeguata ossigenazione e ventilazione; considerare l’intubazione. L’obiettivo è mantenere una saturazione tra 94-98 %, mantenere una normocapnia, evitare l’iperventilazione e l’iperossigenazione.
- Circolo → mantenere la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa nella norma; perfusione periferica normale (es. tempo di riempimento capillare < 3 secondi); valutare l’insufficienza del ventricolo destro (distensione delle giugulari) e sinistro (edema polmonare); monitorare ECG.
- Quadro neurologico → eseguire una valutazione neurologica: GCS (*Glasgow Coma Scale*); valutare le pupille; valutare il tono muscolare e i movimenti degli arti; valutare la postura.
- Ulteriori valutazioni → anamnesi; monitoraggio parametri vitali; esami ematochimici e strumentali. (allegato 2-3-4) (Pellis T., 2015)

CAPITOLO II

2.1 IPOTERMIA TERAPEUTICA

L'ipotermia terapeutica fa parte di uno dei trattamenti più utilizzati fino ad oggi per limitare e trattare tutti i fenomeni della sindrome post-arresto cardiaco, rivestendo un ruolo centrale nella neuro-protezione e dimostrandosi efficace nel ridurre la mortalità nelle strutture intensive. Per ipotermia terapeutica si intende l'induzione intenzionale di un calo della temperatura corporea del paziente nell'intervallo 32-34°C per prevenire le lesioni neurologiche che insorgono in seguito all'arresto (Machem C. C., 2019). È importante specificare che sia "*terapeutica*" e "*indotta*" per contraddistinguerla dall'ipotermia "*accidentale*", naturale e incontrollata, in quanto la tipologia che prendiamo in analisi è appunto attuata e controllata dal personale sanitario mediante il raffreddamento artificiale con il fine di evitare o comunque moderare la lesione neurologica. L'ipotermia viene classificata in vari livelli in base al range di temperatura:

- Lieve → se la temperatura corporea è compresa tra 35°C e 32°C;
- Moderata → se la temperatura corporea è compresa tra 32°C e 28°C;
- Severa → se la temperatura corporea è inferiore ai 28°C;
- Profonda → definita da alcuni esperti se la temperatura corporea è inferiore ai 24°C.

L'unica tipologia che può essere presa in considerazione per l'induzione dell'ipotermia terapeutica è quella lieve, poiché a temperature inferiori a 32°C aumenta esponenzialmente il rischio di presentare aritmie fatali. L'ipotermia terapeutica rallenta l'attività degli enzimi responsabili della formazione dei radicali liberi (ROI) e del danno cellulare (AREESS Piemonte, 2009):

- Sopprime i radicali liberi;
- Protegge e stabilizza la membrana lipoproteica cellulare;
- Riduce la richiesta di O₂ nelle aree ischemiche;
- Riduce l'acidosi intra-cellulare (riduce i lattati);
- Inibisce la biosintesi, il rilascio e l'uptake dei neurotrasmettitori eccitatori.

È stato dimostrato che l'ipotermia è il trattamento più potente in grado di ridurre il danno ischemico cerebrale. È stato stimato che per ogni riduzione di 1°C della temperatura corporea il metabolismo cerebrale si riduce del 6-7%. L'applicazione dell'ipotermia moderata dopo l'arresto cardiaco ha dimostrato un effetto protettivo per le cellule cerebrali. L'*American Heart Association* (AHA) e l'*European Resuscitation Council* (ERC) raccomandano l'uso dell'ipotermia terapeutica come trattamento nei pazienti incoscienti con ROSC post arresto cardiocircolatorio in ambiente extra-ospedaliero (Nolan J.P. *et al*, 2005). Nel Novembre 2005 l'ALS Task Force (ILCOR) raccomanda l'uso dell'Ipotermia Terapeutica in pazienti incoscienti con ROSC dopo un ACC con classe di raccomandazione IIa se il ritmo di presentazione sia una FV e IIb in caso di asistolia/PEA (ILCOR, 2004). Uno "*Scientific Statement ILCOR*", pubblicato su *Resuscitation* (2008) include l'ipotermia come strategia fondamentale nel trattamento della sindrome post-rianimatoria (Nolan J. P. *et al* 2008). La temperatura target è di 33° C. Tale temperatura deve essere raggiunta il più precocemente e il più velocemente possibile (entro due ore dal ROSC); l'ipotermia deve quindi essere indotta già in fase extra-ospedaliera. L'ipotermia va mantenuta per 24 ore consecutive dal momento dell'induzione (non dal momento del raggiungimento della temperatura target) (Allegato 5-6) (ARESS Piemonte, 2009).

2.2 IPOTERMIA TERAPEUTICA:

CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE

Nel corso delle osservazioni cliniche sul raffreddamento terapeutico, si è compreso che l'induzione ipotermica sia una procedura generalmente sicura, tuttavia con alcune complicanze che, se non adeguatamente trattate, non solo limiterebbero i potenziali risultati benefici ma aumenterebbero l'indice di mortalità. Molti enti di ricerca nell'ambito della rianimazione tra cui l'ILCOR, l'AHA e il Comitato Internazionale per la Rianimazione hanno suddiviso secondo le evidenze in due gruppi i pazienti trattabili con il metodo ipotermico da quelli non trattabili secondo dei criteri clinici, orientando di conseguenza la strategia di cura.

L'ipotermia terapeutica si può applicare a tutti i pazienti adulti rianimati da arresto cardiocircolatorio (ACC) che dopo la ripresa del circolo spontaneo (ROSC) vengono valutati con (Gianfrancesco F., 2017) (Derwall M. *et al*, 2012):

- Una GCS < 9 (dove cioè la valutazione in base alla GCS equivale ad assenza di risposta alla stimolazione verbale con incapacità a eseguire comandi semplici);
- Ritmo patologico defibrillabile durante l'ACC (FV e TVSP);
- Rianimazione entro 15-20 minuti dall'ACC;
- Ripresa del circolo entro 60 minuti;
- Permanenza dello stato comatoso dopo il ROSC;
- PAS (pressione arteriosa sistolica) > 80 mmHg dopo almeno 5 minuti dal ROSC.

È invece controindicata per i pazienti che:

- Hanno avuto un ACC con ripristino immediato (entro 5 minuti) delle normali funzioni cerebrali;
- Hanno una coagulopatia nota o sanguinamento in atto (non indotta da farmaci);
- Hanno ricevuto prognosi terminale o scadente, perché non si otterrebbe un miglioramento della qualità di vita;
- Presentano una grave infezione sistemica in atto;
- Presentano lesione emorragica cerebrale;
- Sono in gravidanza, potrebbero presentarsi complicazioni fetali;
- Sono stati rianimati per più di un'ora, in quanto le evidenze indicano bassissime probabilità di sopravvivenza e di ripristino delle funzioni vitali;
- Hanno subito intervento di chirurgia maggiore a meno di 72 h dall'ACC;
- Hanno subito un trauma maggiore o ustioni estese;
- Hanno un tempo di ripristino del circolo spontaneo > 6-8 h.

2.3 FISIOPATOLOGIA DELLA TERMOREGOLAZIONE

La temperatura corporea normale rispetta l'equilibrio tra la produzione e la dispersione di calore. Il range normale per la temperatura interna umana è di $36,7 \pm 0,5$ ° C. Il calore è generato dal metabolismo cellulare energetico mediante processi ossidativi (soprattutto nei muscoli, nel cuore e nel fegato) mentre viene disperso dalla pelle, dai polmoni e dal tratto gastrointestinale attraverso i vari processi relativi (principalmente mediante

irraggiamento e conduzione, ed in misura minore dall'evaporazione, convezione ed eliminazione urinaria e intestinale). Il corpo umano mantiene questa temperatura quando possibile usando meccanismi autonomi per regolare la termodispersione. L'ipotalamo, una struttura centrale all'interno del cervello che si divide in varie porzioni, normalmente riceve input dai recettori termici centrali (che misurano la temperatura del sangue circolante) e periferici (termocettori superficiali o profondi che mandano impulsi al SNC attraverso i nervi sensitivi). L'ipotalamo anteriore, che rappresenta il centro di termoregolazione dell'organismo, è costituito da una tipologia di neuroni sensibili alla crescita termica di 1-2°C e in grado di rispondere ad essa con l'attivazione dei meccanismi di dispersione termica. Nell'ipotalamo posteriore e laterale si trova invece un centro termogenetico costituito da neuroni che, al contrario, avvertono le diminuzioni della temperatura ambientale e rispondono con l'attivazione dei meccanismi conservativi e produttivi del calore (Dankiewicz J. *et al*, 2017). In risposta a uno stress freddo l'ipotalamo tenta di indurre la produzione di calore attraverso i brividi oltre che attraverso degli impulsi alla tiroide e alle ghiandole surrenali che producono rispettivamente gli ormoni tiroidei e le catecolamine, responsabili della vasocostrizione, minimizzando così la perdita di calore grazie alla riduzione del flusso sanguigno ai tessuti periferici, dove il raffreddamento è più presente. Al contrario in risposta all'innalzamento termico sono innescate la vasodilatazione, la sudorazione e la secrezione ormonale con lo scopo di rallentare il metabolismo e di conseguenza l'aumento della temperatura. I vari meccanismi di trasferimento del calore sono i seguenti:

- L'*irraggiamento* è il trasferimento di calore tra le superfici separate di due elementi con differenti temperature tramite il passaggio di raggi infrarossi senza contatto diretto e senza un mezzo di trasferimento;
- La *conduzione* è il trasferimento di calore da una superficie ad un'altra adiacente. La perdita di calore dipende dalla superficie di contatto;
- La *convezione* è il trasferimento di calore dalla superficie all'aria circostante;
- L'*evaporazione* è la perdita di calore tramite l'evaporazione d'acqua (nel nostro caso dalla cute con il sudore e dai polmoni attraverso l'espiazione).

2.4 FASI DELL'IPOTERMIA TERAPEUTICA

Le linee guida più recenti dell'ILCOR, insieme al Critical Care Medicine, raccomandano che il trattamento andrebbe iniziato il prima possibile, entro massimo 6-8 ore dal ROSC. Il timing ideale sarebbe entro un'ora dal ripristino cardiocircolatorio, prima dell'arrivo in terapia intensiva (se possibile già sul territorio); essa sarà poi mantenuta per le successive 12-24 ore non per un tempo superiore poiché le evidenze non hanno prodotto risultati da questo punto di vista.

L'approccio pratico all'ipotermia terapeutica tiene conto di tre fasi: induzione, mantenimento e riscaldamento (*rewarming*) (ARESS Piemonte, 2009):

- **Induzione** → Durante questa fase, lo scopo principale è quello di abbassare la temperatura corporea nel range 32-34°C nel modo più rapido possibile, valori più bassi aumentano solo le complicanze senza il beneficio neurologico (Sterz F. *et al*, 1991) (Kuboyama K. *et al*, 1993). Nel corso dell'induzione, il metabolismo sistemico diminuisce del 55-65%, riducendo così il fabbisogno di ossigeno e la generazione di anidride carbonica; questi valori sono importanti per quanto riguarda la gestione del ventilatore per evitare di incorrere in complicanze come ad esempio l'ipocapnia. Non si conosce la velocità più favorevole di induzione anche se le evidenze degli anni passati (Bernard S. A. *et al*, 2002) attestano che debba essere iniziata il più precocemente possibile per ottenere un miglior outcome neurologico. Non è definito in letteratura quale sia il metodo di raffreddamento ottimale ma qualunque sia la tecnica adottata essa deve permettere di raggiungere i 33°C nel più breve tempo possibile. Se vi è scarsa risposta iniziale al trattamento scelto si suggerisce di aggiungere e combinare le varie tecniche. Esistono diversi modi per indurre il raffreddamento, che verranno elencati più avanti.
- **Mantenimento** → E' 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 (quindi: fase di induzione + fase di mantenimento = 24 ore) (ARESS Piemonte, 2009). in questa 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 affermano che andando oltre le 24 ore potrebbe aumentare il rischio di

infezione. La pressione arteriosa media va monitorata costantemente e deve essere almeno maggiore di 80mmHg. In tutta questa fase, inoltre, si tocca con mano l'enorme importanza del ruolo infermieristico di osservazione e monitoraggio globale del paziente.

- **Rewarming** → Il riscaldamento può essere passivo oppure guidato da dispositivi intravascolari o di superficie muniti di sistemi a feed-back. La velocità di riscaldamento deve essere compresa tra 0,25 e 0,5° C all'ora sino al raggiungimento della normotermia (36,5° C). In caso di riscaldamento troppo rapido rallentare il processo. In caso di riscaldamento troppo lento (temperatura interna < 36 °C a 12 ore dall'inizio del *rewarming*): considerare l'applicazione di coperta termica ad aria calda, ma non riscaldare mai attivamente il paziente a velocità > 0.5 °C/h, né oltre una temperatura interna di 36°C (rischio di "overshoot": è il periodo in cui si ha il superamento della temperatura target di 36°C). Qualora la temperatura interna oltrepassi i 37°C nelle 72 ore successive al ROSC riattivare i device utilizzati per l'ipotermia ed eventualmente somministrare antipiretici (FANS o paracetamolo): è infatti dimostrato, che la febbre nelle 72 ore successive al ROSC peggiora l'outcome. La procedura è attuata con un metodo attivo, rappresentato dall'uso di una coperta termica per velocizzare il *rewarming* (Kirkegaard H. *et al*, 2019) (ARESS Piemonte, 2009). È citato in letteratura anche il metodo di riscaldamento passivo che consiste nell'interruzione del raffreddamento lasciando il paziente esposto alla temperatura ambientale, tuttavia è 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.

2.5 METODI DI RAFFREDDAMENTO CORPOREO

Possiamo dividere i metodi di induzione del raffreddamento in due gruppi: non invasivi (mediante degli strumenti di raffreddamento superficiale che si applicano all'esterno) ed invasivi (strumenti di raffreddamento interno). I metodi non invasivi sono (Machem C. C. et al, 2019) (Muzzi M., et al, 2010):

- L'applicazione di spugnature fredde di acqua ghiacciata e di impacchi freddi in prossimità dei grossi vasi nella zona ascellare, giugulare ed inguinale; questa procedura risulta semplice, molto utilizzata e veloce;
- Un altro sistema consiste nell'utilizzo di una coperta termica nella quale viene fatta fluire al suo interno aria fredda grazie ad un ventilatore. Questo metodo è molto economico e anch'esso molto semplice da utilizzare anche se sprovvisto di sistemi di regolazione della temperatura corporea e quindi potrebbe esserci il rischio di raffreddare troppo il paziente; inoltre, si tratta di un metodo molto lento.
- Un altro sistema è un meccanismo ad acqua circolante denominato “*overcooling*” provvisto sia di una coperta termica, sia di piastre a idrogel 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 automatico che è risultato essere il più affidabile nel controllo e mantenimento della temperatura del paziente, più semplice da gestire e con una buona velocità di raffreddamento.
- Un altro sistema è il “*Medivance Artic Sun*” offre un controllo preciso della temperatura esterna nell'ipotermia terapeutica. *L'Arctic Sun Temperature Management System* (Fig. 1) monitora e controlla la temperatura con precisione entro un intervallo compreso tra 33 °C e 37 °C. Può essere utilizzato per qualsiasi condizione in cui sia richiesto un controllo della temperatura entro un intervallo che va da lieve ipotermia a normotermia. Il controllo preciso della temperatura riduce le complicanze associate a un raffreddamento eccessivo (Rankin D. et al, 2006).

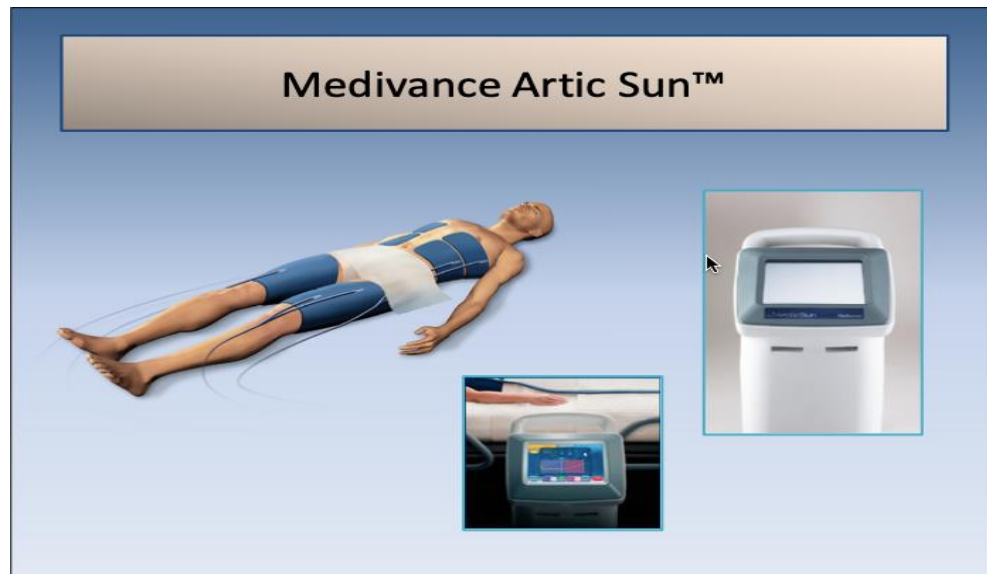


Figure 1: Artic Sun Temperature Management System

- Un altro sistema è il “*RinoChill Intra-Nasal Cooling System-BeneChill*”; è utilizzabile sul territorio. Viene utilizzato per indurre e mantenere l’ipotermia terapeutica fino a quando non è possibile utilizzare metodi sistemici (NICE, 2014). Il paziente deve avere una via aerea protetta (esempio: un tubo ET o un dispositivo sopraglottico e deve essere sedato). È un dispositivo che fornisce un raffreddamento di emergenza utilizzando un catetere evaporativo intra-nasale che nebulizza una sostanza refrigerante (*perfluoroesano*) miscelata ad aria e ossigeno all’interno della cavità nasale. Questa miscela, a contatto con la cavità nasale, evapora rapidamente, fungendo da rapido scambiatore di calore raffreddando la base del cranio per evaporazione e il cervello per conduzione diretta alla base del cranio. Quando ritorna la circolazione spontanea, il cervello e il corpo vengono raffreddati per convezione indiretta, perché il sangue raffreddato rimuove il calore attraverso la normale circolazione. Con il sistema di raffreddamento intra-nasale *RhinoChill* (Fig. 2), il raffreddamento sistemico si verificherà anche durante la rianimazione cardiopolmonare prima del ritorno della circolazione spontanea. Questo sistema è costituito da: un’unità di controllo modulare per il flusso della miscela, un catetere di raffreddamento evaporativo intra-nasale sterile e monouso che si collega all’unità di controllo e un liquido refrigerante inerte (*perfluoroesano*);

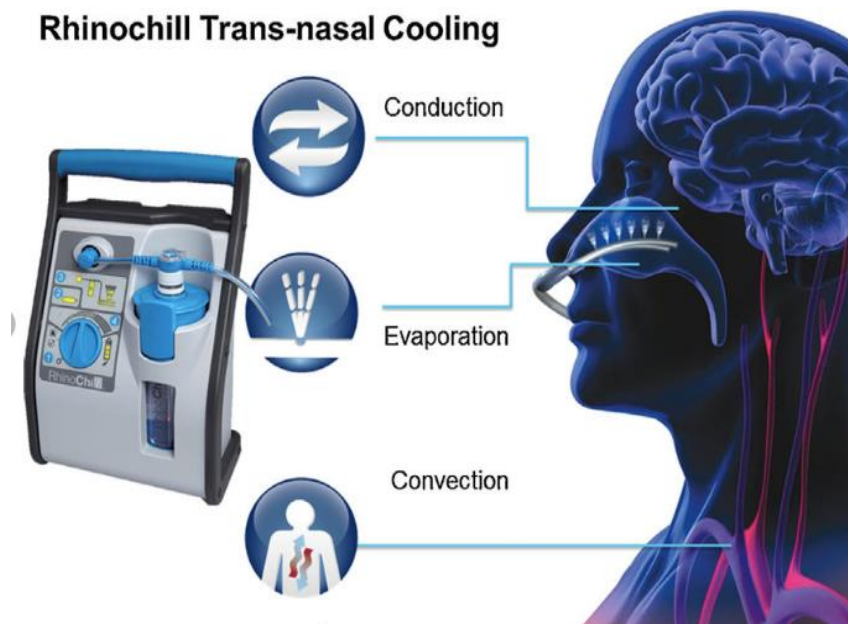


Figure 2: RinoChill cannula Intra-nasale

- Un sistema innovativo è l'EMCOOLS (EMCOOLS, 2011): un'innovativa tecnologia di raffreddamento che è stata studiata per aumentare le probabilità di sopravvivenza e la qualità di vita dopo eventi ischemici acuti. Numerosi studi confermano la sicurezza e la validità di questo sistema di raffreddamento. Questa tecnologia ha una capacità di raffreddamento pari a oltre 3,5 °C/h. garantisce un raffreddamento rapido e duraturo. Non richiede l'utilizzo di energia elettrica, quindi essendo portatile può essere utilizzato sia in ambito pre-ospedaliero che ospedaliero. È un sistema radiolucido, compatibile con la risonanza magnetica. La tecnologia "HypoCarbon" è biocompatibile, quindi anallergica. Il potenziale scambio di calore è 15 volte superiore al ghiaccio e 58 volte superiore all'acqua (Allegato 7-8).

I metodi di raffreddamento invasivo comprendono invece:

- L'infusione di liquidi freddi (solitamente NaCl 0,9%, o Ringer lattato) alla temperatura di 4°C, ad una quantità di 30 ml/kg, in un tempo di 30 minuti. Questo metodo può essere utilizzato anche in ambiente extra-ospedaliero (soprattutto nei casi in cui i tempi di trasporto sono lunghi) per indurre un'ipotermia precoce ancora prima dell'ospedalizzazione (Ken F. *et al*, JAMA, 2014). L'infusione di liquidi raffreddati non è sufficiente e viene richiesta l'aggiunta dei sussidi, come

ad esempio impacchi di ghiaccio sui grossi vasi. Come indica la pubblicazione di uno studio questo metodo non è più indicato poiché è stato notato che attraverso questa procedura potrebbe aumentare il rischio di nuovi episodi di arresto cardiaco e aumentare l'incidenza di edema polmonare nelle prime 24 ore dall'inizio del trattamento senza arrecare benefici in termini di sopravvivenza e di outcome neurologico (IRC, 2015).

- Un altro sistema è il “Catetere endo-vascolare *ALSIUS Cool Line*” (Fig. 3) che consiste nell'inserimento di un catetere endo-vascolare nella vena femorale, giugulare o succlavia (di seconda scelta per evitare eventuali aritmie), nel cui lume vengono infusi dei liquidi a bassa temperatura. Nella parte distale del catetere è presente un sensore che essendo collegato ad un sistema esterno per conduzione sfrutta il passaggio della soluzione salina raffreddata all'interno di esso consentendo di raggiungere e conservare il target termico desiderato. Nonostante sia molto costoso questo metodo è preciso e molto affidabile in quanto impedisce di raggiungere una condizione di ipervolemia. Il catetere utilizzato per il raffreddamento può essere dotato inoltre di più vie utili per l'eventuale somministrazione farmacologica.



Figure 3: Catetere endovascolare “ALSIUS Cool Line”

2.6 EFFETTI TERAPEUTICI DELL'IPOTERMIA TERAPEUTICA

Gli eventi derivanti dal danno post-anossico sono altamente sensibili alla temperatura (Sahuquillo J., 2007), i processi che avvengono a livello cellulare possono iniziare dopo pochi minuti o ore successive all'ACC, per poi estendersi nelle successive 72 ore causando il danno cerebrale (Polderman K. H., 2008). Negli anni '90 si sosteneva che l'effetto protettivo dell'ipotermia fosse associato esclusivamente dalla riduzione del metabolismo cerebrale di circa 5-7 % per ogni grado di ipotermia raggiunto (Iemi K. *et al*, 2007). Secondo studi più recenti gli effetti protettivi dell'ipotermia indotta sembrano essere dovuti a diversi meccanismi che riguardano il tessuto cerebrale (Polderman K. H., 2004) in seguito al raffreddamento:

- **Blocco dell'Apoptosi** → in seguito al danno anossico le cellule neuronali possono andare incontro a morte. L'ipotermia agisce sui processi responsabili dell'apoptosi, tra cui l'inibizione dell'attivazione dell'enzima *caspasi* (fase fondamentale per l'apoptosi cellulare), la riduzione del sovraccarico di neurotrasmettitori eccitatori e la prevenzione della disfunzione mitocondriale (Polderman K. H., 2009).
- **Inibizione della tossicità da neuro eccitazione** → quando non arriva più ossigeno alle cellule neuronali, al loro interno si ha un abbassamento sia dei livelli di metaboliti (come l'ATP) e sia il passaggio al metabolismo anaerobio causando, quindi, la produzione di radicali liberi (ROI). Questo processo innesca, così, uno stato di acidosi seguito da un malfunzionamento delle pompe ioniche e delle pompe ATP-dipendenti che causa un accumulo di Ca^{+} all'interno della cellula. La conseguenza di questo accumulo provoca una disfunzione mitocondriale e l'attivazione di enzimi come *caspasi* e *proteasi*. La riduzione di ATP fa sì che avvenga una depolarizzazione della membrana cellulare con conseguente rilascio di glutammato, un neurotrasmettitore eccitatore, nello spazio extracellulare; questo neurotrasmettitore viene captato dai recettori di membrana che fanno aprire i canali Ca^{+} dipendenti, facendo entrare ioni Ca^{+} all'interno della cellula. L'ipotermia terapeutica può prevenire questi fenomeni (Polderman K. H., 2009).
- **Inibizione della risposta infiammatoria** → l'anossia cerebrale innesca una risposta infiammatoria prolungata, mediata dalla citochina Interleuchina-1(Int-1)

e dal Fattore di necrosi tumorale alfa ($TNF\alpha$), che attirano i leucociti oltre la barriera emato-encefalica. Inoltre, avviene l'attivazione del sistema del complemento che ha lo scopo di reclutare nelle prime fasi del danno i neutrofili e in seguito i monociti-macrofagi. Questo processo che dura circa 5 giorni e causa danni che aumentano il rischio di gravità della lesione. L'ipotermia terapeutica ha il compito di sopprimere la risposta infiammatoria e immunologica (Polderman K. H., 2009).

- **Riduzione della produzione di radicali liberi (ROI)** → le evidenze scientifiche dimostrano che il rapido ripristino della circolazione ematica a livello cerebrale determina il completo recupero delle funzioni del tessuto; ma può causare anche effetti negativi. Questo, infatti, porta alla produzione di ROI, come ad esempio il superossido (O_2^-), il perossido di idrogeno (H_2O_2) e l'ossidrile (OH^-). L'effetto dei ROI è la perossidazione dei lipidi, delle proteine e degli acidi nucleici, inducendo così il tessuto cerebrale a danni irreversibili. L'ipotermia riduce la produzione di ROI, garantendo un effetto protettivo da parte dei meccanismi antiossidanti (Polderman K. H., 2009).
- **Riduzione della formazione dell'edema cerebrale e della pressione intracranica** → l'ipotermia ha un'azione modulatoria nei confronti degli effetti dannosi dell'anossia cerebrale sulla barriera emato-encefalica riducendo così la formazione di edema cerebrale (Sahuquillo J., 2004). L'ipotermia indotta inoltre, ha un altro effetto neuro protettivo dovuto alla vasocostrizione che provoca un abbassamento della pressione intracranica (Iemi K. *et al*, 2007).

2.7 EFFETTI COLLATERALI DELL'IPOTERMIA TERAPEUTICA

I sistemi e gli apparati dell'organismo che subiscono gli effetti collaterali dell'ipotermia terapeutica indotta sono diversi (Leong S. H., 2017): l'induzione del raffreddamento causa a livello sistemico una serie di fenomeni fisiopatologici; ovviamente più l'abbassamento termico è marcato, maggiori saranno i cambiamenti che possono instaurarsi nel sistema corporeo. Nel corso delle variazioni di temperatura si potrebbero originare delle complicanze che, se non adeguatamente mitigate, comprometterebbero i potenziali effetti benefici. Molti di essi possono essere prevenuti o trattati grazie a un

elevato standard qualitativo di cure intensive. Ecco, quindi, cosa accade a livello sistemico nei vari distretti corporei:

- **Effetti cardiovascolari ed emodinamici** → in primis, nel corso dell'induzione ipotermica a causa dell'aumento del rilascio di adrenalina e noradrenalina si instaura un crescente fabbisogno di ossigeno nel tessuto miocardico, la cui conseguenza è quella di aumentare la gittata del cuore e la frequenza cardiaca: per questo inizialmente il ritmo cardiaco è tachicardico sinusale, verosimilmente causato dall'aumento del ritorno venoso e dalla crescita dell'attività del sistema nervoso simpatico. Solo in seguito, grazie al rallentamento metabolico, la frequenza rallenta sempre più fino a diventare bradicardica (la frequenza cardiaca media si attesta intorno ai 45-50 bpm). Essa così conduce ad un abbassamento della gittata che tuttavia non causa problemi di perfusione dato che essendo diminuito il tasso metabolico, il rapporto tra le richieste e le risorse presenti è più che sufficiente. In poche parole, questo trattamento non crea alterazioni della contrattilità miocardica né determina ipotensione se si mantiene una condizione di normovolemia. La pressione arteriosa resta quindi stabile o leggermente aumentata mentre la portata cardiaca si ridimensiona del 30-40% come effetto diretto della bradicardia. Sono ovviamente presenti dei rischi di danno miocardico in pazienti cardiopatici durante le primissime risposte del sistema cardiocircolatorio specialmente nella fase precoce quando fisiologicamente la frequenza cardiaca aumenta e con essa il consumo d'ossigeno in risposta all'abbassamento di temperatura. Superata la prima fase di stress, tuttavia, la maggioranza delle evidenze dimostrano che il trattamento ipotermico, condotto durante o a seguito di un infarto miocardico, può ridurre per porzioni anche abbastanza estese di tessuto le dimensioni della zona infartuata. Variazioni dell'ECG sono comuni soprattutto alla luce dell'arresto cardiaco subito, ma il raffreddamento ipotermico lieve utilizzato in rianimazione non induce aritmie, anzi, l'evidenza afferma che esse possono essere prevenute ed eventualmente trattate più facilmente in condizioni di raffreddamento (Rittenberger J. C. *et al*, 2015). Dal punto di vista elettrocardiografico le modifiche più importanti sono costituite da un allungamento dell'intervallo PR, dell'intervallo QT e da un allargamento del complesso QRS; per temperature così basse l'aritmia più

frequente che si manifesta è la fibrillazione atriale che in caso di temperature ulteriormente più basse (ossia inferiori a 28°C) può essere accompagnata da flutter o fibrillazione ventricolare. È importante per questo non abbassare la temperatura corporea al di sotto dei 30°C, poiché al di sotto di tale limite, il rischio di aritmie minacciose o addirittura fatali cresce esponenzialmente. Dal punto di vista aritmico il raffreddamento sembra comunque avere un effetto di protezione grazie alla stabilità conferita alle membrane cellulari e sembra inoltre incrementare l'incidenza di successo della defibrillazione, diminuendo il numero di shock necessari ad ottenere il ROSC e riducendo l'outcome asistolico post defibrillazione. A tali temperature, tuttavia, la risposta ai farmaci antiaritmici e alla scarica elettrica come strumento di cardioversione si è dimostrata alquanto limitata, anche per il potenziale rischio di evoluzione in fibrillazione ventricolare (Schmidt-Schweda S. *et al*, 2013). L'induzione ipotermica può inoltre generare vasocostrizione a livello periferico con una marcata diminuzione del letto vascolare ed una conseguente crescita della pressione venosa centrale (PVC) e ipoperfusione periferica. L'aumento del ritorno venoso si associa nel corso del trattamento all'attivazione del peptide natriuretico atriale (ANP), alla diminuzione dei livelli di ormone antidiuretico (ADH) per effetto dell'ipotermia sull'ipofisi portando ad uno stato di poliuria ("*cold diuresis*") e quindi ad uno stato di ipovolemia e di conseguenza ipotensione, situazione che può essere accentuata negli assistiti trattati con diuretici osmotici come il mannitolo. Durante l'infusione di liquidi freddi per indurre l'abbassamento di temperatura è stato comunque evidenziato attraverso delle ricerche invasive ed ecocardiografiche che la stabilità emodinamica è sempre comunque mantenuta.

La volemia va sempre strettamente mantenuta in osservazione: in alcune realtà si usa anche somministrare l'infusione del volume aggiuntivo prima del riscaldamento per far sì che la pressione sanguigna e la diuresi rimangano stabili. Molti pazienti in coma post-arresto possono frequentemente incorrere in una sindrome molto analoga alla sepsi data la corposa quantità di citochine circolanti e la grande presenza di endotossine nel plasma, diminuendo così le resistenze vascolari a livello sistemico. Proprio in questi casi si è notato che l'ipotermia potrebbe essere una soluzione per ottenere un miglioramento della stabilità

emodinamica. È importante per il personale controllare e monitorare ogni variazione dei livelli pressori indagando quindi sulla possibile causa.

- **Produzione di CO₂** → l'ipotermia riduce la produzione di anidride carbonica e ne altera la solubilità nel sangue. Alcuni studiosi ne hanno studiato gli effetti concludendo che un basso livello di normocapnia è associata ad una riduzione della perfusione e dell'ossigenazione dell'encefalo e che, viceversa, un livello superiore di pCO₂ aumenta ulteriormente la perfusione e diminuisce i valori dei lattati a livello cerebrale. Si è quindi stabilito necessario un controllo rigoroso dei parametri ventilatori anche alla luce del fatto che l'emogasanalizzatore nei pazienti in ipotermia sottostima il pH; si è dimostrato che il pH reale è maggiore di 0,012 per ogni °C minore di 37. Anche la pO₂ e la pCO₂ risultano sovrastimate: la pO₂ reale è più bassa di 5 mmHg per ogni °C minore di 37, mentre la pCO₂ reale è più bassa di 2 mmHg per ogni °C minore di 37.
- **Coagulazione** → L'ipotermia lieve può implicare una leggera coagulopatia poiché quando la temperatura scende sotto i 35°C si evidenzia una diminuzione dell'attività e della conta piastrinica (si è studiato che diminuisce di circa il 10% per ogni grado centigrado al di sotto dei 37°C); da studi in vitro si è addirittura osservato che per temperature ancora più basse (inferiori ai 33°C) anche la cascata coagulativa può essere deteriorata. Evidenze cliniche, tuttavia sono unanimi nell'affermare che eventuali complicanze emorragiche correlate all'ipotermia siano molto rare (pur non avendo incluso in questi studi i pazienti con grave sanguinamento in corso) e peraltro non aumenti in modo notevole neppure nei pazienti trattati con farmaci trombolitici eparinoidi (Wada T., 2018). Nel caso invece di assistiti con sanguinamento acuto in atto o comunque con alto rischio di contrarlo è indicato sempre valutare il rapporto tra rischi e benefici proporzionando target termico (36°C- 32°C) in base al rischio specifico del singolo. In ogni caso le modifiche della coagulazione sono reversibili poiché si normalizzano semplicemente con il processo di riscaldamento. Non è da sottovalutare, infine, la probabilità che la lesione derivata dall'arresto cardiaco possa causare lo sviluppo di microtrombi e che questo processo possa essere smorzato dall'effetto anticoagulante del raffreddamento.

- **Altri effetti metabolici** → Nell'ambito del metabolismo glicemico invece si assiste ad un abbassamento della sensibilità all'insulina e della produzione ormonale stessa da parte del pancreas provocando iperglicemia. Come ben sappiamo essa è accostata ad una crescita del tasso di infezioni, dei casi di insufficienza renale e di altre complicanze; d'altro canto, invece l'attento controllo e mantenimento della curva glicemica è connesso ad una diminuzione della mortalità. Al contrario, nel corso del processo di *rewarming* si possono osservare crisi ipoglicemiche per il meccanismo opposto. L'ipotermia causa anche una leggera acidosi in risposta dell'aumento del metabolismo lipidico e alla generazione di glicerolo, acidi grassi liberi, chetoni e lattati. Con la vasocostrizione periferica causata dal raffreddamento, si riduce il letto vascolare e cresce la pressione venosa centrale determinando così un incremento della diuresi anche a causa della brusca diminuzione del riassorbimento idro-elettrolitico a livello del dotto collettore e del tubulo. La diuresi nel corso del raffreddamento, in aggiunta agli scambi che si verificano tra i compartimenti intracellulari ed extracellulari, può subire delle alterazioni legate alla quantità plasmatica di elettroliti poiché la perdita di essi è potenziata dalla poliuria: il raffreddamento difatti influenza anche l'abbinamento del passaggio intracellulare degli elettroliti e prendendo anche in considerazione l'eventuale presenza di una disfunzione tubulare renale creatasi con l'ischemia, è facile che si possa verificare una deplezione di magnesio, calcio, potassio e fosfati. Si è dimostrato a livello clinico che l'ipofosfatemia sembra essere rapportata all'aumento del rischio di infezioni e di disfunzioni respiratorie mentre, come è ben noto, l'ipokaliemia può dare origine ad aritmie anche pericolose. Nel corso del riscaldamento invece vi è potenzialmente il rischio di iperkaliemia indotta dal rilascio dello ione prima immagazzinato a livello cellulare; questa complicanza sarebbe tuttavia prevenibile mediante un lento e controllato riscaldamento. È importante quindi attuare un preciso monitoraggio ed un eventuale correzione del livello degli elettroliti in particolare nel corso delle fasi di variazione della temperatura. Lo stato volemico del paziente si deve quindi analizzare e modificare con enorme attenzione prendendo in considerazione le previsioni dell'eventuale aumento della

volemia in concomitanza alla diminuzione delle resistenze periferiche per i possibili effetti collaterali legati alla procedura di riscaldamento.

- **Brivido e curarizzazione** → Durante il trattamento i vasi periferici sono vasocostretti in particolare a livello cutaneo a causa della crescita dei valori plasmatici di norepinefrina e all'attivazione del sistema nervoso simpatico: così si possono verificare i brividi, improvvise ed involontarie contrazioni muscolari del tutto fisiologiche in risposta all'abbassamento termico che di fatto velocizzano il metabolismo energetico per produrre calore contrastando l'abbassamento di temperatura. Ciò, inoltre, può indurre potenzialmente una crescita netta del fabbisogno di ossigeno da parte dell'organismo, conseguenza non auspicabile in pazienti con lesioni cerebrali. In pazienti intubati e ventilati il brivido può essere combattuto attraverso la sedazione farmacologica e in alternativa con l'uso di miorilassanti (come ad esempio curari) e magnesio solfato. In particolare il fenomeno di curarizzazione è essenziale durante le fasi di induzione e riscaldamento anche se durante il mantenimento può risultare inutile in quanto i brividi solitamente si interrompono sotto i 33°C o comunque si possono arrestare con la semplice somministrazione di farmaci sedativi, analgesici e magnesio; quest'ultimo, se mantenuto ad una concentrazione plasmatica di 2 mmol/L, sembra svolgere un ruolo alquanto rilevante nel prevenire lesioni da riperfusionem poiché diminuisce i brividi favorendo la vasodilatazione cutanea oltre che la riduzione del danno cerebrale; ha quindi una funzione neuroprotettiva oltre che antiaritmica. Possibilmente l'uso di farmaci miorilassanti si deve limitare per varie motivazioni: in primis perché i curari fermano il brivido nei distretti periferici ma non in quello centrale; inoltre tale somministrazione potrebbe coprire uno stato di insufficiente sedazione del paziente o comunque una reale attività epilettica in corso (da individuarsi anticipatamente poiché le crisi epilettiche sono reazioni comuni nei pazienti con lesioni cerebrali e aumentano il consumo di ossigeno a livello cerebrale del 300%, anche se di fatto l'ipotermia si è dimostrata particolarmente efficace nel ridimensionare l'epilessia). Infine, l'utilizzo dilazionato di paralizzanti neuromuscolari intensifica in modo significativo il rischio di sviluppare una sindrome da immobilizzazione. L'applicazione di un'appropriata analgo-sedazione è fondamentale poiché come

dimostrato, in caso contrario si perdono gli effetti neuroprotettivi ottenuti con l'ipotermia. Anche la sedazione endovenosa porta i vasi periferici a vasodilatarsi aumentando così la perfusione cutanea e portando ad una maggiore perdita di calore, processo che di fatto, favorisce l'ipotermia. Uno dei farmaci più raccomandati dalle evidenze scientifiche è la petidina, un farmaco analgesico oppioide; in alternativa si può sempre somministrare midazolam (0,3 mg/h pro kg), o propofol (fino a 6 mg/h pro kg). Un differente metodo per circoscrivere i brividi è riprodotto dal cosiddetto *skin counterwarming*: consiste nel riscaldamento indirizzato alle aree con maggior densità di termocettori ossia le estremità degli arti ed il viso, per limitare in maniera più efficace lo sviluppo delle contrazioni involontarie.

- **Clearance e metabolismo dei farmaci** → Si assiste ad una diminuzione della clearance della creatinina e di conseguenza ad una variazione della farmacocinetica della terapia; questo accade perché gli enzimi che li metabolizzano sono molto sensibili alle variazioni di temperatura. Così si assiste ad una riduzione del metabolismo epatico dei farmaci con un incremento della concentrazione plasmatica e una crescita dell'emivita degli stessi poiché l'interazione farmaco-recettore si mostra più lenta e "frenata", provocando un'efficacia più bassa a parità di concentrazione a livello del sito effettore. La clearance di molte sostanze è quindi diminuita: a livello clinico in tali casi sarebbe quindi opportuno ridurre proporzionalmente la dose di farmaco somministrata. Molti dei farmaci usati nei pazienti ripresi da un arresto in terapia intensiva hanno quindi evidentemente una clearance condizionata dal raffreddamento: in particolare si tratta di alcuni farmaci vasoattivi (adrenalina, noradrenalina), oppiacei (morfina, remifentanil), sedativi (propofol, midazolam), bloccanti neuromuscolari (curari) e altri farmaci cardiologici (nitrati e certi beta-bloccanti). La difficoltà che si viene a creare con la somministrazione di determinati farmaci non è solo un incremento della concentrazione del metabolita attivo ma di frequente anche un cambiamento delle reazioni dell'organismo ad essi; si potrebbero ad esempio avere delle ripercussioni sui tempi di risveglio ed estubazione del paziente. Al contrario, la potenza e l'efficacia di altri farmaci si

rivelano essere ridotti. L'ipotermia invece non influisce in modo significativo sull'assorbimento dei farmaci a lunga emivita metabolizzati a livello epatico.

- **Infezioni** → Le infezioni possono sopraggiungere quando il trattamento ipotermico è concluso almeno dopo 48-72 ore ed è importante affermare che l'incidenza di polmonite (circa il 50%) non cambia rispetto a quella riscontrata nei pazienti non sottoposti al trattamento ipotermico. Fortunatamente secondo le evidenze, infezioni di qualsiasi natura incorse nel paziente trattato con l'ipotermia non impattano negativamente sul risultato finale o comunque si scatenano in pazienti già predisposti a contrarle. Si assiste comunque ad un'inibizione della risposta pro-infiammatoria tramite l'interdizione della migrazione leucocitaria, della fagocitosi e la limitazione della sintesi di citochine. Al trattamento ipotermico è associato inoltre un lieve aumento di incidenza di polmonite (Arrich J. *et al*, 2016). Per questo motivo un occhio di riguardo va anche alla conta leucocitaria, che può essere diminuita dall'effetto immunosoppressore dell'ipotermia. In questi casi solitamente il principale fattore correlato del rischio infettivo è la presenza di infiammazioni localizzate alle vie respiratorie o alle ferite chirurgiche, spesso già presenti prima dell'evento. Una strategia vincente per limitare e scongiurare tale rischio è la somministrazione di una mirata profilassi antibiotica nei pazienti sottoposti a questo processo applicando eventualmente il risanamento selettivo del tratto digerente, dimostratosi in grado di ridurre il rischio di sviluppare infezioni nosocomiali in tutti i tipi di pazienti in terapia intensiva. È chiaramente importantissimo il compito del personale infermieristico di monitorizzare strettamente eventuali segni e sintomi di flogosi anche attraverso la sorveglianza culturale per permettere in caso di positività di prescrivere il trattamento farmacologico corrispondente all'antibiogramma. Si rivela fondamentale un attento controllo della temperatura corporea per prevenire l'iperpiressia anche quando il trattamento ipotermico sia terminato al fine di impedire ulteriori lesioni neurologiche. Infine appare monitoraggio clinico deve peraltro includere anche i siti di accesso vascolare o comunque di inserzione di altri presidi invasivi dove le infezioni possono sempre potenzialmente svilupparsi, applicando ogni intervento preventivo come ad esempio sostituire tempestivamente gli accessi venosi inseriti in emergenza, gestire i devices in

asepsi, prevenire l'insorgenza delle lesioni da pressione e se già presenti, medicarle secondo i protocolli, eseguire una frequente ed adeguata igiene orale mantenendo la testa del paziente a 30° sul piano orizzontale per diminuire l'incidenza di "micro inalazioni" e broncoaspirare le secrezioni respiratorie qualora ve ne sia la necessità.

- **Nutrizione** → È del tutto normale inoltre assistere in questa tipologia di cura ad un rallentamento della motilità e funzionalità gastro-intestinale con la crescita del rischio di stipsi e con l'aumento simultaneo dei valori di amilasi sierica, transaminasi e dei livelli di cortisolo, norepinefrina ed epinefrina. La peristalsi si riduce marcatamente nel corso dell'ipotermia: per questa motivazione l'apporto enterale, anche a causa del ridotto fabbisogno energetico, va modulato a quantità molto minori (10–20 ml/h) con il solo fine di preservare il trofismo della mucosa intestinale diminuendo il rischio di traslocazione batterica. La somministrazione della nutrizione parenterale totale è invece sconsigliata per l'analogo rischio di infettivo.

2.8 GESTIONE INFERMIERISTICA

Il ruolo dell'infermiere è centrale poiché attraverso le sue competenze avanzate deve essere in grado di gestire questa tipologia di pazienti mediante un attento e preciso monitoraggio clinico che prevede vari aspetti, dalla presa in carico del paziente alla stabilizzazione (Nolan J. P., *et al*, 2015). L'infermiere nel corso di questo processo ha la responsabilità di rilevare in modo attendibile, preciso e continuo le modifiche dello stato clinico del paziente mediante l'osservazione e la valutazione critica di segni e sintomi riconoscendo precocemente l'eventuale manifestazione di eventi avversi che si stanno per scatenare, comunicandole al medico se necessario per modificare o correggere il processo terapeutico in corso. Nelle valutazioni in area critica si effettua la valutazione del paziente ricorrendo al protocollo ABCDE che consiste in una sequenza di valutazioni e di azioni mirate al trattamento delle lesioni immediatamente pericolose per la vita in un paziente critico. È necessario garantire scrupolosamente le cure assistenziali di base, come ad esempio l'igiene accurata del cavo orale, l'igiene perineale, l'ispezione della cute, la mobilitazione del paziente, oltre a garantire dignità e privacy alla persona assistita, perché un paziente di questo tipo è totalmente dipendente nella cura di sé e nel soddisfacimento

dei bisogni di base. Fondamentale è anche l'aspetto relazionale, soprattutto con i familiari della persona assistita che in questi casi hanno bisogno di fidarsi dei professionisti sanitari e di sapere che il proprio caro è assistito nel migliore dei modi. I valori ematici degli esami di laboratorio andrebbero controllati in un lasso temporale non troppo dilatato (a seconda del caso potrebbe essere necessario ogni 4-6-12 ore) analizzando in particolare l'emocromo, le piastrine, la coagulazione, i lattati e soprattutto il profilo elettrolitico e respiratorio attraverso l'EGA (emogasanalisi); essi consentono di valutare gli effetti metabolici in corso con particolare attenzione ai valori degli elettroliti che subiscono una discreta influenza in questo particolare trattamento. È anche raccomandato un controllo glicemico frequente per evitare che il glucosio ematico fuoriesca dai range prestabiliti: esso va mantenuto al di sotto di 150 mg/dl anche per mezzo della somministrazione insulinica continua secondo il caso. Oltre alla prevenzione delle infezioni, le competenze richieste prevedono inoltre uno stretto controllo globale delle principali funzionalità vitali, in particolar modo di quella respiratoria, emodinamica e neurologica e termoregolatrice (Baker E. *et al*, 2017). Il monitoraggio emodinamico è di primaria importanza. Non dimentichiamo che lo stato del paziente deriva appunto da un insulto di origine prettamente cardiovascolare. Proprio per questo è necessario attuare le seguenti strategie d'azione:

- Valutare la frequenza cardiaca attraverso la palpazione dei polsi periferici e centrale, la cute (colore, edemi presenti, idratazione);
- Monitorare costantemente la pressione arteriosa in maniera invasiva, grazie all'inserimento di un catetere arterioso possibilmente per via radiale (previa esecuzione del test di Allen) e la PVC tramite catetere venoso centrale (verificandone anche il corretto posizionamento eseguendo un RX torace, utile anche ad evidenziare precocemente eventuali complicanze polmonari);
- osservare il tracciato elettrocardiografico a 12 derivazioni ad intervalli regolari di tempo in quanto il paziente durante il trattamento potrebbe sviluppare aritmie (se presenti valutare la prescrizione medica di somministrare amiodarone in continuo);
- valutare insieme al medico se dovesse sussistere la necessità di dare un supporto vasoattivo o inotropo al paziente (mediante amine o nitroglicerina) per mantenere

la pressione arteriosa media (PAM) nel range 65-100 mmHg e la PVC nel range 10- 12 mmHg;

- mantenere un accurato bilancio idrico durante tutto il trattamento, prestando particolare attenzione alla diuresi ed agli esami biochimici seriatati per consentire la valutazione dell'adeguatezza del riempimento volemico e della situazione emodinamica;
- mantenere il paziente in un regime di restrizione idrica, poiché l'iperidratazione compromette la diffusione dell'ossigeno a livello polmonare;
- prevenire la disidratazione, tipica di questo gruppo di pazienti a causa di diversi fattori concomitanti (bassa gittata, lesioni ischemiche, restrizione idrica), con il conseguente sviluppo di insufficienza "pre-renale"; in caso di comparsa di insufficienza renale deve essere tempestivamente trattata in modo aggressivo poiché peggiora l'outcome finale.

Il controllo della funzionalità respiratoria, essendo il paziente sedato, intubato e ventilato, è fondamentale per valutare il livello di ossigenazione per evitare l'insorgenza di complicanze come l'ipossia. È competenza dell'infermiere:

- Controllare la pervietà delle vie aeree e il corretto posizionamento del tubo endotracheale o la sua sostituzione, provvedendo a monitorare la corretta pressione di cuffiaggio, broncoaspirando le secrezioni al bisogno e garantendo una frequente igiene orale;
- Eseguire un monitoraggio continuo della tensione di anidride carbonica di fine espirazione (ETCO₂), parametro importante che specifica l'adeguatezza della ventilazione in ogni sua fase;
- Controllare frequentemente il corretto posizionamento del sistema di ventilazione poiché dislocandosi può non fornire una ventilazione efficace al paziente;
- Valutare che l'espansione polmonare sia bilaterale, simmetrica, che la frequenza respiratoria sia quella desiderata, che non siano presenti rumori respiratori patologici;
- Controllare che i parametri della ventilazione stiano nei range prestabiliti: in particolare la FiO₂ deve essere impostata in modo che i valori siano PaO₂ =100 mmHg, SpO₂ 94-96% e PaCO₂ 35- 40mmHg. È opportuno che la PaO₂

somministrata sia tale da non dare iperossiemia (ossia la pressione parziale dell'ossigeno alveolare maggiore di quella esistente nell'aria, osservabile dopo somministrazione di ossigeno) poiché essa incrementa lo stress ossidativo e la formazione a livello cerebrale dei radicali liberi dell'ossigeno, che determinano un outcome negativo. Per questo è importante eseguire l'EGA con una certa frequenza per monitorare oltre la funzionalità respiratoria anche gli elettroliti, l'equilibrio acido-base e i lattati, importanti indicatori metabolici.

È chiara l'importanza del monitoraggio della temperatura corporea in un trattamento come questo. Per monitorare la temperatura corporea si possono prendere in considerazione valori misurati a livello timpanico, esofageo, vescicale, o per mezzo di sonde endovasali. Tuttavia è raccomandata la rilevazione simultanea e il confronto delle misurazioni ottenute da siti diversi poiché bisogna tenere conto dei fattori che possono influenzarle: la temperatura vescicale rilevata grazie all'utilizzo di cateteri specifici con sonde termiche annesse può essere alterata rispetto alla realtà se il paziente è oligurico; quella rilevata a livello timpanico, che teoricamente riflette in modo semplice e non invasivo la temperatura epidurale, può invece perdere la sua caratteristica precisione in caso di occlusioni a livello del canale uditivo. È sconsigliata la rilevazione rettale poiché spesso non coincide a quella intracranica. Un ottimo device sembra essere quello esofageo localizzato nel terzo medio a 32-34 cm di profondità. È quindi importante nel corso della procedura un continuo e affidabile monitoraggio della temperatura interna, per limitare il più possibile le variazioni termiche rispetto al target terapeutico.

Nel corso del trattamento non è necessario effettuare un monitoraggio neurologico in quanto il paziente è sedato e curarizzato; solo quando verrà sospesa la sedazione del paziente il controllo neurologico assumerà un'importanza fondamentale: teniamo ben presente che tutto il trattamento è volto proprio a garantire la miglior funzionalità cerebrale alla dimissione ed è quindi fondamentale valutare l'entità del danno cerebrale direttamente attraverso i segni e i sintomi visibili al risveglio del paziente.

Gli strumenti utilizzati in tutto ciò sono:

- il monitoraggio dello stato di coscienza e dei segni vitali attraverso la GCS: una scala di valutazione neurologica utilizzata per tenere traccia dell'evoluzione clinica dello stato del paziente che valuta la risposta verbale, motoria e oculare;
- un'approfondita valutazione delle pupille (midriasi, miosi, anisocoria) dei movimenti oculari e dei relativi riflessi pupillari (fotomotore), corneale, palpebrale, oculo vestibolare, oculocefalico (in condizioni fisiologiche i globi oculari si muovono in maniera opposta al cranio), dei riflessi faringei e laringei;
- la ricerca della risposta motoria, ad esempio, attraverso il riflesso di Babinski, un riflesso di flessione dorsale dell'alluce, campanello di allarme per eventuali danni ai centri di controllo motorio;
- la valutazione della sensibilità dell'organismo e il livello di analgo-sedazione e di miolorisuluzione del paziente avvisando il medico di valutare il paziente qualora servisse una modifica del dosaggio sulla base dell'osservazione diretta (ad esempio presenza di brivido);
- i segni di peggioramento neurologico (vomito, alterazione della ventilazione, emodinamica instabile, aumento delle pressioni intracraniche);
- il monitoraggio dell'EEG (che evidenzia l'attività elettrica cerebrale);
- le procedure diagnostiche come RMN (che evidenzia le strutture midollari), TAC (che visualizza eventuali alterazioni organiche) o l'analisi dei potenziali evocati somatosensoriali che evidenziano le risposte cerebrali agli stimoli dell'ambiente esterno;
- una frequente valutazione specialistica da parte del neurologo.

2.9 MONITORAGGIO DELLA TEMPERATURA

Il monitoraggio della temperatura è di fondamentale importanza al fine di mantenere costante la temperatura corporea del paziente. Contemporaneamente permette di non sconfinare al di sotto di un determinato grado di ipotermia e quindi di non incorrere in gravi effetti collaterali. Esistono vari sistemi e sedi di rilevazione, ognuno dei quali è dotato di diverse caratteristiche di cui tener conto durante il trattamento ipotermico (Lefrant J. Y., 2003):

- **Catetere in arteria polmonare (Swan-Ganz)** → permette la rilevazione della temperatura del sangue e ne riflette in maniera precisa le variazioni. È un sistema invasivo preciso, al quale si possono associare complicanze nel posizionamento. Inoltre, ha un tempo di permanenza limitato ad un massimo di 72 h, ma resta il presidio più accurato per controllare la temperatura cerebrale.
- **Sonda esofagea** → riflette in modo affidabile le variazioni di temperatura ed è facile da posizionare, i rischi potenziali sono la dislocazione della sonda e le interferenze nella misurazione in presenza di un SNG (sondino naso-gastrico).
- **Sonda rettale** → è di facile posizionamento ma le misurazioni possono essere influenzate dalla presenza delle feci, inoltre, presenta il rischio di dislocazione.
- **Sonda vescicale** → è di facile posizionamento e permette un buon monitoraggio della temperatura, ma l'instaurarsi di oliguria può influenzarne la rilevazione.

CAPITOLO III

OBIETTIVO

L'obiettivo di questo elaborato è quello di individuare, nella letteratura internazionale, le evidenze sull'efficacia dell'ipotermia terapeutica indotta in pazienti con ROSC post-arresto cardiaco. Inoltre, è stato anche effettuato un confronto in termini di efficacia tra l'induzione pre-ospedaliera e ospedaliera.

MATERIALI E METODI

La strategia utilizzata per la ricerca di articoli scientifici è stata quella di utilizzare database biomedici presenti sul motore di ricerca "PubMed". La ricerca bibliografica è stata condotta tra il mese di Gennaio ed il mese di Marzo 2021.

Le stringhe di ricerca sono state formulate avvalendosi delle parole chiave, del metodo "PICO" e degli operatori booleani ("AND"):

Cardiac Arrest; Spontaneous ROSC; Post Cardiac Arrest Syndrome; Therapeutic Hypothermia; Therapeutic Hypothermia AND Post Cardiac Arrest Syndrome; Therapeutic Hypothermia AND Cardiac Arrest; Therapeutic Hypothermia AND Spontaneous ROSC; Therapeutic Hypothermia AND Nurse.

Problema/quesito:

Efficacia dell'ipotermia terapeutica indotta post-arresto cardiaco

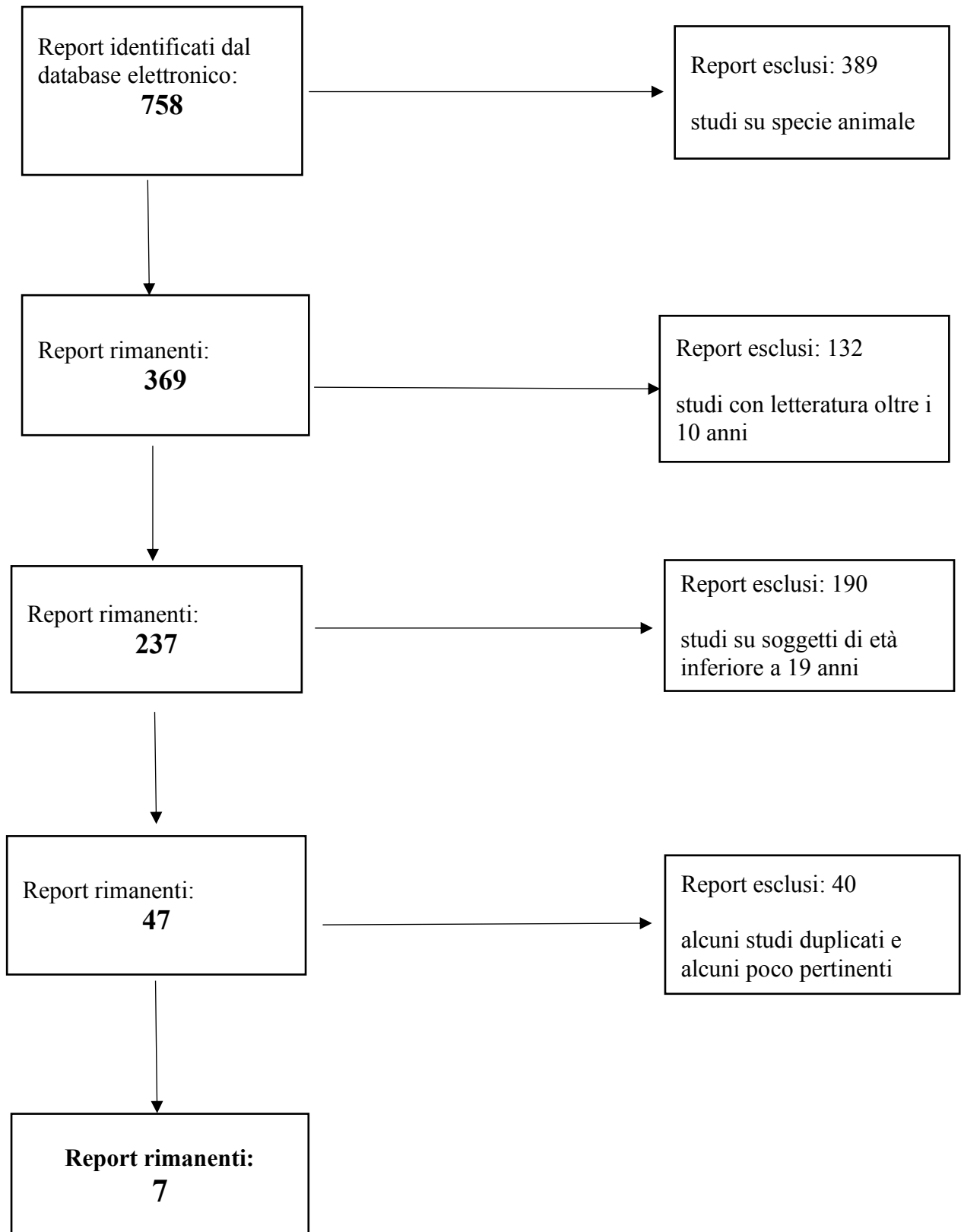
P	Paziente con ROSC post-arresto cardiaco
I	Ipotermia terapeutica: induzione pre-ospedaliera
C	Ipotermia terapeutica: induzione ospedaliera
O	Efficacia dell'ipotermia terapeutica indotta

Gli articoli sono stati selezionati con i seguenti criteri di inclusione:

- Letteratura pubblicata negli ultimi 10 anni;
- Lingua inglese ed italiana;
- Studi effettuati su una popolazione adulta (19 +);
- Studi effettuati sugli umani.

CAPITOLO IV:

ANALISI E DISCUSSIONE DEI RISULTATI



Titolo e Autore	Studio	Patologia	Risultati
<p>Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest.</p> <p>(Kim F. <i>et al</i>, JAMA 2014)</p> <p>doi: 10.1001/jama.2013.282173</p>	RCT	ACC (FV e senza FV)	<p>I 1359 (583 con FV e 776 senza FV) pazienti sono stati randomizzati in 2 gruppi: un gruppo di intervento (ha ricevuto raffreddamento pre-ospedaliero) e in un gruppo di controllo (ha ricevuto il raffreddamento all'arrivo in ospedale). La sopravvivenza alla dimissione ospedaliera è stata simile tra i gruppi di intervento e di controllo: pazienti con FV (62,7% [95% CI, 57,0 - 68,0%] vs 64,3% [95% CI, 58,6% - 69,5%], P = 0,69) - pazienti senza FV (19,2% [95% CI, 15,6% - 23,4%] vs 16,3% [95% CI, 12,9% - 20,4%], P = 30). Inoltre, nei pazienti con FV, il 57,5% [IC 95%, 51,8% - 63,1%] dei casi ha avuto un recupero completo o una compromissione lieve vs 61,9% [95 % CI, 56,2% - 67,2%] dei controlli; P = 0,69. Nei pazienti senza FV invece, il 14,4% [95% CI, 11,3% - 18,2%] dei casi vs 13,4% [95% CI, 10,4% - 17,2%] dei controlli; P = 30. Infine, il gruppo di intervento ha avuto un aumento dell'uso di diuretici per trattare l'edema polmonare. Quindi, l'uso del raffreddamento pre-ospedaliero non ha migliorato la sopravvivenza o lo stato neurologico tra i pazienti rianimati da FV e quelli senza FV.</p>
<p>Pre-hospital versus intra-hospital initiation of cooling for survival and neuroprotection after out-of-hospital cardiac arrest.</p>	Meta-analisi	ACC	<p>2369 partecipanti sono stati randomizzati sull'induzione del raffreddamento pre-ospedaliero rispetto al raffreddamento in ospedale. Tra gli adulti che hanno ricevuto l'induzione pre-ospedaliera del raffreddamento si è visto che può aumentare il rischio di nuovi arresti cardiaci. Gli autori di questo studio</p>

<p>(Arrich J. <i>et al</i>, 2016)</p> <p>doi: 10.1002/14651858.CD010570.pub2</p>			<p>dichiarano che non ci sono prove convincenti per delineare chiaramente gli effetti benefici o dannosi dell'induzione del raffreddamento pre-ospedaliero rispetto all'induzione del raffreddamento in ospedale. Ma dichiarano anche che, se il supporto vitale di base ha successo, l'ipotermia terapeutica è utile nel ridurre il danno cerebrale ed è raccomandata dalle linee guida internazionali per il trattamento post-arresto cardiaco. La tempistica ottimale per l'avvio dell'intervento non è chiara. Nessuno degli studi ha trovato prove sul beneficio del raffreddamento pre-ospedaliero rispetto al raffreddamento ospedaliero.</p>
<p>Prehospital therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest</p> <p>(Chaoran N. <i>et al</i>, 2016)</p> <p>doi: 10.1016/j.ajem.2016.09.007</p>	<p>RS e Meta-analisi</p>	<p>ACC</p>	<p>5 studi sono stati inclusi in questa meta-analisi. L'ipotermia terapeutica pre-ospedaliera indotta con SF a 4 °C in pazienti con arresto cardiaco ha ridotto la temperatura corporea all'arrivo in ospedale ma non ha migliorato la sopravvivenza e gli esiti neurologici favorevoli alla dimissione. L'infusione di SF fredda non ha aumentato l'incidenza di edema polmonare ma ha aumentato l'incidenza di comparsa di nuovi arresti cardiaci.</p>
<p>Mild induced hypothermia and survival after out-of-hospital cardiac arrest.</p> <p>(Martinell L. <i>et al</i>, 2017)</p> <p>doi: 10.1016/j.ajem.2017.04.071</p>	<p>RCT</p>	<p>ACC</p>	<p>871 pazienti sono stati inclusi nell'analisi. La sopravvivenza a 30 giorni senza aggiustamenti nei dati è stata: del 37% in 386 su 871 (44%) pazienti trattati con ipotermia terapeutica indotta e del 13% in 485 su 871 (56%) pazienti non trattati con ipotermia terapeutica indotta. L'odds ratio (OR) per la sopravvivenza a 30 giorni nei pazienti trattati con TH rispetto ai pazienti non trattati con TH era 3,79 (95% IC, 2,71- 5,29; P < 0,0001). Utilizzando l'analisi del punteggio di propensione stratificata e inoltre l'aggiustamento per i fattori ospedalieri, la sopravvivenza a 30 giorni non era significativamente diversa nei</p>

			<p>pazienti trattati con TH rispetto ai pazienti non trattati con TH; OR 1,33 (IC 95%, 0,83 – 2,15; P = 0,24). L'utilizzo di più imputazioni per gestire i dati mancanti ha prodotto un OR aggiustato simile di 1,40 (IC 95% 0,88 – 2,22; P = 0,15). Un buon esito neurologico alla dimissione dall'ospedale è stato osservato nell'82% dei pazienti dimessi vivi. Si è visto che il trattamento con TH non è stato significativamente associato ad un aumento della sopravvivenza a 30 giorni nei pazienti che rimanevano incoscienti dopo l'arresto cardiaco.</p>
<p>Prehospital cooling to improve successful targeted temperature management after cardiac arrest.</p> <p>(Scales D. C. <i>et al</i>, 2017)</p> <p>doi: 10.1016/j.resuscitation.2017.10.002</p>	RCT	ACC	<p>585 pazienti sono stati randomizzati, 279 fanno parte del gruppo dei casi e hanno ricevuto ipotermia terapeutica pre-ospedaliera, mentre 306 fanno parte del gruppo di controllo. Il raffreddamento pre-ospedaliero non ha aumentato i tassi di 'TTM riuscita' (30% vs 25%; RR = 1,17; IC 95%, 0,91-1,52; P = 0,22), ma ha aumentato i tassi di applicazione di TTM in ospedale (68% vs 56%; RR = 1,21; IC 95%, 1,07-1,37; P = 0,003). La sopravvivenza con un buon esito neurologico (29% vs 26%; RR = 1,13, IC 95%, 0,87-1,47; P = 0,37) era simile. Si è visto che il raffreddamento pre-ospedaliero non era associato ad un nuovo arresto durante il trasporto (7,5% vs 8,2%; RR = 0,94; 95% IC, 0,54-1,63; P = 0,83) ma era associato a una ridotta incidenza di edema polmonare all'arrivo al pronto soccorso (12% vs 18 %; RR = 0,66; IC 95%, 0,44-0,99; P = 0,04).</p> <p>Il raffreddamento pre-ospedaliero avviato 5 minuti dopo il ROSC non ha aumentato le percentuali di raggiungimento di una temperatura target di 32-34 °C entro 6 ore dall'arrivo in ospedale, ma è stato sicuro e ha aumentato l'applicazione di TTM in ospedale.</p>

<p>The efficacy and safety of pre-hospital cooling after out-of-hospital cardiac arrest.</p> <p>(Lindsay P. J. <i>et al</i>, 2018)</p> <p>doi: 10.1186/s13054-018-1984-2</p>	<p>RS e Meta-analisi</p>	<p>ACC</p>	<p>Sono stati inclusi 10 studi clinici comprendenti 4220 pazienti. Non si sono evidenziate differenze significative tra i due gruppi per l'outcome primario del recupero neurologico (RR = 1,04, IC 95%, 0,93-1,15) e l'outcome secondario di sopravvivenza alla dimissione ospedaliera (RR = 1,01, IC 95%, 0,92-1,11). Si è evidenziata una temperatura significativamente più bassa all'arrivo in ospedale nei pazienti che ricevevano TH pre-ospedaliero (differenza media - 0,83, IC 95% - 1,03 a - 0,63). L' TH pre-ospedaliera ha aumentato significativamente il rischio di un nuovo arresto (RR 1,19, IC 95%, da 1,00 a 1,41). Non sono state osservate differenze di sopravvivenza tra i sottogruppi di pazienti che hanno ricevuto TH intra-arresto o TH post-arresto e che presentavano ritmi defibrillabili o ritmi non defibrillabili.</p>
<p>Targeted Temperature Management for Treatment of Cardiac Arrest</p> <p>(Rasmussen T. P. <i>et al</i>, 2020)</p> <p>doi: 10.1007/s11936-020-00846-6</p>	<p>RS</p>	<p>ACC</p>	<p>La gestione mirata della temperatura (TTM) è l'unica strategia dimostrata per ridurre il rischio di disabilità neurologica in pazienti con arresto cardiaco.</p> <p>Dopo i primi studi che hanno dimostrato il beneficio della TTM nell'arresto cardiaco extra-ospedaliero dovuto a un ritmo defibrillabile, studi più recenti hanno esteso il beneficio della TTM ai pazienti con un ritmo non defibrillabile e con arresto cardiaco intra-ospedaliero. Non è stato dimostrato il beneficio del raffreddamento pre-ospedaliero e l'uso di soluzione salina fredda per via endovenosa in ambiente pre-ospedaliero può essere dannoso.</p> <p>Il TTM è un trattamento efficace che può ridurre il rischio di disabilità neurologica in tali pazienti.</p>

Tabella 1. Caratteristiche principali degli studi individuati

Nei 7 report analizzati, uno studio clinico randomizzato di Kim F. *et al*, pubblicato su JAMA nel 2014, relativo all'effetto dell'induzione pre-ospedaliera di ipotermia terapeutica, è stato effettuato su adulti con arresto cardiaco sottoposti ad ipotermia terapeutica indotta attraverso l'infusione (fino a 2 litri) di soluzione salina (SF) a 4 °C subito dopo il ROSC. I pazienti eleggibili erano 1359 (583 con FV e 776 senza FV) e sono stati randomizzati tra il 15 dicembre 2007 e il 7 dicembre 2012. I follow-up dei pazienti sono stati completati entro il maggio 2013. I pazienti sono stati randomizzati e divisi in un gruppo di intervento (che ha ricevuto raffreddamento pre-ospedaliero) e in un gruppo di controllo (che ha ricevuto il raffreddamento all'arrivo in ospedale). L'intervento ha ridotto la temperatura media interna di 1,20 °C (95% IC, da -1,33 °C a - 1,07 °C) nei pazienti con FV e di 1,30 °C (95% IC, da -1,40 °C a -1,20 °C) in pazienti senza FV all'arrivo in ospedale. Il tempo per raggiungere una temperatura inferiore a 34 °C, del gruppo di intervento, è stato ridotto di circa 1 ora rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, la sopravvivenza alla dimissione ospedaliera è stata simile tra i gruppi di intervento e di controllo: tra i pazienti con FV (62,7% [95% CI, 57,0 - 68,0%] vs 64,3% [95% CI, 58,6% - 69,5%], P = 0,69) e i pazienti senza FV (19,2% [95% CI, 15,6% - 23,4%] vs 16,3% [95% CI, 12,9% - 20,4%], P = 30). Inoltre, nei pazienti con FV, il 57,5% [IC 95%, 51,8% - 63,1%] dei casi ha avuto un recupero completo o una compromissione lieve vs 61,9% [95 % CI, 56,2% - 67,2%] dei controlli; P = 0,69. Nei pazienti senza FV invece, il 14,4% [95% CI, 11,3% - 18,2%] dei casi vs 13,4% [95% CI, 10,4% - 17,2%] dei controlli; P = 30. Nel complesso, il gruppo di intervento ha avuto un aumento dell'uso di diuretici per trattare l'edema polmonare che compariva alla prima radiografia del torace. Questi eventi si sono risolti entro 24 ore dal ricovero.

Sebbene l'uso del raffreddamento pre-ospedaliero abbia ridotto la temperatura interna all'arrivo in ospedale e ridotto il tempo per raggiungere una temperatura di 34 °C, non ha migliorato la sopravvivenza o lo stato neurologico tra i pazienti rianimati da FV e quelli senza FV.

Una revisione sistematica con metanalisi, condotta da Arrich J. *et al* nel 2016, dice che l'ipotermia terapeutica indotta si è dimostrata benefica per quanto riguarda gli esiti neurologici dei pazienti che sono stati rianimati da arresto-cardiaco, ma non è chiaro quando questo intervento dovrebbe essere avviato. Questo studio è stato effettuato con

l'obiettivo di valutare gli effetti dell'inizio del raffreddamento pre-ospedaliero sulla sopravvivenza e sugli esiti neurologici rispetto all'induzione ospedaliera. Sono stati inclusi sette RCT (2369 partecipanti randomizzati) sull'induzione del raffreddamento pre-ospedaliero rispetto al raffreddamento in ospedale. Gli eventi avversi sono rari: sulla base di quattro studi con 1713 adulti l'induzione pre-ospedaliera del raffreddamento può aumentare il rischio di nuovi arresti cardiaci. Le conclusioni degli autori di questo studio dichiarano che non ci sono prove convincenti per delineare chiaramente gli effetti benefici o dannosi dell'induzione del raffreddamento pre-ospedaliero rispetto all'induzione del raffreddamento in ospedale. Ma dichiarano anche che, se il supporto vitale di base ha successo, l'ipotermia terapeutica è utile nel ridurre il danno cerebrale ed è raccomandata dalle linee guida internazionali per il trattamento post-arresto cardiaco. La tempistica ottimale per l'avvio dell'intervento non è chiara. Gli effetti dell'intervento sono stati misurati in base alla sopravvivenza e al danno cerebrale, insieme agli effetti collaterali, alla qualità di vita e alla durata della degenza in pazienti che hanno ricevuto l'ipotermia terapeutica prima del ricovero in ospedale rispetto a quelli che l'hanno ricevuta dopo il ricovero. Nessuno degli studi ha trovato prove sul beneficio del raffreddamento pre-ospedaliero rispetto al raffreddamento ospedaliero. È stato scoperto che negli adulti che hanno ricevuto il raffreddamento pre-ospedaliero, la possibilità che si verificasse di nuovo l'arresto cardiaco prima di essere ricoverato era leggermente maggiore.

L'efficacia e la sicurezza dell'infusione di liquidi ghiacciati per l'induzione dell'ipotermia pre-ospedaliera nelle vittime di arresto cardiaco non sono chiare. Questo studio di Chaoran N. *et al*, 2016, ha valutato i suoi effetti nelle vittime di arresto cardiaco.

È stato visto che i metodi di raffreddamento erano limitati all'utilizzo di SF fredda. Tra 1155 citazioni, 5 studi sono stati inclusi in questa meta-analisi. L'analisi aggregata di questi studi non ha rivelato differenze nella sopravvivenza alla dimissione ospedaliera, negli esiti neurologici favorevoli e nell'incidenza di edema polmonare tra il gruppo di trattamento e il gruppo di controllo.

In conclusione, si è visto che l'ipotermia terapeutica pre-ospedaliera indotta con SF a 4°C in pazienti con arresto cardiaco ha ridotto la temperatura corporea all'arrivo in ospedale, ma non ha migliorato la sopravvivenza e gli esiti neurologici favorevoli alla dimissione.

L'infusione di SF fredda non ha aumentato l'incidenza di edema polmonare ma ha aumentato l'incidenza di comparsa di nuovi arresti cardiaci.

Uno studio retrospettivo di Martinell L. *et al*, 2017 ha valutato l'associazione dell'ipotermia terapeutica indotta con la sopravvivenza a 30 giorni dopo l'arresto cardiaco in una comunità svedese dal 2003 al 2015.

Su 3680 pazienti con arresto cardiaco, 1100 sono stati ricoverati in ospedale dopo il ROSC e 871 pazienti, rimasti incoscienti, sono stati inclusi nell'analisi. I dati pre-ospedalieri sono stati estratti dal registro svedese della rianimazione cardiopolmonare e i dati ospedalieri sono stati estratti dalle cartelle cliniche. Sono state eseguite analisi del punteggio di propensione su set di dati completi e analisi del punteggio di regressione logistica multi-variabile con più assegnazioni per compensare i dati mancanti.

La sopravvivenza a 30 giorni senza aggiustamenti nei dati è stata: del 37% in 386 su 871 (44%) pazienti trattati con ipotermia terapeutica indotta e del 13% in 485 su 871 (56%) pazienti non trattati con ipotermia terapeutica indotta. L'odds ratio (OR) per la sopravvivenza a 30 giorni nei pazienti trattati con TH rispetto ai pazienti non trattati con TH era 3,79 (95% IC, 2,71- 5,29; $P < 0,0001$). Utilizzando l'analisi del punteggio di propensione stratificata e inoltre l'aggiustamento per i fattori ospedalieri, la sopravvivenza a 30 giorni non era significativamente diversa nei pazienti trattati con TH rispetto ai pazienti non trattati con TH; OR 1,33 (IC 95%, 0,83 – 2,15; $P = 0,24$). L'utilizzo di più imputazioni per gestire i dati mancanti ha prodotto un OR aggiustato simile di 1,40 (IC 95% 0,88 – 2,22; $P = 0,15$). Un buon esito neurologico alla dimissione dall'ospedale è stato osservato nell'82% dei pazienti dimessi vivi.

In conclusione, si è visto che il trattamento con TH non è stato significativamente associato ad un aumento della sopravvivenza a 30 giorni nei pazienti che rimanevano incoscienti dopo l'arresto cardiaco.

Un altro report analizzato è uno studio randomizzato controllato di Scales D. C. *et al*, 2017, sul raffreddamento pre-ospedaliero per migliorare la gestione mirata della temperatura (TTM) dopo l'arresto cardiaco, con l'obiettivo di determinare se il raffreddamento pre-ospedaliero (avviato 5 minuti dopo il ROSC) porta a tassi più elevati

di “TTM riuscito” (raggiungimento della temperatura target di 32-34 °C) entro 6 h dall’arrivo in ospedale.

La gestione mirata della temperatura (TTM) migliora la sopravvivenza con un buon esito neurologico dopo l'arresto cardiaco, ma viene erogata in modo incoerente e spesso con ritardo.

585 pazienti sono stati randomizzati, 279 fanno parte del gruppo dei casi e hanno ricevuto ipotermia terapeutica pre-ospedaliera, mentre 306 fanno parte del gruppo di controllo. Il raffreddamento pre-ospedaliero non ha aumentato i tassi di 'TTM riuscita' (30% vs 25%; RR = 1,17; IC 95%, 0,91-1,52; P = 0,22), ma ha aumentato i tassi di applicazione di TTM in ospedale (68% vs 56%; RR = 1,21; IC 95%, 1,07-1,37; P = 0,003). La sopravvivenza con un buon esito neurologico (29% vs 26%; RR = 1,13, IC 95%, 0,87-1,47; P = 0,37) era simile. Si è potuto evidenziare che il raffreddamento pre-ospedaliero non era associato al nuovo arresto durante il trasporto (7,5% vs 8,2%; RR = 0,94; 95% IC, 0,54-1,63; P = 0,83) ma era associato a una ridotta incidenza di edema polmonare all’arrivo al pronto soccorso (12% vs 18 %; RR = 0,66; IC 95%, 0,44-0,99; P = 0,04).

Il raffreddamento pre-ospedaliero avviato 5 minuti dopo il ROSC non ha aumentato le percentuali di raggiungimento di una temperatura target di 32-34 °C entro 6 ore dall'arrivo in ospedale, ma è stato sicuro e ha aumentato l'applicazione di TTM in ospedale.

Una revisione sistematica e una metanalisi sull'efficacia e la sicurezza del raffreddamento pre-ospedaliero dopo l'arresto cardiaco di Lindsay P. J. *et al*, 2018 ha studiato come una lieve ipotermia terapeutica (TH) migliora la sopravvivenza e gli esiti neurologici nei pazienti dopo arresto cardiaco. Le linee guida internazionali supportano fortemente l'avvio dell' TH per tutti gli individui idonei che presentano arresto cardiaco; tuttavia, la tempistica dell'inizio del raffreddamento rimane incerta. Questa revisione sistematica e metanalisi sono state condotte con tutti gli studi randomizzati controllati (RCT) disponibili per esplorare l'efficacia e la sicurezza dell'inizio della TH pre-ospedaliera in pazienti con arresto cardiaco.

Sono stati inclusi un totale di 10 studi clinici comprendenti 4220 pazienti. Non c'erano differenze significative tra i due bracci per l'outcome primario del recupero neurologico (RR = 1,04, IC 95%, 0,93-1,15) o l'outcome secondario di sopravvivenza alla dimissione ospedaliera (RR = 1,01, IC 95%, 0,92-1,11). Tuttavia, si è evidenziata una temperatura

significativamente più bassa all'arrivo in ospedale nei pazienti che ricevevano TH pre-ospedaliero (differenza media - 0,83, IC 95% - 1,03 a - 0,63). La TH pre-ospedaliera ha aumentato significativamente il rischio di un nuovo arresto (RR 1,19, IC 95%, da 1,00 a 1,41). Non sono state osservate differenze di sopravvivenza tra i sottogruppi di pazienti che hanno ricevuto TH intra-arresto o TH post-arresto e che presentavano ritmi defibrillabili o ritmi non defibrillabili.

In conclusione, la TH pre-ospedaliera riduce efficacemente la temperatura corporea al momento dell'arrivo in ospedale. Tuttavia, non migliora i tassi di sopravvivenza con un buon esito neurologico o la sopravvivenza globale ed è associato ad un aumento del rischio di nuovo arresto.

Una revisione sulla gestione mirata della temperatura per il trattamento dell'arresto cardiaco di Rasmussen T.P. *et al*, 2020, ha evidenziato che l'arresto cardiaco è una condizione comune associata ad alta mortalità e ad un rischio sostanziale di danno neurologico tra i sopravvissuti. La gestione mirata della temperatura (TTM) è l'unica strategia dimostrata per ridurre il rischio di disabilità neurologica in pazienti con arresto cardiaco.

Dopo i primi studi che hanno dimostrato il beneficio della TTM nell'arresto cardiaco extra-ospedaliero dovuto a un ritmo defibrillabile, studi più recenti hanno esteso il beneficio della TTM ai pazienti con un ritmo non defibrillabile e con arresto cardiaco intra-ospedaliero. Sebbene l'inizio precoce della TTM sembri essere benefico, il beneficio del raffreddamento pre-ospedaliero non è stato dimostrato e l'uso di soluzione salina fredda per via endovenosa in ambiente pre-ospedaliero può essere dannoso.

In conclusione, si è visto che esiste un rischio sostanziale di danno neurologico nei sopravvissuti all'arresto cardiaco che rimangono in coma. Il TTM è un trattamento efficace che può ridurre il rischio di disabilità neurologica in tali pazienti e idealmente fornito come parte di una gestione post-rianimazione completa e mirata da un team multidisciplinare in ospedale.

Come purtroppo solitamente accade, i trattamenti clinici pratici si adeguano con un certo ritardo alle nuove evidenze scientifiche; in Italia i primi commenti critici riguardanti queste nuove evidenze furono espressi sul Giornale Italiano di Cardiologia nel 2014 dagli

autori Massimo Massetti, Claudio Sandroni e Alfonso Ielasi e nel 2015 da parte del dott. Tommaso Pellis, che ha proseguito gli studi e la ricerca assieme al dottor P. Pelosi fino ad arrivare a marzo 2019, dove ha finalmente avuto luogo la prima discussione ufficiale basata sui nuovi outcomes, in un congresso della Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI) all'Università degli studi di Genova che ha visto coinvolti molti medici e ricercatori italiani delle tecniche rianimatorie. Tuttavia, siamo ancora in attesa della pubblicazione ufficiale di questi nuovi dati nazionali espressi in questo importante congresso, che dovrebbero indurre tutte le terapie intensive d'Italia ad adottare le nuove linee guida a breve.

CAPITOLO V

CONCLUSIONI

L'arresto cardiaco rappresenta da sempre uno degli eventi più critici da trattare, ma la standardizzazione e l'uniformità dei protocolli di gestione stanno migliorando sempre di più i risultati finali e le strategie di prevenzione nella popolazione. Una delle responsabilità più importanti dell'infermiere deve essere proprio rivolta in questa direzione: come anche richiamato nel profilo professionale del DM 739/'94, "l'infermiere partecipa all'identificazione dei bisogni di salute della persona e della collettività"; in questo caso sviluppando la sua natura educativa attraverso dei programmi di formazione, l'infermiere ha il dovere di trasmettere alla popolazione laica e sanitaria, la capacità di riconoscere e trattare correttamente un arresto cardiaco poiché, come abbiamo visto, è la gestione precoce dell'evento nei primissimi minuti a risultare determinante sul risultato finale a prescindere dalla tipologia di trattamento post-arresto. È importante dare significato ai grandi sforzi a cui si sta assistendo nel panorama della ricerca clinica nazionale ed internazionale per raggiungere una qualità delle manovre post-rianimatorie sempre più alta. La cura del paziente post-ACC continua a rappresentare, infatti, una delle più complesse terapie da attuare e nonostante il trattamento post ROSC rappresenti solo la parte finale di quella "catena della sopravvivenza", essa è di estrema importanza ed è fondamentale investire con l'obiettivo di migliorare ulteriormente la prognosi dei pazienti con ACC. La corretta gestione di un arresto cardiaco dovrebbe essere un tema di interesse prioritario per ogni professionista sanitario a prescindere dal settore specialistico di appartenenza.

Alla luce di questa revisione narrativa della letteratura si può affermare che gli articoli analizzati riportano evidenze sull'effetto benefico neuro-protettivo dell'ipotermia terapeutica, anche se questo trattamento non è esente da complicanze; all'unisono, però, gli articoli evidenziano che non ci sono dati che indicano quale sia il timing per l'induzione dell'ipotermia terapeutica; quindi, non ci sono evidenze scientifiche sugli effetti benefici dell'induzione pre-ospedaliera, piuttosto che ospedaliera, dell'ipotermia terapeutica.

Possiamo però dire che, come evidenziato dallo studio di Kim F. *et al*, JAMA 2014, i pazienti che hanno ricevuto ipotermia terapeutica indotta pre-ospedaliera hanno avuto un aumento della prescrizione di diuretici per trattare l'edema polmonare; quindi, sebbene

l'induzione pre-ospedaliera abbia ridotto la temperatura interna all'arrivo in ospedale e abbia ridotto il tempo per raggiungere una temperatura target di 34 °C, non ha migliorato la sopravvivenza o l'outcome neurologico rispetto a quelli che hanno ricevuto l'ipotermia terapeutica all'arrivo in ospedale.

Uno studio metanalitico di Chaoran N. *et al*, 2016 evidenzia, invece, che l'infusione pre-ospedaliera di SF a 4°C riduce la temperatura corporea all'arrivo in ospedale pur non migliorando la sopravvivenza e gli esiti neurologici favorevoli alla dimissione.

A differenza dello studio di Kim F. *et al*, JAMA 2014, questa metanalisi evidenzia che l'infusione di SF fredda non aumenta l'incidenza di edema polmonare, ma aumenta il rischio di comparsa di nuovi arresti cardiaci.

Anche lo studio di Arrich J. *et al*, 2016 ci conferma che non è chiaro il timing d'induzione dell'ipotermia terapeutica. Quello che però emerge da questo studio è il fatto che non ci sono evidenze che delineano gli effetti benefici dell'induzione pre-ospedaliera della TH rispetto all'induzione ospedaliera.

Anche in questo studio viene evidenziato che l'induzione pre-ospedaliera aumenta il rischio di sviluppare un nuovo arresto cardiaco prima del ricovero in ospedale, a conferma delle evidenze emerse negli studi analizzati precedentemente.

Questa teoria viene anche confermata da una revisione sistematica e metanalisi di Lindsay P. J. *et al*, 2018.

Infine, in una revisione sulla gestione mirata della temperatura (TTM) di Rasmussen T. P. *et al*, del 2020 si è visto che il TTM è un nuovo trattamento efficace e con meno complicanze per quanto riguarda la riduzione del rischio di disabilità neurologica.

Per quanto riguarda la regione Marche, l'induzione pre-ospedaliera dell'ipotermia terapeutica non viene utilizzata, questo perché gli spostamenti dei pazienti critici, soprattutto se in elisoccorso, sono piuttosto brevi, quindi le unità di soccorso avanzato territoriale hanno avuto in dotazione dei massaggiatori cardiaci automatici che utilizzano durante il trasporto dei pazienti in arresto cardiaco verso i centri ospedalieri più adatti alla tipologia di paziente.

BIBLIOGRAFIA

AHA, linee guida per RCP ed ECC 2020;

Arrich J., M. Holzer, C. Havel, A. M. Warenits, and H. Herkner, "Pre-hospital versus in-hospital initiation of cooling for survival and neuroprotection after out-of-hospital cardiac arrest," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2016, no. 3. 2016, doi: 10.1002/14651858.CD010570.pub2;

Baker E., Lee G. et al, The science of reperfusion after cardiac arrest - Implications for emergency nurses, *International Emergency Nursing* 2017;

Bernard S. A. *et al.*, "Treatment of Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest with Induced Hypothermia," *N. Engl. J. Med.*, vol. 346, no. 8, 2002, doi: 10.1056/nejmoa003289;

Brochure EMCOOLS FlexPad, 2011;

Callaway C. W. *et al.*, "Part 4: Advanced life support: 2015 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations," *Circulation*, vol. 132, 2015, doi: 10.1161/CIR.0000000000000273;

Chaoran N., J. Dong, P. Zhang, X. Liu, and F. Han, "Prehospital therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis," *American Journal of Emergency Medicine*, vol. 34, no. 11. 2016, doi: 10.1016/j.ajem.2016.09.007;

Dankiewicz J. *et al.*, "Infectious complications after out-of-hospital cardiac arrest-A comparison between two target temperatures," *Resuscitation*, vol. 113, 2017, doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.12.008;

Derwall M., M. Fries, and R. Rossaint, "Sudden cardiac death: Role of therapeutic hypothermia," *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.*, vol. 16, no. 2, 2012;

Gianfrancesco F., L'ipotermia terapeutica indotta per limitare il danno cerebrale, 2017;

Iemi K. *et al* La tecnica dell'ipotermia nel trauma cranico. M&A mensile italiano del soccorso, 2007;

ILCOR, Linee Guida, 2004;

ILCOR ALS Task Force, Temperature Management After Cardiac Arrest, 2015;

IRC, Trattamento della sindrome post-arresto cardiaco, 2015;

Kim F. *et al.*, "Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest a randomized clinical trial," *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 311, no. 1, 2014, doi: 10.1001/jama.2013.282173;

Kirkegaard H., F. S. Taccone, M. Skrifvars, and E. Søreide, "Postresuscitation Care after Out-of-hospital Cardiac Arrest: Clinical Update and Focus on Targeted Temperature Management," *Anesthesiology*, vol. 131, no. 1, 2019, doi: 10.1097/ALN.0000000000002700;

Koopmans M. *et al.*, "Microcirculatory perfusion and vascular reactivity are altered in post cardiac arrest patients, irrespective of target temperature management to 33°C vs 36°C," *Resuscitation*, vol. 86, 2015, doi: 10.1016/j.resuscitation.2014.09.025;

Kuboyama K., P. Safar, A. Radovsky, S. A. Tisherman, S. W. Stezoski, and H. Alexander, "Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: A prospective, randomized study," *Crit. Care Med.*, vol. 21, no. 9, 1993, doi: 10.1097/00003246-199309000-00019;

Lefrant J. Y. *et al.*, "Temperature measurement in intensive care patients: Comparison of urinary bladder, oesophageal, rectal, axillary, and inguinal methods versus pulmonary artery core method," *Intensive Care Med.*, vol. 29, no. 3, 2003, doi: 10.1007/s00134-002-1619-5;

Leong S. H. B. *et al.*, "Therapeutic temperature management (TTM): Post-resuscitation care for adult cardiac arrest, with recommendations from the national TTM workgroup," *Singapore Medical Journal*, vol. 58, no. 7, 2017, doi: 10.11622/smedj.2017067;

Lindsay P. J., D. Buell, and D. C. Scales, "The efficacy and safety of pre-hospital cooling after out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis," *Crit. Care*, vol. 22, no. 1, 2018, doi: 10.1186/s13054-018-1984-2;

Machem C. C. and K. Zafren, "Accidental hypothermia in adults Accidental hypothermia in adults," *UpToDate*, 2019;

Manuale di rianimazione cardio-polmonare di base e defibrillazione nell'adulto secondo le Raccomandazioni ILCOR 2015 – linee guida ERC 2015 – linee guida AHA 2015;

Martinell L., J. Herlitz, T. Karlsson, N. Nielsen, and C. Rylander, "Mild induced hypothermia and survival after out-of-hospital cardiac arrest," *Am. J. Emerg. Med.*, vol. 35, no. 11, 2017, doi: 10.1016/j.ajem.2017.04.071;

Muzzi M., Andrea Carraretto, Rianimazione generale e medicina critica; Dipartimento di Emergenza urgenza; Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Ipotermia terapeutica: gestione infermieristica in terapia intensiva;

Negovsky V. A., "The second step in resuscitation-the treatment of the 'post-resuscitation' disease," *Resuscitation*, vol. 1, no. 1, 1972, doi: 10.1016/0300-9572(72)90058-5;

NICE Linee Guida, The RhinoChill intranasal cooling system for reducing temperature after cardiac arrest, 2014;

Nolan J. P., M. F. Hazinski, P. A. Steen, and L. B. Becker, "Controversial Topics from the 2005 International Consensus Conference on cardiopulmonary resuscitation and

emergency cardiovascular care science with treatment recommendations,” in *Resuscitation*, 2005, vol. 67, no. 2–3, doi: 10.1016/j.resuscitation.2005.09.008;

Nolan J. P. *et al.*, “Post-cardiac arrest syndrome: Epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication,” *Resuscitation*, vol. 79, no. 3, 2008, doi: 10.1016/j.resuscitation.2008.09.017;

Nolan J. P. *et al.*, “European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015. Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015.,” *Resuscitation*, vol. 95, 2015, doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.018;

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) dell’arresto cardiaco recuperato - Protocollo di trattamento con ipotermia terapeutica, ARESS (azienda regionale per i servizi sanitari, Regione Piemonte, Torino, 30 Novembre 2009;

Pellis T. *et al.*, “Implementazione del trattamento post-rianimazione da arresto cardiaco nell’adulto - Opinione di un panel di esperti,” *G. Ital. Cardiol.*, vol. 16, no. 7, 2015;

Polderman K. H., “Application of therapeutic hypothermia in the ICU: Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence,” *Intensive Care Medicine*, vol. 30, no. 4. 2004, doi: 10.1007/s00134-003-2152-x;

Polderman K. H., “Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries,” *The Lancet*, vol. 371, no. 9628. 2008, doi: 10.1016/S0140-6736(08)60837-5;

Polderman K. H., “Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia,” *Crit. Care Med.*, vol. 37, no. SUPPL. 7, 2009, doi: 10.1097/CCM.0b013e3181aa5241;

Rankin D., “The Medivance Arctic Sun temperature management system for therapeutic hypothermia,” *Care Crit. Ill*, vol. 22, no. 6, 2006;

Rasmussen T. P., T. C. Bullis, and S. Girotra, “Targeted Temperature Management for Treatment of Cardiac Arrest,” *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, vol. 22, no. 11. 2020, doi: 10.1007/s11936-020-00846-6;

Rittenberger J.C., Doshi A.A., Reynolds J.C. *et al.*, Post-cardiac arrest management in adults, *Emergency Medicine Clinics of North America*, 2015;

Sahuquillo J., M. Mena, A. Vilalta, and M. Poca, “Moderate Hypothermia in the Management of Severe Traumatic Brain Injury: A Good Idea Proved Ineffective?,” *Curr. Pharm. Des.*, vol. 10, no. 18, 2005, doi: 10.2174/1381612043384051;

Sahuquillo J. and Anna Vilalta, “Cooling the Injured Brain: How Does Moderate Hypothermia Influence the Pathophysiology of Traumatic Brain Injury,” *Curr. Pharm. Des.*, vol. 13, no. 22, 2007, doi: 10.2174/138161207781368756;

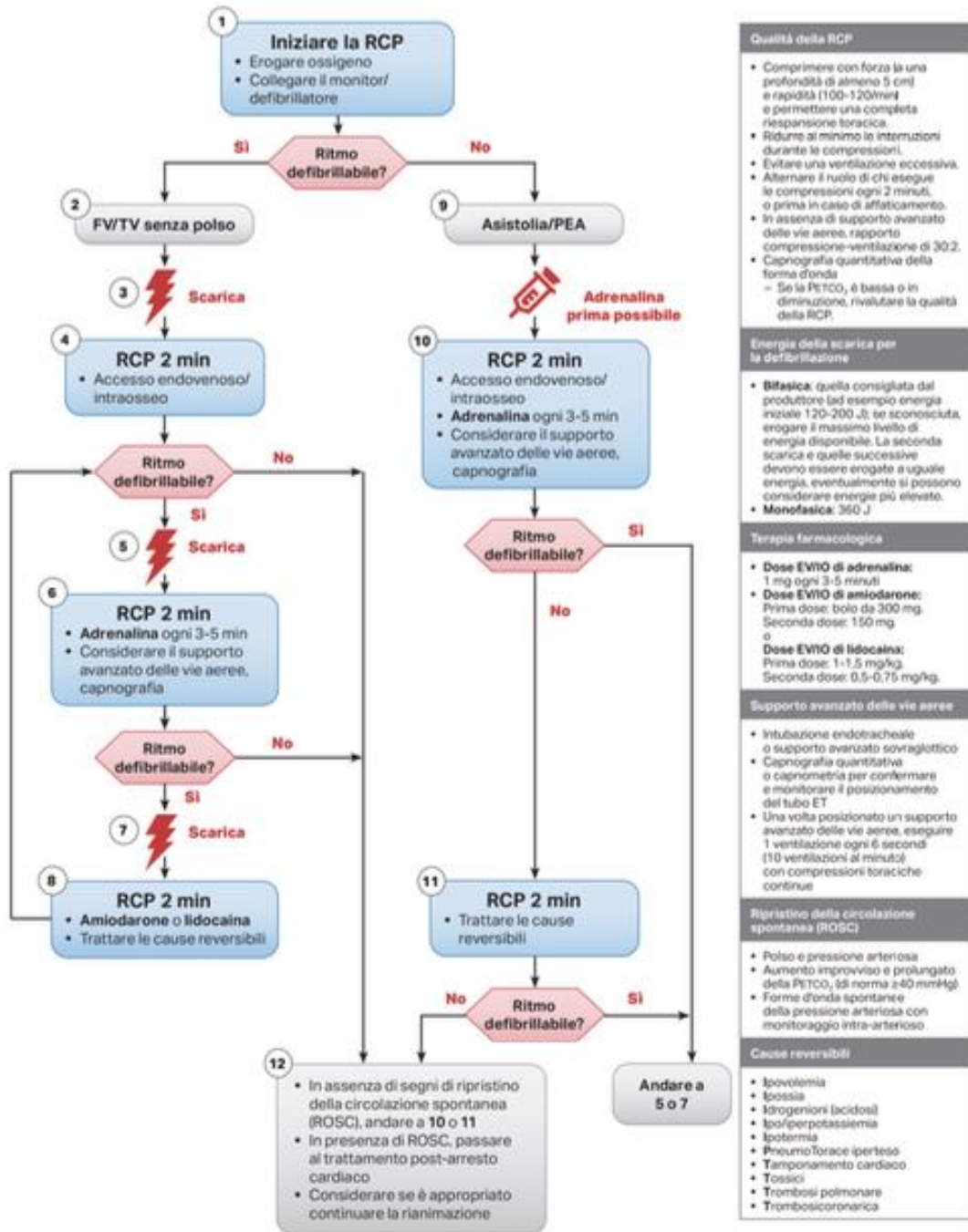
Scales D. C. *et al.*, “Prehospital cooling to improve successful targeted temperature management after cardiac arrest: A randomized controlled trial,” *Resuscitation*, vol. 121, 2017, doi: 10.1016/j.resuscitation.2017.10.002;

Schmidt-Schweda S., A. Ohler, H. Post, and B. Pieske, “Moderate hypothermia for severe cardiogenic shock (COOL Shock Study I and II),” *Resuscitation*, vol. 84, no. 3, 2013, doi: 10.1016/j.resuscitation.2012.09.034;

Sterz F., P. Safar, S. Tisherman, A. Radovsky, K. Kuboyama, and K. I. Oku, “Mild hypothermic cardiopulmonary resuscitation improves outcome after prolonged cardiac arrest in dogs,” *Crit. Care Med.*, vol. 19, no. 3, 1991, doi: 10.1097/00003246-199103000-00017;

Wada T., “Coagulofibrinolytic changes in patients with post-cardiac arrest syndrome,” *Frontiers in Medicine*, vol. 4, no. SEP. 2018, doi: 10.3389/fmed.2017.00156.

ALLEGATI



Allegato 1: Algoritmo trattamento dell'arresto cardiaco nell'adulto

Cosa	Obiettivo ^a	Come
Causa arresto cardiaco	Diagnosi e correzione cause reversibili	Valutare sintomi pre-arresto ECG Ecocardiografia Se cardiogena ^b → riperfusione coronarica: PCI, trombolisi Valutare 4'I' & 4'T'
Temperatura	33°C (range 32-34°C) o 36°C nel minor tempo possibile o Normotermia (<37.5°C), se ipotermia controindicata	Più metodi contemporaneamente: - impacchi ghiacciati - lavaggi gastrici - dispositivi per gestione temperatura
Ventilazione	Gestione vie aeree Protettiva (per evitare: volotrauma, barotrauma, infezioni)	Valutare temperatura esofagea/vescicale Intubazione Ventilazione meccanica: - 6-8 ml/kg (peso ideale) - plateau ≤30 cmH ₂ O - testa a 30-45° se non ipoteso
	SpO ₂ 94-98% (con minore FiO ₂) Normossia: PaO ₂ ~100 mmHg (range 80-120 mmHg) Normocapnia: PaCO ₂ ~40-45 mmHg EtCO ₂ ~35-40 mmHg	Saturimetria EGA (si suggerisce corretto per temperatura)
Cuore e circolo	Migliorare la disfunzione cardiaca: - preferire/tollerare bradicardia - ottimizzare funzione ventricolare - controllo aritmie Ottimizzazione volemia e perfusione d'organo: - PAM >65 mmHg o PAS >90 mmHg - PVC ~8-12 mmHg o equivalente ^c - clearance lattati - SvcO ₂ >65% - diuresi >1 ml/kg/h (tollerare e compensare poliuria da freddo)	Monitoraggio EtCO ₂ Monitoraggio invasivo pressione Ipotermia/betabloccanti Riperfusione/inotropi Ipotermia/antiaritmici Cristalloidi Vasopressori Inotropi Contropulsatore aortico Diuretici
Sedo-analgesia	Adeguata sedazione Riduzione stress cardiovascolare Prevenzione brivido Facilitare rapido raffreddamento	Midazolam/propofol Fentanyl/morfina/remifentanil Considerare curaro (a demande o infusione)
Metabolico Elettrolitico	Equilibrio acido/base Valori normali di: K, Mg, P, Ca	Monitoraggio/reintegro

Allegato 2: Trattamento post rianimazione. Obiettivi specifici 0-6h

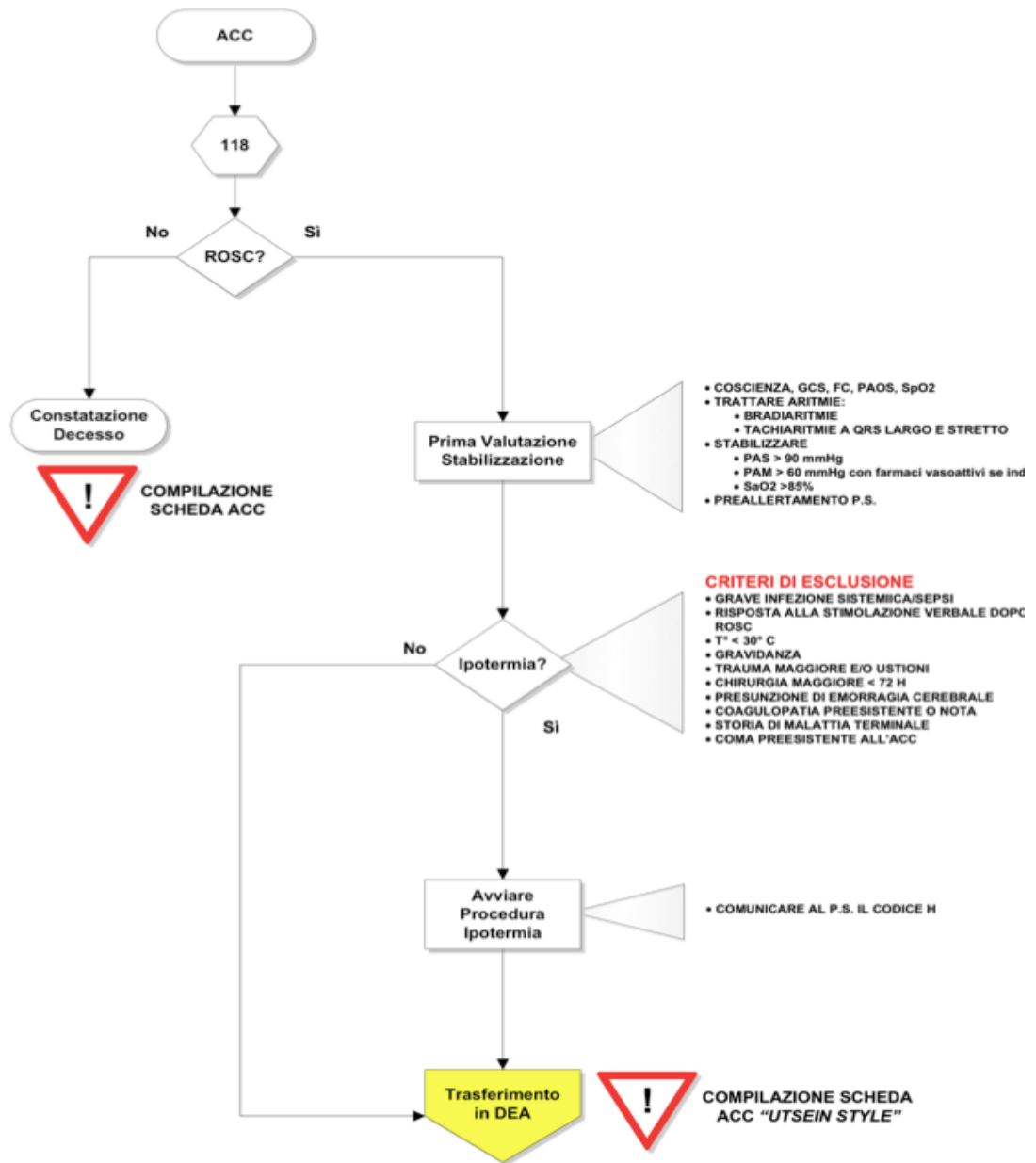
Cosa	Obiettivo ^a	Come
Causa arresto cardiaco	Prevenzione recidiva AC	Prevenzione riuclusione coronarica ^b Terapia specifica 4'I' & 4'T'
Temperatura	Mantenimento 33°C o 36°C per 24h da raggiungimento del target di temperatura Mantenimento normotermia (<37.5°C), se ipotermia controindicata Ripristino normotermia dopo 24h (37°C a < 0.5°C/ora) Prevenire febbre dopo fine trattamento	Impacchi ghiacciati Dispositivi per gestione temperatura Dispositivi per gestione temperatura o riscaldamento passivo Dispositivi per gestione temperatura, paracetamolo, FANS (spot o infusione)
Ventilazione	Come nelle prime 6h (Tabella 1)	Come nelle prime 6h (Tabella 1)
Cuore e circolo	Come nelle prime 6h (Tabella 1) Considerare ridotti endpoint cardiovascolari a 33°C Bilancio idrico positivo	Come nelle prime 6h (Tabella 1) Monitoraggio emodinamico avanzato di volumi e/o pressioni sistemiche e polmonari Tollerare fino a 50 ml/kg/24h Cristalloidi
Sedo-analgesia	Continuare come nelle prime 6h (Tabella 1) e poi stop dopo ripristino normotermia	Come nelle prime 6h (fino a sospensione) (Tabella 1)
Metabolico Elettrolitico	Come nelle prime 6h (Tabella 1) Controllo glicemico (< 180 mg/dl) Mantenere trofismo intestinale Supporto calorico Evitare iperglicemia	Come nelle prime 6h (Tabella 1) Protocollo per controllo glicemico Nutrizione enterale a basso regime con apporto costante (es. 10 ml/h) No glucosio e.v. No nutrizione parenterale
Complicanze	Prevenzione: - infezioni - emorragia - disionie - iperglicemia - aritmie - epilessia/miocloni - brivido	Segui schemi/protocolli specifici e/o locali
Prognosi	Valutare esito neurologico con approccio multimodale (es. obiettivo, EEG, PESS, NSE, neuroimaging)	Vedi Figura 3

Allegato 3: *Trattamento post-rianimazione. Obiettivi specifici 6-72 h*

Cosa	Obiettivo ^a	Come
Temperatura	Normotermia per 3-5 giorni	Antipiretici Dispositivi per gestione temperatura
Complicanze	Controllo del brivido Controllo epilessia/miocloni	Vedi schemi/protocolli appositi
Prognosi neurologica (Figura 3)	Esame obiettivo neurologico Biomarcatori: NSE Diagnosi epilessia Pattern e reattività EEG Progressione impulsi a corteccia cerebrale Neuroimaging	Rivalutazione giornaliera Dosaggio a 48-72h EEG continuo o a 48-72h PESS arti superiori a 3-5 giorni 2-5 giorni o in base a necessità clinica

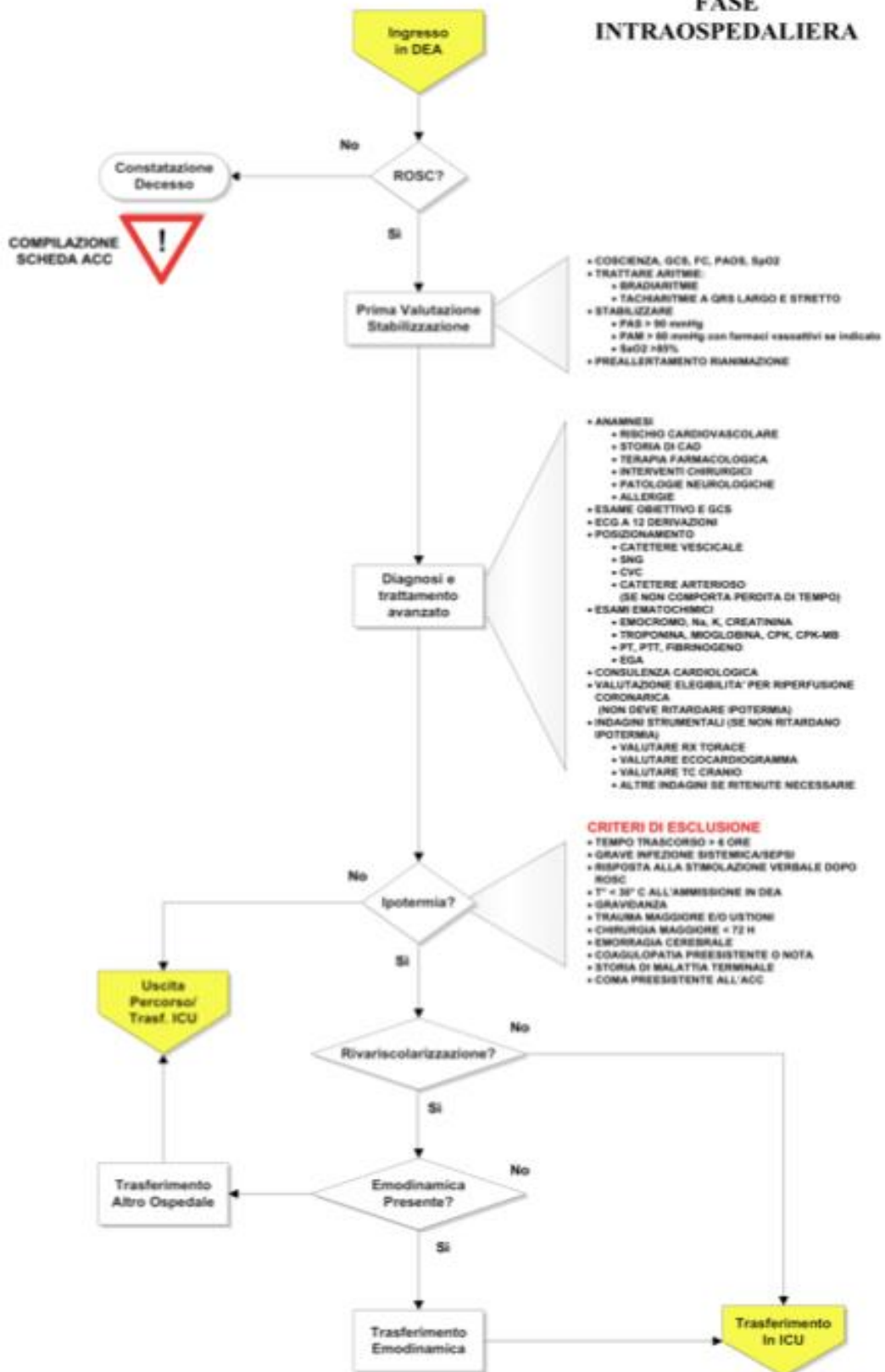
Allegato 4: *Trattamento post-rianimazione. Obiettivi specifici > 72 h*

FASE EXTRAOSPEDALIERA

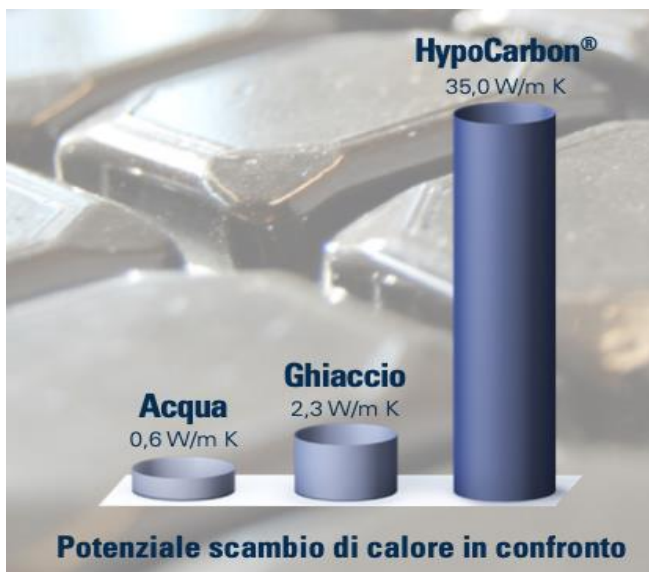


Allegato 5: Protocollo ipotermia terapeutica extra-ospedaliero Regione Piemonte

FASE INTRAOSPEDALIERA







Allegato 6: Protocollo ipotermia terapeutica intra-ospedaliero Regione Piemonte



Allegato 7: Confronto scambio di calore, EMCOOLS

IL SISTEMA DI RAFFREDDAMENTO EMCOOLS

<p>Flex.Pad</p> <p>Flex.Pad è un sistema di raffreddamento superficiale, non invasivo, composto da pads contenenti HypoCarbon®. Il prodotto viene prima congelato e successivamente applicato sulla superficie corporea del paziente grazie ad un adesivo medicale che non irrita la cute. La flessibilità dei Flex.Pads li rende adattabili alla struttura corporea di qualunque paziente.</p> <p>L'impiego di EMCOOLS Flex.Pads è semplice e sicuro e si articola in 2 semplici passi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. rimozione della pellicola posteriore 2. applicazione di EMCOOLS Flex.Pads sul corpo del paziente. <p>Una volta freddo, il Flex.Pad può essere utilizzato in maniera rapida, facile sia in sede di primo soccorso che all'interno della struttura ospedaliera.</p> 	<p>Six.Pack</p> <p>Questo contenitore è stato ideato per il trasporto ed il mantenimento, alla temperatura corretta di utilizzo, dei Flex.Pads sia sui mezzi di elisoccorso che sulle ambulanze. Questo accessorio consente di mantenere gli EMCOOLS Flex.Pads pronti per l'uso per 12 ore senza alimentazione elettrica. L'EMCOOLS Six.Pack rispetta i requisiti per l'utilizzo sui veicoli di pronto soccorso.</p> 	<p>EMCOOLS Box</p> <p>Questo contenitore è stato ideato per il trasporto ed il mantenimento, alla temperatura corretta di utilizzo, dei Flex.Pads sulle ambulanze per un periodo di 24 ore senza necessità di alimentazione elettrica. Con l' EMCOOLS Boxholder, questo accessorio può essere fissato saldamente a bordo del mezzo.</p> 	<p>EMCOOLS Temp</p> <p>L'impiego di EMCOOLS Flex.Pad richiede un controllo continuativo della temperatura corporea del paziente.</p> <p>EMCOOLS Temp è uno strumento di misurazione della temperatura corporea progettato appositamente per l'impiego in sede di terapia ipotermica (da 32 °C a 34 °C). Esso monitora la temperatura corporea del paziente per l'intera durata del trattamento. Lo strumento di misurazione comprende un sistema integrato di avvisi relativi alla temperatura rilevata che garantisce la sicurezza del paziente durante l'ipotermia terapeutica.</p> 
RAFFREDDAMENTO DEL PAZIENTE	IPOTERMIA PORTATILE		CONTROLLO DELLA TEMPERATURA

Allegato 8: Sistema di raffreddamento EMCOOLS