



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA
Corso di Laurea in Infermieristica

Tesi di Laurea

L'IPOTERMIA TERAPEUTICA
NELL'ARRESTO
CARDIOCIRCOLATORIO

Relatore: Prof. Ezio Vincenti Laureando: Bolzonella Davide

ANNO ACCADEMICO 2014-2015

ABSTRACT

Introduzione: 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.

Obiettivi: Spiegare la metodica operativa dell'ipotermia terapeutica, analizzando i criteri di eleggibilità e di esclusione al trattamento, le fasi della procedura, i metodi di raffreddamento e le possibili complicanze, per far meglio conoscere i vantaggi dell'uso della TH.

Materiali e metodi: Lo studio condotto è una revisione di letteratura, prodotta in seguito alla lettura di 29 articoli contenuti nella banca dati di PubMed, con aggiunta delle linee guida emanate dall'American Heart Association (AHA), dall' International Liaison Committee of Resuscitation (ILCOR) e dall' European Resuscitation Council (ERC).

Conclusioni: Ancora oggi in diverse realtà ospedaliere l'ipotermia terapeutica non viene applicata, sia per la mancanza di apparecchiature specifiche per il trattamento, sia per l'avversione dei sanitari nei confronti di questo metodo non tradizionale. L'applicazione della TH dovrebbe essere valutata in ogni reparto di terapia intensiva per l'aiuto che può fornire nel ridurre i danni ischemici cerebrali nelle persone dopo arresto cardiocircolatorio.

ABSTRACT (Inglese)

Introduction: The probability of developing ischemic brain injuries, for patients who have survived a cardiac arrest, is very high. Therapeutic hypothermia (TH), which consists on the reduction of body temperature to 32-34°C for a period of time between 12 and 24 hours, has the purpose of limiting brain damages resulting from lack of oxygen.

Aim of study: to explain the operative methodology of therapeutic hypothermia, analysing the eligibility and exclusion criteria, the stages of the procedure, the methods of body cooling and the possible complications, in order to raise awareness about the advantages of this medical procedure.

Materials and methods: the study is a review of literature, produced after reading of 29 articles from the database “PubMed”, with the addition of the guidelines issued by the American Heart Association (AHA), the International Liaison Committee of Resuscitation (ILCOR) and the European Resuscitation Council (ERC).

Conclusions: Still today, in many hospital realities, therapeutic hypothermia is not employed, either because of the lack of specific equipment for the treatment, or because of the aversion of health personnel towards this non-traditional method. The application of TH should be employed in each intensive care unit to provide some advantages in reducing ischemic brain damage due to cardiac arrest.

INDICE

1 INTRODUZIONE	5
2 ARRESTO CARDIOCIRCOLATORIO	7
2.1 Dati demografici ed epidemiologici	9
2.2 Danni cerebrali secondari ad arresto cardiocircolatorio	10
3 IPOTERMIA TERAPEUTICA	11
3.1 Cenni storici	12
3.2 Criteri di inclusione ed esclusione dei candidati	14
3.3 Metodi di raffreddamento	15
3.4 Procedura e fasi dell'ipotermia	18
3.4.1 Induzione	18
3.4.2 Mantenimento	18
3.4.3 Rewarming	
3.5 Monitoraggio della Temperatura corporea	20
3.6 Complicanze e gestione	21

3.6.1 Rischio di infezioni	21
3.6.2 Alterazioni cardiache	21
3.6.3 Brivido	22
3.6.4 Modificazioni della coagulazione	22
3.6.5 Diuresi e profilo elettrolitico plasmatico	23
3.6.6 Ossigenazione e ventilazione	23
4 RUOLO DELL'INFERMIERE	25
4.1 Controllo neurologico	25
4.2 Controllo emodinamico	26
4.3 Controllo della funzione respiratoria	27
5 CONCLUSIONI	27

ELENCO DELLE FIGURE

FIGURA 1: Catena della sopravvivenza	7
FIGURA 2: Prime esperienze di ipotermia indotta, Peter Safar, Clinical Anaesthesia, 1961	13
FIGURA 3: punti di reperi per il raffreddamento esterno	16
FIGURA 4: raffreddamento interno a circuito chiuso	17
FIGURA 5: tracciati ottenuti con tecnica tromboelastografica (TEG)	19

MATERIALI E METODI

Per la stesura del paragrafo iniziale 1.1, si sono consultate le linee guida dell'American Heart Association (AHA), dell' European Resuscitation Council (ERC) e dell'International Liaison Committee of Resuscitation (ILCOR) relative all'anno 2010. In seguito si è approfondito lo studio attraverso una ricerca nella banca dati di PubMed. Nella prima ricerca effettuata si sono utilizzate come parole chiavi Therapeutic hypothermia AND Cardiac arrest con i filtri free full texts, humans, clinical trial. Questo tipo di metodo ha permesso di visualizzare circa 40 articoli di cui se ne sono presi in considerazione, dopo la lettura dell'abstract, dodici.

In seguito, le associazioni ricercate sono state le seguenti:

Therapeutic hypothermia AND Brain injury, che ha evidenziato come risultato diciotto studi di cui ne sono stati selezionati cinque.

Therapeutic hypothermia AND target temperature management, che ha evidenziato come risultato tredici articoli di cui ne sono stati selezionati tre.

Therapeutic hypothermia AND Spontaneous ROSC, che ha evidenziato come risultato cinque articoli di cui ne sono stati selezionati due.

Therapeutic hypothermia AND Nurse, che ha evidenziato come risultato nove articoli di cui quattro selezionati.

Mechanism of Hypothermia AND Cardiac arrest, che ha evidenziato come risultato solo un articolo, rimuovendo il filtro clinical trial, ne sono risultati undici, di cui tre selezionati.

Per il paragrafo relativo ai dati demografici, si è consultato il sito: "www.ministerosalute.it", cercando all'interno le morti per malattie cardiache.

Per ultimo, la figura 5 (tracciati ottenuti con tecnica tromboelastografica (TEG), è stata inserita all'interno dell'elaborato, grazie agli studi effettuati sull'argomento dal Prof. Ezio Vincenti.

1 INTRODUZIONE

Molteplici sono le motivazioni che spingono un laureando a scegliere l'argomento per la propria tesi. In questo caso la ragione per cui si è affrontato questo tema va ricercata nella lettura del libro "Rianimazione e Terapia Intensiva" scritto da Ezio Vincenti. In questo saggio lo stesso docente tratta, in un intero capitolo, la metodica operativa dell'ipotermia terapeutica (TH), tema che, fino a quel momento, mi era quasi completamente sconosciuto. In questo elaborato si cercherà di discutere della TH come nuova risorsa per ridurre i danni neurologici da deprivazione circolatoria in seguito ad arresto cardiaco.

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

A tal proposito l'ILCOR (International Liaison Committee of Resuscitation) ha raccomandato l'utilizzo dell'ipotermia terapeutica già a partire dal 2003¹. 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 neuronali 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.

2 ARRESTO CARDIOCIRCOLATORIO

Per arresto cardiaco (AC) si intende l'interruzione dell'attività elettrica e/o meccanica del cuore. L'interruzione del flusso cerebrale, che così si determina, protratta per oltre 10 secondi provoca perdita di coscienza; il danno cerebrale, di norma, diventa irreversibile entro 4 minuti. Tuttavia, se si agisce con taluni accorgimenti attuando lo stato dell'arte, la prognosi può essere modificata evitando l'evoluzione fatale². L' AC non sempre si verifica in ambiente protetto (Ospedale, case di cura, ambulatorio medico, autoambulanza), ma può insorgere in qualunque luogo e momento della giornata e in differenti condizioni ambientali.

Per tal motivo vengono qui di seguito illustrate le metodiche interventistiche contenute nella rivista ufficiale dell'ERC (European Resuscitation Council) onde poter dare maggiori possibilità di sopravvivenza al paziente. Tali operazioni vengono idealmente rappresentate con l' immagine di una "catena": da qui, il termine "catena della sopravvivenza", per simboleggiare l'importanza della sequenza e il fatto che se una delle fasi di soccorso è mancante, le possibilità di sopravvivenza divengono ridottissime. La catena è formata da quattro anelli, così costituiti nell'ordine:

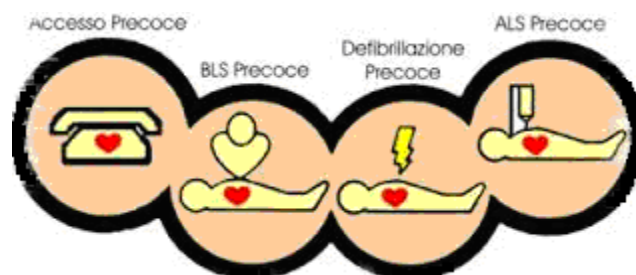


figura 1: catena della sopravvivenza

1. Accesso precoce al sistema di emergenza (118 Numero nazionale per le emergenze sanitarie): ossia riconoscere il prima possibile la gravità della situazione, che può essere identificata sia da un professionista che da una qualsiasi persona (definita “laica”), e allertare i soccorsi attraverso il numero suddetto.

2. Inizio precoce del BLS (Basic Life Support), che comprende una serie di procedure per la rianimazione cardiopolmonare (RCP), il cui obiettivo principale è quello di garantire un sufficiente circolo attraverso il susseguirsi costante di compressioni facendo nel contempo giungere aria ai polmoni attraverso insufflazioni a pressione positiva. Le tre operazioni da svolgere durante la rianimazione sono state identificate con altrettante lettere, iniziali delle azioni a cui si riferiscono:

- A: Airways = controllo della pervietà delle vie aeree;

- B: Breathing = assicurazione di ventilazione polmonare: esecuzione di 2 insufflazioni;

- C: Chest compression = cioè compressioni toraciche. L'ordine di esecuzione dell'RCP per quanto riguarda la classificazione alfabetica è, in seguito alla direttiva contenuta nelle linee guida del AHA 2010 (American Heart Association), C-A-B. Il rapporto tra le pressioni toraciche e le insufflazioni è di 30:2. Le prime inoltre devono avere una frequenza di almeno 100 al minuto, in quanto le compressioni toraciche nei 60 secondi, durante la RCP, è un fattore determinante per il ripristino della circolazione spontanea (ROSC) e la sopravvivenza con funzioni neurologiche accettabili. Si è evidenziato negli studi effettuati in materia, che un numero superiore di manovre pressorie è associato ad un maggior tasso di sopravvivenza.

L'acronimo RCP fu utilizzato e descritto per la prima volta a metà degli anni 50' del secolo scorso da Safar nel suo libro: "ABC of resuscitation"³.

3 Defibrillazione precoce, cioè l'arrivo tempestivo sul posto di un'équipe in grado di praticare la defibrillazione, manovra che può essere utilizzata solamente con due tipi di aritmie: 1- fibrillazione ventricolare (FV), 2- tachicardia ventricolare (TV) senza polso. I dispositivi per la defibrillazione usati prontamente da personale formato, sono quindi indispensabili per aumentare il tasso di sopravvivenza. Si è constatato inoltre che, l'ERC in

un suo programma DAE (defibrillatore automatico esterno) usato da soccorritori laici, ha registrato una percentuale di salvezza pari al 49 -74%.

4 Inizio precoce del trattamento intensivo (da parte di personale medico e infermieristico adeguatamente formato). Questo anello si riferisce all'ALS (Advanced Life Support), ossia l'utilizzo di metodiche avanzate tra cui l'accesso venoso, la somministrazione di farmaci d'emergenza come l'adrenalina e l'intubazione. L'ipotermia terapeutica fa parte di questa fase della catena della sopravvivenza, come tecnica comprovata da studi, che contribuisce a migliorare l'esito neurologico post ripresa nel paziente con arresto cardiocircolatorio ⁴.

2.1 Dati demografici ed epidemiologici

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte in Europa. Nonostante le recenti riduzioni dei tassi di mortalità in molti paesi è ancora responsabile di oltre 4 milioni di decessi l'anno, di cui la metà proprio nel Vecchio Continente⁵. Previsioni demografiche, relative allo scenario italiano, mostrano un continuo aumento del numero di persone anziane (>65 anni) e molto anziane (>85 anni), tali modifiche demografiche incidono nel determinare un quadro epidemiologico, caratterizzato dalla prevalenza di malattie cronico-degenerative. Secondo la fonte di elaborazione dei dati ISTAT (dato al 01/01/2006) nel nostro paese, le morti dovute ad arresto cardiaco sono tra i 55 000 ed i 60 000 casi annui, a seconda che questi siano valutati a partire dal tasso di incidenza dell'arresto cardiaco sulla popolazione generale (1 caso su 1000 abitanti per anno) o sulla mortalità generale (10.84% dei casi di morte complessivi registrati)⁶.

2.2 Danni cerebrali da AC

1 L'arresto cardiocircolatorio determina l'improvvisa interruzione della circolazione ai vari organi. A livello cerebrale, ciò determina l'esaurimento delle scorte di ossigeno e di adenosintrifosfato (ATP), deprimendo le funzioni neuronali e creando le condizioni per l'anossia cerebrale⁷⁻⁸. Le cellule cerebrali, i neuroni, sono estremamente sensibili a tale privazione ed alcune cominciano a morire meno di 5 minuti dopo che il rifornimento di ossigeno risulta interrotto. Dopo 8 minuti, aree più o meno estese, a seconda dell'entità della privazione, presentano danni non reversibili. Dopo 12 minuti, salvo rarissime situazioni, tutto l'encefalo risulterà compromesso, con la morte dell'individuo. Il cervello di solito necessita di circa 3,3 ml di ossigeno al minuto per 100 gr di tessuto cerebrale⁹. E' evidente perciò l'importanza del ripristino dell'attività cardiaca nel più breve tempo possibile: se questo non avviene, i sintomi dell'ipossia cerebrale inizieranno a manifestarsi inesorabilmente. Dapprima si presenteranno sintomi lievi come disturbi della memoria e disorientamento, fino ad arrivare al coma, che precipiterà nella condizione di non ritorno (morte cerebrale), in assenza di idonei provvedimenti terapeutici.

2 A seguito del ritorno spontaneo della circolazione (ROSC), si manifesta un secondo tipo di danno cerebrale definito sindrome da *riperfusion* o *iperperfusion* cerebrale. Tale situazione sta ad indicare un incremento del flusso ematico cerebrale, ben oltre quelle che sono le richieste metaboliche standard. I leucociti introdotti nell'area post-ischemica dal flusso ematico ripristinato, liberano numerosi fattori infiammatori quali interleuchine, così come i radicali liberi, in risposta al danno tessutale. Il ripristino del flusso ematico reintroduce ossigeno ed elementi cellulari tali da danneggiare le proteine cellulari, il DNA e la membrana plasmatica delle cellule del tessuto rivascolarizzato; tale fenomeno viene denominato *paradosso dell'ossigeno*. In condizioni fisiologiche la disponibilità sufficiente di ossigeno e di glucosio permette all'encefalo di soddisfare le proprie richieste metaboliche, producendo ATP attraverso vari meccanismi, ma soprattutto mediante il ciclo di Krebs. Durante l'AC, questi processi subiscono una drastica riduzione, intaccando la produzione di ATP e alterando l'equilibrio ionico del tessuto cerebrale. Tale equilibrio è garantito dalla pompa sodio-potassio (Na/K), la quale mantiene la concentrazione extracellulare del potassio bassa e alta quella del sodio rispetto alle concentrazioni intracellulari. A causa della riduzione di ATP, la pompa non riesce a svolgere appieno la

propria mansione, causando accumulo intracellulare di sodio che porta al rigonfiamento osmotico della cellula con conseguente stato di edema. Di conseguenza, si ha un aumento del calcio nel citosol, come meccanismo compensatorio: scambio sodio intracellulare/calcio extracellulare (Ca), per compensare l'eccessivo accumulo di Na nel citosol. L'eccessivo accumulo di Ca attiva a sua volta l'enzima xantina-ossidasi, che ossida la xantina producendo anione superossido, importante fonte di radicali liberi dell'ossigeno. Si può verificare un ulteriore fenomeno: il glutammato rilasciato dai neuroni morenti può andare ad attivare i recettori NMDA (N-metil-D-aspartico) del glutammato nei neuroni circostanti, incrementando ulteriormente, in questi ultimi, l'afflusso anormale di calcio e potenziando così i meccanismi lesivi fino alla morte cellulare¹⁰⁻¹¹.

3 IPOTERMIA TERAPEUTICA (TH)

L'ipotermia terapeutica consiste in una riduzione intenzionale della temperatura corporea del paziente fino al raggiungimento di 32-34°C, per prevenire i danni neurologici che insorgono dopo l'arresto cardiocircolatorio¹²⁻¹³. Durante le prime sperimentazioni cliniche della TH, avvenute tra il 1950-1960, si riteneva che l'efficacia di questa procedura fosse solamente collegata alla riduzione delle richieste metaboliche cerebrali, con conseguente diminuzione del consumo di ossigeno e glucosio. Tale presupposto risulta corretto solo in parte. Infatti il metabolismo cerebrale diminuisce dal 5% al 8% per ogni riduzione di 1 ° C della temperatura corporea durante il raffreddamento¹⁴⁻¹⁵, ma non è l'unico effetto benefico della procedura. Studi eseguiti successivamente hanno mostrato un aumento dell'apoptosi (morte cellulare programmata) durante l'insulto anossico secondario a CA: ebbene, tale fenomeno si riduce grazie al raffreddamento, che inibisce l'attività enzimatica delle caspasi, responsabile dell'attuazione della morte cellulare¹⁶⁻¹⁷. Dopo circa 60 minuti dall'insorgenza dell'arresto cardiocircolatorio, si riscontra un incremento delle molecole infiammatorie quali l'interleuchina-1 ed il TNFalfa (tumor necrosis factor). Tale fenomeno è secondario all'attivazione del complemento e della chemiotassi, che consentono il passaggio di neutrofili, macrofagi e monociti attraverso l'endotelio. Sperimentazioni su animali ed alcuni studi clinici evidenziano che l'ipotermia inibisce la reazione infiammatoria indotta dall'ischemia ed il rilascio di citochine pro-infiammatorie, riducendo

anche la produzione di ossido nitrico, responsabile del danno cerebrale in situazioni di ischemia¹⁸⁻¹⁹. Con l'ipotermia c'è un miglioramento del metabolismo del glucosio, reso deficitario a causa del danno da ischemia-riperfusion²⁰.

Un altro processo lesivo dovuto all'ipossia e alla successiva sindrome da riperfusione è la produzione di radicali liberi (cioè superossido, perossido di idrogeno e radicali idrossilici). Questi fattori svolgono un ruolo importante tanto nel favorire il processo di morte, quanto nel ripristinare lo status quo ante. L'inibizione della produzione di radicali liberi è in associazione diretta con l'ipotermia; in altre parole, con la diminuzione della temperatura, la quantità di radicali liberi diminuisce. Pertanto la TH anche se non inibisce completamente la formazione di tali sostanze tossiche, riduce drasticamente la loro produzione e concentrazione, favorendo la ricostituzione cellulare²¹⁻²². L'ipotermia riduce significativamente le interruzioni della barriera emato encefalica²³⁻²⁴ e diminuisce anche la permeabilità vascolare dopo l'ischemia-riperfusion, attenuando la probabilità di formazione dell' edema intracellulare²⁵⁻²⁶. Infatti la diminuzione dell'integrità delle membrane cellulari, la compromissione delle varie pompe ioniche e l'incremento delle disfunzioni mitocondriali, contribuiscono allo sviluppo di acidosi intracellulare, un fattore che stimola processi potenzialmente lesivi a livello cerebrale²⁷. Altro fattore correlato è l'aumento dell'espressività dei geni *early*, i quali fanno parte della risposta protettiva cellulare allo stress, e l'induzione di *proteine del freddo* capaci di proteggere la cellula dal danno ischemico e dal trauma²⁸. Concludendo, tutti questi fattori possono essere attenuati dalla TH²⁹.

3.1 Cenni storici

L'interesse per l'ipotermia, come supporto terapeutico, risale a più di 5000 anni fa. Infatti come è scritto in un antico trattato sulla medicina e la chirurgia dell'epoca portato alla luce da Edwin Smith, la riduzione della temperatura corporea era, già allora, una tecnica di cura. Lo stesso padre della medicina, Ippocrate, ideatore dell'omonimo giuramento rivolto ai medici, consigliava neve e l'imballaggi di ghiaccio per ridurre l'emorragia nei feriti. Il raffreddamento totale del corpo venne utilizzato per la cura del tetano 500 anni prima della nascita di Cristo. Alla fine del 1700, James Currie, medico scozzese, effettuò i primi

esperimenti sistematici sugli esseri umani per determinare gli effetti dei vari metodi di raffreddamento sulla temperatura corporea, sulle pulsazioni e sulla respirazione. Currie usò con successo il raffreddamento tramite l'applicazione di acqua fredda (idroterapia) per il trattamento di diversi disturbi clinici. Nel 1803 i medici russi utilizzarono la neve, coprendo la persona per intero, nel tentativo di rianimarla. De Larroy, capo medico durante le campagne belliche di Napoleone, osservò che i soldati feriti portati vicino al fuoco morivano più rapidamente di quelli posti ad una maggiore distanza dalla fonte di calore. Queste osservazioni ed altri esperimenti si susseguirono nel corso degli anni, fino a quando, Fay iniziò a studiare le diverse applicazioni dell'ipotermia nella pratica neurochirurgica. La prima sperimentazione documentata di questa tecnica su pazienti in coma, a seguito di arresto cardiocircolatorio, fu pubblicata nel 1958. In tale documento si riportava una diminuzione della mortalità pari al 50% (6 su 12) con una temperatura corporea di 33° C, rispetto al 14% (1 su 7) nel gruppo normotermico. Nel 1964 l'ipotermia entrava a far parte del primo algoritmo di rianimazione cardio-polmone pubblicato da Peter Safar, il quale studiò i benefici della TH moderata sulla riduzione della mortalità e sull'aspetto neurologico in pazienti che avevano avuto ritorno alla circolazione spontanea dopo arresto cardiocircolatorio. Negli anni successivi gli studi di questa metodica subirono un'interruzione. Successivamente furono eseguiti studi sugli animali più simili all'uomo per caratteristiche dell'encefalo e del metabolismo: i risultati furono univoci nell'attestare la riduzione del danno cerebrale secondario e dell'infarcimento della penombra ischemica nei gruppi trattati con raffreddamento corporeo, decretando perciò l'efficacia del trattamento³⁰. Assieme ai numerosi studi condotti da Polderman sull'argomento, essi costituirono le basi per l'inclusione dell'ipotermia terapeutica nel trattamento *Post Cardiac Arrest Care* consigliato nelle più recenti linee guida dell'American Heart Association³¹



Figura 2: Prime esperienze di ipotermia indotta.

3.2 Criteri di inclusione/esclusione dei candidati all'ipotermia

3.2.1 CRITERI DI INCLUSIONE

L'ILCOR fonda le sue raccomandazioni sulla base di due studi-cardine randomizzati e controllati, uno europeo e l'altro australiano³². Sembra vi siano buone prove per raccomandare l'utilizzo dell'ipotermia in pazienti dopo arresto cardiaco causato da Fibrillazione Ventricolare (FV). I sopravvissuti di un arresto cardiaco da FV ottengono risultati migliori dall'uso dell'ipotermia terapeutica. Il Comitato Internazionale per la Rianimazione e l'American Heart Association affermano che i pazienti "resuscitati" dopo AC con attività elettrica senza polso, asistolia e tachicardia ventricolare, possono anch'essi beneficiare della TH. Nei casi in cui l'arresto cardiaco avvenga per cause diverse dalla fibrillazione e dalla tachicardia ventricolare non vi sono ad oggi evidenze che confermino la sua efficacia in studi randomizzati controllati. Ad ogni modo, tutti gli articoli concordano nel sostenere che l'efficacia dell'ipotermia terapeutica esiste certamente quando sono presenti i seguenti parametri:

- qualsiasi ritmo patologico di presentazione (FV, TVSP, Asistolia);
- inizio del soccorso (ALS) entro 15 minuti dall'arresto cardiocircolatorio;
- tempo tra arresto cardiocircolatorio e ROSC minore di 60 minuti;
- permanenza dello stato di coma al ROSC con Glasgow Coma Scale inferiore ad 8;
- mantenimento della pressione arteriosa sistolica superiore a 80 mmHg dopo almeno 5 minuti dal ROSC, con o senza vasopressori.

3.2.2 CRITERI DI ESCLUSIONE:

- arresto cardiocircolatorio in pazienti emorragici gravi, candidati al trasferimento diretto in sala operatoria;
- arresto cardiocircolatorio di durata inferiore a 5 minuti dal ROSC, poiché è stato dimostrato che in tale circostanza non si osservano di norma conseguenze neurologiche negative irreversibili;
- patologia terminale, poiché in tal caso non si ottiene miglioramento della quantità e qualità di vita;
- gravidanza, a causa degli effetti avversi che l'ipotermia potrebbe avere sul feto, anche se non dimostrata;
- rianimazione prolungata superiore a 60 minuti, in quanto è difficile, a questo punto, ripristinare un ritmo spontaneo;
- storia di chirurgia maggiore recente (inferiore a 72 ore);
- coagulopatia nota o sanguinamento in atto (non indotta da farmaci);
- grave infezione sistemica;
- trauma maggiore e/o ustioni estese.

3.3 Metodi di raffreddamento

Si possono suddividere in due gruppi: non invasivi (dispositivi di raffreddamento superficiale) ed invasivi (dispositivi di raffreddamento interno).

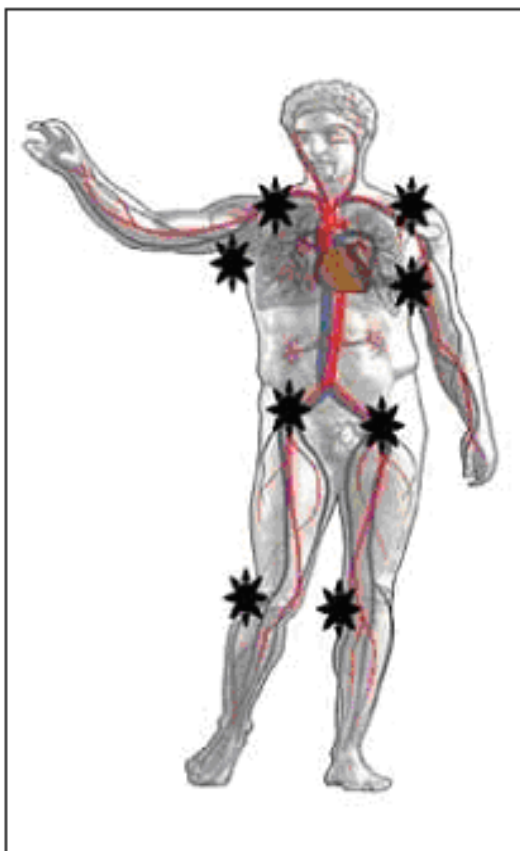
Poldeman sottolineava che i sistemi di raffreddamento non dovrebbero essere giudicati soltanto, o principalmente, per la loro velocità di refrigerazione, ma anche e soprattutto sulla base della loro capacità di mantenere la temperatura target entro un range ristretto di valori (32-34°C) e sulla capacità di riscaldare il paziente lentamente e in sicurezza³³.

Il primo metodo di raffreddamento superficiale comprende l'utilizzo del ghiaccio applicato sulla testa, il collo ed il corpo del paziente. Tale procedimento risulta semplice ed efficace, ma presenta un alto rischio di lesioni o ustioni da freddo³⁴.

Un secondo metodo refrigerante consiste nell'impiego di una coperta al cui interno, grazie ad un ventilatore, viene fatta scorrere aria fredda. Questa variante ha come pregio quello di essere poco costosa e facile da utilizzare, ma, come controindicazione, risulta essere poco efficace in quanto sprovvista di sistemi di controllo per la temperatura corporea, con il rischio di eccedere nel raffreddamento "overcooling".

Il terzo metodo comporta l'utilizzo di un sistema ad acqua circolante, includendo sia la coperta, sia le piastre di idrogel. Questi macchinari automatizzati risultano essere più affidabili e di più facile gestione, rispetto a quelli sopraddetti nel controllo della TC dell'assistito.

Figura 3: posizionamento corretto delle borse di ghiaccio.



I metodi di raffreddamento interno comprendono:

a) infusione di liquidi freddi (soluzione fisiologica 0,9%, ringer lattato) alla temperatura di 4°C, in ragione di 30-40ml/kg³⁵⁻³⁶; tale metodologia può essere utilizzata in ambiente extra ospedaliero per indurre l'ipotermia³⁷⁻³⁸. I liquidi freddi da soli non sono efficaci e necessitano perciò di metodi di supporto come impacchi ghiacciati.

b) Un altro procedimento prevede l'inserimento di un catetere nel sistema circolatorio attraverso la vena giugulare, la vena femorale o la vena succlavia, al cui interno viene fatto circolare del liquido a bassa temperatura, consentendo quindi al sangue di cedere calore raffreddando il corpo. All'estremità del dispositivo è presente un sensore, che interagendo con un modulo esterno a cui è collegato, permette di raggiungere e mantenere un determinato range di temperatura. Anche se molto costosa, tale alternativa risulta essere precisa ed affidabile, in quanto evita il sopraggiungere di un sovraccarico di liquidi, una complicanza possibile se si utilizza il metodo dell'infusione di liquidi a 4°C³⁹⁻⁴⁰⁻⁴¹.



Figura 4: Rappresentazione del metodo di raffreddamento invasivo attraverso circolazione di liquido freddo in circuito chiuso.

3.4 Procedura e fasi dell'ipotermia

In accordo all'attuale raccomandazione dell'International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) il raffreddamento va attivato il prima possibile (o comunque entro 4-6 ore dal ritorno della circolazione spontanea (ROSC)) mantenendo l'ipotermia per le successive 12-24 ore, fino ad un massimo di 72, periodo oltre il quale non è ancora stata dimostrata l'utilità di questa procedura⁴²⁻⁴³.

L'ipotermia si compone di tre fasi: a) induzione, b) mantenimento c) rewarming (riscaldamento):

- **INDUZIONE:** Durante la fase di induzione, l'obiettivo principale è quello di raggiungere la temperatura nominale di 32°C-34°C il più rapidamente possibile⁴⁴. In tale situazione termica, il metabolismo si riduce del 50-65%, diminuendo di conseguenza il consumo di ossigeno e la produzione di anidride carbonica della stessa percentuale, dati importanti da considerare quando si imposta il ventilatore, per evitare di incorrere in ipocapnia⁴⁵. Per controllare la Tc è indicato l'utilizzo di una sonda esofagea posizionata nel terzo medio, oppure una sonda collocata in vescica. Tuttavia va notato che la temperatura vescicale può dare risultati erranei se il paziente è oligurico, ragion per cui è consigliata la rilevazione contemporanea in altri siti⁴⁶. Il paziente va monitorato frequentemente, durante questa fase, perché si è riscontrata l'insorgenza di poliuria con squilibri elettrolitici (perdita di sodio, potassio e magnesio), dovuta ad aumento del ritorno venoso, disfunzioni dei tubuli renali e a modificazioni ormonali⁴⁷. Infine è importante effettuare un attento controllo farmacologico del brivido, per evitare l'aumento del metabolismo e di conseguenza anche dell'ossigeno⁴⁸.

-**MANTENIMENTO:** durante questa fase la temperatura deve essere misurata regolarmente, con l'obiettivo di mantenerla tra 32 e 34°C. La pressione arteriosa media (MAP), da misurarsi costantemente, dev'essere superiore agli 80mmHg. Gli esami di laboratorio, programmati ogni 6-12 ore, dovrebbero includere: emocromo, piastrine, coagulazione, elettroliti ed emogasanalisi, e, se possibile, tromboelastografia (TEG) (fig.5). L'infermiere ha il compito di controllare lo stato cutaneo del paziente ogni 2 ore, per il

rischio elevato di sviluppare lesioni da decubito (LDD) dovute all'immobilità. La nutrizione enterale viene sospesa, in quanto la motilità intestinale risulta compromessa dalla TH; qualora fosse già in corso, essa va mantenuta a volumi ridotti(10-20 ml/h) con lo scopo di preservare il trofismo della mucosa intestinale riducendo il rischio di traslocazione batterica. L'ipotermia prolungata, ricercata in questa fase, causa resistenza all'insulina: è quindi indicato un controllo glicemico regolare per evitare che il glucosio ematico superi i range di normalità. Poiché con la TH la probabilità di sviluppare infezioni aumenta, sarà premura dell'infermiere rispettare la migliore asepsi possibile durante tutte le procedure⁴⁹.

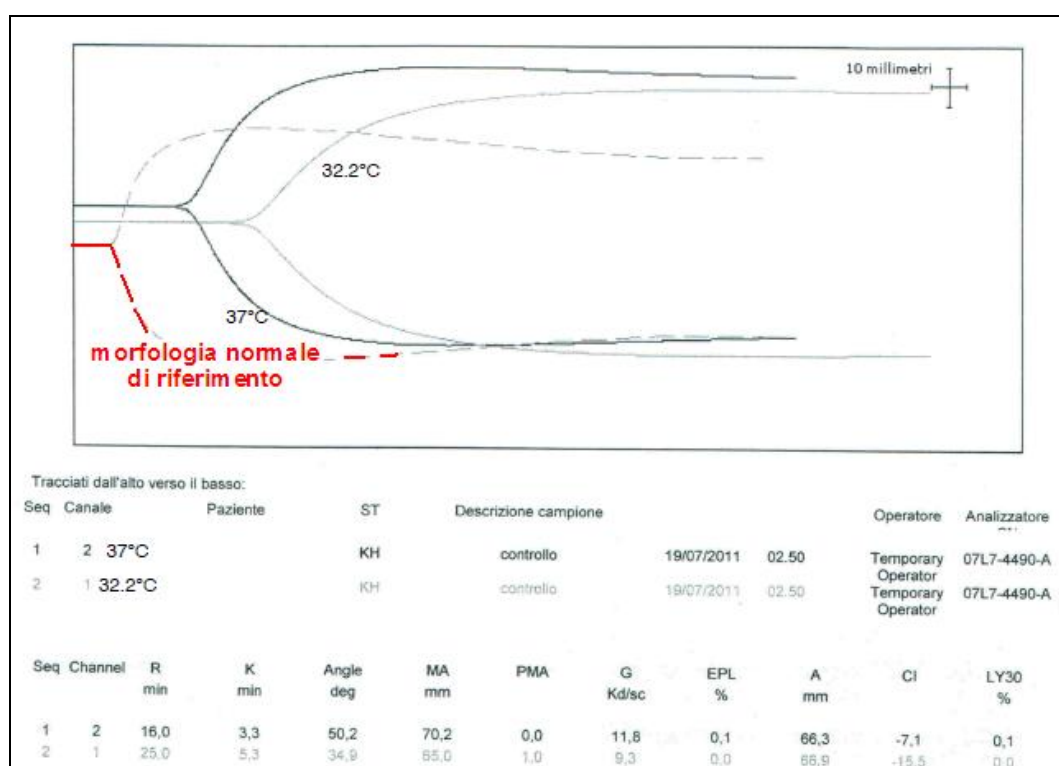


Fig. 5 Tracciati ottenuti con tecnica tromboelastografica (TEG) utilizzando sangue termostato a 37°C versus incubazione a temperatura di 32.2°C (caso personale Prof. Vincenti). Il tracciato parzialmente evidenziato in rosso è quello ideale di riferimento di un paziente sano a 37°C. I dati indicano che l'ipotermia riduce nel caso in esame la coagulazione del sangue (CI, indice di coagulazione, da -7.1 a -15.5; v.n. -3 + 3).

-REWARMING: Tale fase avviene dalle 12 alle 24 ore dopo l'inizio del raffreddamento, e prevede un lento e progressivo riscaldamento del paziente ad una velocità di $0,2^{\circ}\text{C}-0,4^{\circ}\text{C}/\text{h}$, fino al raggiungimento di una temperatura corporea pari a $35^{\circ}\text{C}-37^{\circ}\text{C}$. Il riscaldamento può essere di due tipi: passivo o attivo. Nel primo caso si interrompe il raffreddamento e si lascia il paziente a temperatura ambiente (di solito servono 8 ore per tornare alla temperatura di 35°C), oppure può essere utilizzata una coperta termica per velocizzare il processo⁵⁰. Nel secondo caso, se si utilizzano dispositivi di raffreddamento esterno commerciali o cateteri endovascolari, viene impostata la "velocità rewarming". Uno dei principali vantaggi di questi dispositivi è un migliore controllo del tasso di variazioni di temperatura⁵¹. In questo periodo va posta l'attenzione sulla possibilità dell'insorgenza di aritmie, provocate dalla fuoriuscita di potassio dalle cellule, accumulatosi durante la fase di raffreddamento.

3.5 Monitoraggio della temperatura corporea (Tc)

Durante la procedura dell'ipotermia terapeutica è essenziale un continuo e affidabile monitoraggio della temperatura interna, per limitare il più possibile le variazioni termiche rispetto al target terapeutico. Per tenere sotto controllo la Tc ci si può avvalere di misurazioni effettuate a livello timpanico, esofageo, vescicale, o tramite devices endovasali qualora posizionati per i loro specifici obiettivi. La temperatura, rilevata a livello della membrana timpanica, riflette con precisione la condizione termica cerebrale ed epidurale, non è invasiva, ed è facilmente rilevabile. Tuttavia, la presenza di occlusioni in corrispondenza del canale uditivo possono ridurre la precisione. La rilevazione della temperatura vescicale, effettuata grazie all'utilizzo di cateteri con "termistore", può essere un valido compromesso tra attendibilità della misurazione termica e semplicità d'uso; occorre però tenere presente che la rilevazione può essere influenzata dal flusso urinario. Un buon compromesso tra semplicità d'uso e precisione delle rilevazioni pare essere la sonda esofagea posizionata nel terzo medio a 32-34 cm di profondità. E' sempre raccomandabile fare un confronto tra i dati ottenuti con la tecnica di rilevazione scelta e misurazioni ottenute da siti diversi. Si sconsiglia, però, il controllo della temperatura rettale, poiché non sempre corrispondente a quella intracranica.

Per quanto detto, si ribadisce che durante la fase iniziale del raffreddamento è opportuno utilizzare, per un quadro termico più adeguato, due tecniche per la rilevazione della temperatura: l'impiego di termometro timpanico e di catetere vescicale⁵².

3.6 Ipotermia: complicanze e gestione

L'ipotermia, come altre procedure salvavita, è correlata alla probabilità di sviluppo di determinate complicanze; è quindi compito dell'infermiere controllarne l'insorgenza ed avvisare il medico per fare tutto ciò che è in suo potere per ridurne o evitarne l'insorgenza.

-RISCHIO DI SVILUPPARE INFEZIONI: Alcuni studi hanno dimostrato che i due terzi delle persone rianimate dopo arresto cardiaco e trattate con TH, hanno sviluppato infezioni durante la degenza in ospedale. E' quindi necessario applicare ogni misura preventiva per evitare l'insorgenza di questa complicanza: sostituire i CVP inseriti in emergenza il prima possibile, gestirli in maniera asettica, seguire le linee guida per mantenere la sterilità del catetere vescicale, mantenere un'adeguata igiene orale, broncoaspirare le secrezioni se vi è la necessità, prevenire l'insorgenza delle LDD, o se queste sono presenti, medicarle con regolarità ed in assoluta asepsi. Attraverso l'osservazione di alcune documentazioni è stato provato che una copertura farmacologica con ampicillina-sulbactam, protratta per tre giorni, riduce significativamente l'insorgenza di complicanze infettive⁵³.

- ALTERAZIONI CARDIACHE: L'ipotermia diminuisce la gittata cardiaca (CO), di circa il 25% e porta ad un aumento delle resistenze vascolari causando un incremento della pressione venosa centrale (PVC). Si può inoltre osservare, nelle fasi iniziali della TH, lieve tachicardia, seguita da bradicardia quando la TC scende al di sotto dei 35°C. Il rischio di insorgenza di aritmie rimane molto basso fino a che la temperatura corporea si mantiene al di sopra dei 30°C. A livello elettrocardiografico si possono notare alcuni cambiamenti: un allungamento a livello dell'intervallo PR, un aumento dell'intervallo QT e un allungamento del complesso QRS. Solitamente queste modificazioni non necessitano di

interventi correttivi e si risolvono durante la fase di rewarming⁵⁴. E' comunque compito dell'infermiere tenere controllato l'andamento elettrico del cuore attraverso l'esecuzione di ECG a intervalli regolari di tempo, o quando viene richiesto dal medico.

-BRIVIDO: Con questo termine si intende un'improvvisa ed involontaria contrazione dei muscoli, secondaria a vari fattori tra cui il freddo. Per evitare questa complicanza, che provoca un aumento del metabolismo corporeo con lo scopo di produrre calore, si consiglia un attento controllo infermieristico volto ad individuare le manifestazioni principali. Il trattamento prevede l'utilizzo di farmaci che abbassano la soglia di comparsa del brivido, come ad esempio il paracetamolo, o che lo sopprimono, come i sedativi o gli oppiacei. Il più indicato dalle evidenze risulta essere la meperidina; in alternativa si può somministrare midazolam (0,3 mg/h pro kg), o propofol (fino a 6 mg/h pro kg). Un ulteriore metodo per il controllo del brivido è rappresentato dallo skin counterwarming: ossia il riscaldamento mirato alle zone in cui si ha maggior presenza di termocettori, come le estremità (mani e piedi) ed il viso, per migliorare il controllo delle contrazioni involontarie⁵⁵.

- MODIFICAZIONI DELLA COAGULAZIONE: L'ipotermia terapeutica può causare coagulopatia lieve (fig. 5), in quanto, alla temperatura di 35°C possono verificarsi disfunzioni piastriniche, riduzione della conta piastrinica, alterazione della cinetica dei fattori di coagulazione e della fibrinolisi⁵⁶. Tuttavia osservazioni cliniche suggeriscono che il rischio di una grave emorragia collegato con il raffreddamento terapeutico è relativamente basso⁵⁷. Per tale motivo si può affermare che i rischi di sanguinamento non dovrebbero essere considerati come motivo per rifiutare il trattamento ipotermico dopo ritorno della circolazione spontanea a seguito di arresto cardiocircolatorio⁵⁸.

- FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA DEI FARMACI :

La cinetica di eliminazione di molti farmaci è significativamente prolungata alle basse temperature. Ad esempio, i livelli plasmatici di propofol aumentano di circa il 30% e quelli del fentanyl di circa il 15% nel paziente in ipotermia. Inoltre, l'interazione farmaco-recettore è spesso "rallentata" in tali condizioni, comportando una minore efficacia a parità di concentrazione a livello del sito effettore⁵⁹.

- DIURESI E PROFILO ELETTROLITICO PLASMATICO

A livello del tubulo e del dotto collettore la TH determina un aumento della diuresi a causa della riduzione del riassorbimento idro-elettrolitico. Per questo motivo si richiede un aumento dei controlli durante le fasi di induzione e mantenimento dell'ipotermia, per prevedere e prevenire la conseguente riduzione della volemia, mentre durante il successivo riscaldamento è necessario contrastare la tendenza all'ipovolemia causata dalla vasodilatazione⁶⁰. Poiché la perdita di elettroliti viene incrementata dalla poliuria, è buona norma controllare le concentrazioni plasmatiche del potassio, del magnesio e del calcio:

K⁺: la concentrazione del potassio tende a ridursi, non solo per le perdite renali, ma anche per lo shift intracellulare; la concomitante infusione di insulina per il controllo glicemico può accentuare l'ipokaliemia. La correzione del deficit metabolico va eseguita con molta attenzione e cautela, tenendo a mente che durante il riscaldamento il K entrato all'interno delle cellule tenderà ad uscire nel compartimento extracellulare.

Mg⁺⁺: il magnesio è un antagonista naturale dei recettori NDMA e concorre alla riduzione del brivido; possiede inoltre un blando effetto vasodilatatore che può accelerare il raggiungimento dell'ipotermia. Il Mg possiede inoltre attività antiaritmica e, durante ipotermia, neuroprotettiva. Per questi motivi il deficit di questo catione deve essere corretto.

Ca⁺⁺: i livelli di calcio tendono a diminuire: è quindi importante correggere l'ipocalcemia attraverso l'infusione di Ca gluconato o CaCl (cloruro di calcio) , con lo scopo di prevenire le aritmie⁶¹.

OSSIGENAZIONE E VENTILAZIONE MECCANICA

Secondo le linee guida di rianimazione cardiopolmonare, la concentrazione di ossigeno consigliata durante la RCP è pari al 100%; tuttavia a seguito della ripresa del ROSC è importante non fornire miscele troppo ricche in O₂ ai pazienti. Numerosi studi dimostrano infatti che l'iperossia (pressione parziale dell'ossigeno alveolare maggiore di quella esistente nell'aria, osservabile dopo somministrazione di ossigeno), durante il periodo iniziale del processo ripercussivo, incrementa lo stress ossidativo e la formazione a livello cerebrale di ROI (Radicali Liberi dell'Ossigeno), determinando un peggioramento dell'outcome⁶². L'impostazione della FiO₂, deve essere tale da ottenere una SatO₂ tra 94 e 96% ed un target di PaO₂ pari a 100 mmHg. Nonostante nelle fasi precoci del post-arresto l'autoregolazione del flusso cerebrale sia ridotta o addirittura assente, la reattività del circolo cerebrale alle variazioni di PaCO₂ sembra preservata; la vasocostrizione dovuta ad iperventilazione deve quindi essere evitata mantenendo la normocapnia.

4 IL RUOLO DELL'INFERMIERE NELL'IPOTERMIA TERAPEUTICA

Fino ad ora sono stati analizzati i vari aspetti procedurali e fisiopatologici dell'ipotermia terapeutica, ma un altro elemento fondamentale per il recupero del paziente risulta essere un attento e completo monitoraggio intensivo, iniziato alla presa in carico del degente e terminato quando i parametri vitali vengono stabilizzati ai valori di norma. Tale compito viene svolto dall'infermiere, attraverso:

- la rilevazione delle modificazioni dello stato clinico;
- il riconoscimento immediato degli eventi avversi che si stanno per determinare;
- la comunicazione con il medico e le altre figure sanitarie, per eventuali modifiche del piano terapeutico-assistenziale.

Per rendere possibile quanto detto sopra, devono essere soddisfatte una serie di esigenze:

- deve essere accurato;
- attendibile;
- continuo, permettendo di registrare i dati rilevati nell'arco del tempo;
- sicuro, per il paziente ma anche per chi lo utilizza.

Poiché la rilevazione non sempre risulta corretta, il monitoraggio del paziente critico non può essere separato dall'osservazione, dalla valutazione ragionata e dal controllo critico di segni e sintomi manifestati, essenziali per produrre una diagnosi corretta ed un trattamento efficace. Il trattamento di un paziente post arresto cardiocircolatorio, a cui è stata iniziata ipotermia terapeutica, secondariamente al ritorno del ROSC, prevede un controllo completo delle funzioni respiratoria, emodinamica e neurologica.

4.1 Controllo neurologico

La valutazione neurologica è uno strumento predittivo importante per le persone che, dopo arresto cardiaco, hanno avuto il ritorno della circolazione spontanea e sono state trattate con ipotermia terapeutica, al fine di valutare la ripresa e la presenza o l'assenza di danni cerebrali. Con l'introduzione della TH, e grazie ai numerosi studi che l'hanno seguita, si è

potuto notare un positivo miglioramento della funzione cerebrale a diversi giorni di distanza dall' AC⁶³. Gli strumenti adibiti al monitoraggio dell'attività neurologica sono:

- Glasgow coma scale: una scala di valutazione neurologica utilizzata per tenere traccia dell'evoluzione clinica dello stato del paziente
- Bispectral Index : utile per valutare il livello di sedazione del paziente
- Valutazione neurologica: eseguita dal medico all'accesso, durante la fase di mantenimento ed al termine della procedura
- Cerebral Performance Categories (CPC) per determinare lo stato di disabilità neurologica e fisica dei sopravvissuti all'arresto cardiaco. Si consiglia di utilizzarla alla dimissione e nel follow-up del paziente⁶⁴.

4.2 Controllo Emodinamico

E' compito infermieristico controllare in una unità di TI:

- La pressione arteriosa (Pa) in maniera invasiva, grazie all'inserimento di un catetere arterioso e l'elaborazione qualitativa e quantitativa del segnale pressorio
- La saturazione dell'ossigeno a livello ematico con metodo EGA
- La pressione venosa centrale, tramite catetere venoso
- L' elettrocardiogramma a 12 derivazioni, da osservare ad intervalli regolari di tempo, in quanto il paziente durante la procedura ipotermica può sviluppare aritmie come la tachicardia da attivazione adrenergica e, durante la fase di mantenimento, la bradicardia. Si potrà infine notare una riduzione della gittata cardiaca (CO) dovuta ad aumento delle resistenze periferiche secondario al raffreddamento⁶⁵.

4.3 Controllo della funzione respiratoria

Per ciò che concerne il monitoraggio della funzione respiratoria, è compito dell'infermiere, durante l'ipotermia terapeutica, valutare il livello di ossigenazione, per evitare l'insorgere di complicanze quali l'ipossia. E' essenziale, per il professionista, rilevare la concentrazione di O₂ (SpO₂) presente nel sangue, attraverso la pulsiossimetria, o, per avere una maggiore precisione, con l'emogasanalisi. L'SpO₂ deve attestarsi a valori superiori al 95%, per garantire un adeguato apporto di ossigeno a livello tissutale. La pCO₂, ossia la concentrazione di anidride carbonica nel sangue, in un campione arterioso durante la TH, deve allinearsi tra i 40 ed i 45 mmHg, per evitare l'insorgenza di ipocapnia o di ipercapnia⁶⁶. E' infatti consigliabile evitare tali situazioni, poiché aggraverebbero la condizione neurologica attuale, già di per sé compromessa dall' assenza di circolo ematico avvenuta durante l'arresto cardiocircolatorio.

5 CONCLUSIONI

Dall'esame di tutti i dati, contenuti all'interno degli articoli presi in considerazione nella tesi, è emerso che l'ipotermia terapeutica permette una riduzione del danno neurologico nei pazienti sopravvissuti ad arresto cardiocircolatorio. E' un iter metodico, studiato da pochi anni e non applicabile a tutti i tipi di AC. Richiede infatti una preparazione del personale non solo medico, ma anche infermieristico per quanto riguarda gli aspetti tecnici, gestionali e di prevenzione dei possibili effetti avversi, ma con le dovute conoscenze ed abilità può rivelarsi un utile strumento a disposizione dei sanitari.

Alcuni studi effettuati sull'utilizzo dell'ipotermia in paesi europei, quali Germania e Regno Unito, hanno evidenziato la scarsa adesione a tale procedura, anche dopo essere venuti a conoscenza della sua comprovata utilità. Ciò è causato dalle perplessità dei clinici riguardo l'aumento dei carichi di lavoro e la mancanza di adeguati presidi⁶⁷⁻⁶⁸.

In Italia la TH non viene inserita all'interno dei protocolli di tutti gli ospedali, ma solo di alcuni. Per il miglioramento delle aziende ospedaliere, è quindi consigliabile la valutazione

e l'inserimento di detta procedura all'interno dei metodi operativi sia per il beneficio portato al degente, sia per un fattore meramente di tipo economico. Infatti risulta più dispendiosa la cura a domicilio o nei reparti di lungodegenza, di un paziente neurologicamente compromesso, che l'addestramento del personale e l'acquisto dei presidi necessari per eseguire la TH.

BIBLIOGRAFIA:

- 1:** Nolan JP, Morley PT, Hoek TL, Hickey RW. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation. 2006; 57(3): 231-5
- 2:** Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. TaskForce sulla morte cardiaca improvvisa, Società Europea di Cardiologia. Ital Heart J Suppl 2002; 3: 1051-65
- 3:** Meursing BT, Wulterkens DW, van Kesteren RG. The ABC of resuscitation and the Dutch (re)treat. Resuscitation 2005; 64(3): 279-86.
- 4:** Sintesi linee guida 2010 American Heart Association per RCP ed ECG.
- 5:** Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER
- 6:** Dati Ministero della Salute, 2004. <http://www.ministerosalute.it> e Progetto Cuore <http://www.cuore.iss.it>
- 7:** Xiao F. Bench to bedside: Brain edema and cerebral resuscitation: The present and future. Acad Emerg Med. 2002;9:933-46
- 8:** Silbergleit R, Abramson NS. Brain resuscitation. In: Marx JA, et al., editors. Rosen's Emergency medicine: Concepts and clinical practice. 5th ed. St. Louis (MO): Mosby; 2002. pp. 52-64.
- 9:** <http://www.acoi.it/>

10: Post-Cardiac Arrest Syndrome Epidemiology, Pathophysiology, Treatment, and Prognostication. A Consensus Statement From the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council Endorsed by the American College of Emergency Physicians, Society for Academic Emergency Medicine,

11: Society of Critical Care Medicine, and Neurocritical Care Society. Robert W. Neumar,; Jerry P. Nolan, Christophe Adrie; Mayuki Aibiki; Robert A. Berg; Bernd W. Böttiger; Clifton Callaway; Robert S.B. Clark; Romergryko G. Geocadin, MD; Edward C. Jauch; Karl B. Kern; Ivan Laurent; W.T. Longstreth; Raina M. Merchant; Peter Morley; Laurie J. Morrison; Vinay Nadkarni; Mary Ann Peberdy; Emanuel P. Rivers; Antonio Rodriguez-Nunez; Frank W. Sellke; Christian Spaulding; Kjetil Sunde; Terry Vanden Hoek

12: Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors after out of hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002;346:557–63

13: Majersik JJ, Silbergleit R, Meurer WJ, Brown DL, Lisabeth LD, Morgenstern LB. Public health impact of full implementation of therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation.* 2008;77:189–94

14: Behringer W, Arrich J, Holzer M, Sterz F. Out-of-hospital therapeutic hypothermia in cardiac arrest victims. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2009;17:52

15: Derwall M, Fries M, Rossaint R. Sudden cardiac death: Role of therapeutic hypothermia. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology* 2012;16:202–11

16: Clifton GL, Allen S, Barrodale P, et al. A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. *J Neurotrauma.* 1993;10(3):263–271. 273.

- 17:** Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. III. Prophylactic hypothermia. *J Neurotrauma*. 2007;24(Suppl 1):S21–2
- 18:** Medical Sciences 2013. Behringer W, Holzer M, Bernard S, Polderman KH, Roine R, Tiainen M. Prevention of post-resuscitation neurologic dysfunction and injury by the use of therapeutic mild hypothermia. *Car*. 2007:848–84
- 19:** Kochanek P, et al. Therapeutic Hypothermia in Resuscitation: The Safar Vision. *ITACCS* 2004;49-52.
- 20:** Emergent tracheostomy. *Pak J Biol Sci*. 2010;13(23):1164–5.22
- 21:** Felberg RA, Krieger DW, Chuang R, Persse DE, Burgin WS, Hickenbottom SL, et al. Hypothermia after cardiac arrest: feasibility and safety of an external cooling protocol. *Circulation* 2001;104(15):1799–804
- 22:** Behringer W, Holzer M, Bernard S, Polderman KH, Roine R, Tiainen M. Prevention of post-resuscitation neurologic dysfunction and injury by the use of therapeutic mild hypothermia. *Car*. 2007:848–84
- 23:** Krieger DW, Yenari MA. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: what do laboratory studies teach us? *Stroke* 2004;35(6):1482–1489
- 24:** Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002;346(8):557–563
- 25.:** Seupaul RA, Wilbur LG. Evidence-based emergency medicine. Does therapeutic hypothermia benefit survivors of cardiac arrest? *Ann Emerg Med*. 2011;58(3):282–283
- 26:** Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005;353(15):1574–1584
- 27:** Guest JD, Dietrich WD. Spinal cord ischemia and trauma. In: Tisherman SA, Sterz F, editors. *Therapeutic Hypothermia*. New York: Springer; 2005.
- 28:** Xu L, Yenari MA, Steinberg GK, et al. Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002;22(1):21–28

- 29.:** Atkins CM, Oliva AA, Jr, Alonso OF, et al. Hypothermia treatment potentiates ERK1/2 activation after traumatic brain injury. *Eur J Neurosci.* 2007;26(4):810–819
- 30:** Departments of Pulmonary and Critical Care, Mayo Clinic, Jacksonville, FL, USA²
Department of Neurology, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Germany,
Departments of Neurology, Neurosurgery, Critical Care, Mayo Clinic, Jacksonville, FL,
USA
- 31:** M.A. Peberdy, W. Clifton, L. Callaway, W. Robert, G. Romergryko, G. Geocadin, L. Janice, L. Zimmerman, M. Donnino, A. Gabrielli, S. Silvers, L. Arno, R. Zaritsky, R. Merchant, T. Vanden Hoek and S. Kronick. Post Cardiac Arrest Care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122;S768-S786
- 32:** Nolan J, Morley P, Vandenhoeck T, Hickey R, ALS TASKFORCE. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advanced Life Support TaskForce of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation* 2003 ;57(3):231-5
- 33:** Polderman KH, Sterz F, et al. Induced hypothermia improves neurological outcome in asystolic patients with out of hospital cardiac arrest. *Circulation*, 2003; 108:-IV-581 (Abstract 2646)
- 34:** Behringer W, Holzer M, Bernard S, Polderman KH, Roine R, Tiainen M. Prevention of post-resuscitation neurologic dysfunction and injury by the use of therapeutic mild hypothermia. *Car.* 2007:848–84
- 35:** Pell JP, Sirel JM, Marsden AK, Ford I, Walker NL, Cobbe SM. Presentation, management, and outcome of out of hospital cardiopulmonary arrest: comparison by underlying aetiology. *Heart* 2003;89(8):839–42
- 36:** Kirkland LL. Protecting both heart and brain: a noble goal for a noble gas. *Crit Care Med.* 2013;41(9):2228–9

- 37:** Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002;346(8):557–63
- 38:** Dixon SR, Whitbourn RJ, Dae MW, Grube E, Sherman W, Schaer GL, et al. Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(11):1928–34
- 39:** Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2013;369(23):2197–206
- 40:** Dixon SR, Whitbourn RJ, Dae MW, Grube E, Sherman W, Schaer GL, et al. Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(11):1928–34
- 41:** Al-Senani FM, Graffagnino C, Grotta JC, Saiki R, Wood D, Chung W, et al. A prospective, multicenter pilot study to evaluate the feasibility and safety of using the CoolGard System and Icy catheter following cardiac arrest. *Resuscitation.* 2004;62(2):143–50
- 42:** Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: Epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, Inter American Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation.* 2008;118:2452–83

- 43:** Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: Multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005;365:663–70
- 44:** . Polderman K, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: Practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med*. 2009;37:1101–20
- 45:** Bacher A. Effects of body temperature on blood gases. *Intensive Care Med* 2005; 31: 24-7
- 46:** Kim F, Olsufka M, Longstreth WT Jr, Maynard C, Carlbom D, Deem S, et al. Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. *Circulation* 2007; 115: 3064-70
- 47:** Polderman KH, Peerdeman SM, Girbes AR. Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 2001; 94: 697-705
- 48:** Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009; 37(7 Suppl): S186-202
- 49:** Seder DB, Van der Kloot TE. Methods of cooling: Practical aspects of therapeutic temperature management. *Crit Care Med*. 2009;3:S211–22
- 50:** . Arrich J. European Resuscitation Council Hypothermia After Cardiac Arrest Registry Study Group. Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2007;35:1041–7
- 51:** Polderman KH, Callaghan J. Equipment review: Cooling catheters to induce therapeutic hypothermia? *Crit Care*. 2006;10:234
- 52:** Agenzia Regionale Per i Servizi Sanitari (ARESS) della regione Piemonte
- 53:** Acquarolo A, Urli T, Perone G, Giannotti C, Candiani A, Latronico N. Antibiotic prophylaxis of early onset pneumonia in critically ill comatose patients. A randomized study. *Intensive Care Med* 2005; 31: 510-6

- 54:** Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002;346(8):557–563
- 55:** Cheng C, Matsukawa T, Sessler DI, Ozaki M, Kurz A, Merrifield B, et al. Increasing mean skin temperature linearly reduces the core-temperature thresholds for vasoconstriction and shivering in humans. *Anesthesiology* 1995; 82: 1160-8
- 56:** Morley P, Buchan AM. Biology of ischemic cerebral cell death. *Prog Cardiovasc Dis.* Small 1999;42(3):185–207
- 57:** Seupaul RA, Wilbur LG. Evidence-based emergency medicine. Does therapeutic hypothermia benefit survivors of cardiac arrest? *Ann Emerg Med.* 2011;58(3):282–283
- 58:** Small DL, Morley P, Buchan AM. Biology of ischemic cerebral cell death. *Prog Cardiovasc Dis.* 1999;42(3):185–207
- 59:** Marion DW, Obrist WD, Carlier PM, et al. The use of moderate therapeutic hypothermia for patients with severe head injuries: a preliminary report. *J Neurosurg.* 1993;79(3):354–362
- 60:** Leker RR, Shohami E. Cerebral ischemia and trauma-different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities. *Brain Res Brain Res Rev.* 2002;39(1):55–73
- 61:** Small DL, Morley P, Buchan AM. Biology of ischemic cerebral cell death. *Prog Cardiovasc Dis.* 1999;42(3):185–207
- 62:** Yan Y, Tang W, Deng Z, et al. Cerebral oxygen metabolism and neuroelectrophysiology in a clinical study of severe brain injury and mild hypothermia. *J Clin Neurosci.* 2010;17(2):196–200
- 63:** Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346: 549 – 556
- 64:** Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group (BRCT-1) Randomized clinical study of thiopental loading in comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med.* 1986 ; 314: 397–403

65: Schmidt-Schweda S, Ohler A, Post H, Pieske B: Moderate hypothermia for severe cardiogenic shock (COOL Shock Study I & II). *Resuscitation* 2013; 84: 319–325

66: Yundt KD, Diringner MN. The use of hyperventilation and its impact on cerebral ischemia in the treatment of traumatic brain injury. *Crit Care Clin.* 1997;13:163-184

67: Laver SR, Padkin A, Atalla A, Nolan JP. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a survey of practice in intensive care units in the United Kingdom. *Anaesthesia* 2006;61(9):873-7

68: Wolfrum S, Radke PW, Pischon T, Willich SN, Schunkert H, Kurowski V. Mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest – a nationwide survey on the implementation of the ILCOR guidelines in German intensive care units. *Resuscitation.* 2007;72(2):207-13