

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

Scuola di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina

**Corso di Laurea in Infermieristica**

**IPOTERMIA TERAPEUTICA NELL'ASSISTENZA PRE-  
OSPEDALIERA DEI PAZIENTI CON ARRESTO CARDIACO: COME  
POTREBBE CAMBIARE IL RUOLO DELL'INFERMIERE SE FOSSE  
POSSIBILE? UNA REVISIONE DELLA LETTERATURA.**

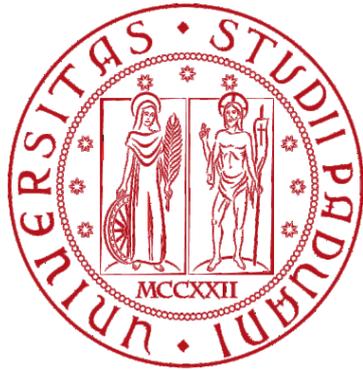
Relatore: Prof.ssa Parolo Annalisa

Laureando: Zugno Elena

Matricola n°: 1228377

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022





**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

Scuola di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina

**Corso di Laurea in Infermieristica**

**IPOTERMIA TERAPEUTICA NELL'ASSISTENZA PRE-  
OSPEDALIERA DEI PAZIENTI CON ARRESTO CARDIACO: COME  
POTREBBE CAMBIARE IL RUOLO DELL'INFERMIERE SE FOSSE  
POSSIBILE? UNA REVISIONE DELLA LETTERATURA.**

Relatore: Prof.ssa Parolo Annalisa

Laureando: Zugno Elena

Matricola n°: 1228377

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022



## ABSTRACT

**Background:** L'arresto cardiaco rappresenta una grave situazione d'emergenza. Se non trattato immediatamente, può portare alla morte. Per cercare di scongiurarla, sono necessari interventi rapidi ed appropriati tra cui: RCP (rianimazione cardiopolmonare) precoce e defibrillazione, in associazione alla somministrazione di adrenalina. Tuttavia, risulta essenziale anche l'assistenza post-rianimatoria. Da qualche anno, è stato implementato l'utilizzo dell'ipotermia terapeutica, meglio nota come gestione mirata della temperatura (TTM). Quest'ultima è in grado di migliorare il tasso di sopravvivenza e di esito neurologico nei pazienti affetti da arresto cardiaco.

**Finalità ed obiettivo:** L'obiettivo di questa revisione della letteratura è quello di indagare se l'ipotermia terapeutica, associata alle manovre *standard* di BLS, possa essere adottata in fase pre-ospedaliera per la gestione assistenziale dei pazienti adulti con arresto cardiaco e se sia in grado di ridurre l'incidenza della mortalità e di migliorare l'esito neurologico. Inoltre, si propone di valutare quale *device* possa essere adottato per garantire la sicurezza e la fattibilità di questa manovra nell'ambito dell'emergenza territoriale.

**Materiali e metodi:** È stata realizzata una revisione della letteratura consultando le principali banche dati *PubMed*, *Cochrane Library*, *CINAHL*, *NICE*, *Triptatabase*, *Scopus* e la rivista *JAMA*. Sono stati selezionati documenti con *abstract* in lingua inglese ed italiano in un arco temporale di 15 anni (2007-2022) includendo pazienti adulti, sia maschi che femmine, con arresto cardiaco extraospedaliero.

**Risultati:** Il processo di selezione ha portato all'analisi 15 studi di cui: 4 revisioni sistematiche con meta-analisi, 2 revisioni sistematiche, 1 *peer review*, 4 RCT, 2 studi caso-controllo, 1 studio osservazionale prospettico e 1 studio osservazionale retrospettivo.

**Conclusioni:** Da questa revisione della letteratura è emerso che l'ipotermia terapeutica iniziata in ambito pre-ospedaliero è in grado di migliorare l'esito neurologico nei pazienti con arresto cardiaco. In particolare, l'utilizzo del sistema evaporativo trans-nasale è risultato il *device* d'elezione per poter realizzare questa tecnica nel territorio.

**Parole chiave:** *pre hospital hypothermia, intra arrest therapeutic hypothermia, out of hospital cardiac arrest, neurologic outcome, device.*



## INDICE

GLOSSARIO ED ABBREVIAZIONI.....	3
INTRODUZIONE.....	5
CAPITOLO 1 - Ipotermia terapeutica nel paziente con arresto cardiaco .....	7
1.1 L'arresto cardiaco.....	7
1.1.1 Eziologia .....	7
1.1.2 Fisiopatologia.....	7
1.1.3 Sintomatologia .....	8
1.1.4 Diagnosi .....	8
1.1.5 Trattamento .....	8
1.2 Ipotermia terapeutica.....	9
1.2.1 Meccanismo d'azione.....	9
1.2.2 Criteri di inclusione ed esclusione dei soggetti .....	9
1.2.3 Tecniche di raffreddamento.....	10
1.2.4 Procedura e fasi della TTM.....	11
1.2.5 Monitoraggio della temperatura corporea .....	12
1.2.6 Complicanze e gestione.....	12
1.2.7 RhinoChill .....	15
1.3 L'articolazione del sistema di emergenza-urgenza in Italia .....	16
1.3.1 L'infermiere dell'emergenza territoriale .....	17
CAPITOLO 2 – Metodologia di ricerca.....	19
2.1 Obiettivo dello studio.....	19
2.2 Quesito di ricerca .....	19
2.3 Strategie di ricerca.....	19
2.4 Processo di selezione degli studi.....	20
2.4.1 Criteri di selezione .....	20
2.4.2 Strategie di selezione.....	20
CAPITOLO 3 – Risultati della ricerca.....	21
3.1 Presentazione sintetica degli studi selezionati.....	21
3.2 Descrizione degli studi selezionati .....	21
3.3 Sintesi dei risultati.....	56
CAPITOLO 4 – Discussione e conclusioni.....	59
4.1 Discussione dei risultati .....	59

4.2 Implicazioni per la pratica.....	60
4.3 Implicazioni per la ricerca.....	61
4.4 Conclusioni .....	61
Bibliografia .....	63

## **GLOSSARIO ED ABBREVIAZIONI**

**ACLS:** Advanced Cardiovascular Life Support

**ADH:** Anti-Diuretic Hormone (ormone antidiuretico)

**AHA:** American Heart Association

**ANP:** Atrial Natriuretic Peptide (peptide natriuretico atriale)

**ATP:** Adenosina trifosfato

**BLSD:** Basic Life Support Defibrillation

**CH:** Charrière

**CPC:** Cerebral Performance Categories

**DEA:** Dipartimento di Emergenza-urgenza ed Accettazione

**DM:** Decreto Ministeriale

**DNR:** Do Not Resuscitate order

**DPR:** Decreto del Presidente della Repubblica

**ecc:** eccetera

**ERC:** European Resuscitation Council

**FiO<sub>2</sub>:** percentuale di ossigeno inspirata

**GCS:** Glasgow Coma Scale

**ILCOR:** International Liaison Committee On Resuscitation

**ITT:** Intention-to-treat

**mmHg:** millimetri di mercurio

**NSE:** NeuroSpecific Enolase (enolasi neuro-specifica)

**PEA:** Pulseless Electrical Activity (attività elettrica senza polso)

**PEEP:** Positive Expiratory End Pressure (pressione positiva di fine espirazione)

**PaO<sub>2</sub>:** pressione parziale dell'ossigeno

**RCP:** Rianimazione cardiopolmonare

**RCT:** Randomized Controlled Trial (trial clinico randomizzato)

**ROSC:** Return Of Spontaneous Circulation

**SSN:** Servizio Sanitario Nazionale

**SpO<sub>2</sub>:** saturazione periferica dell'ossigeno

**TH:** Therapeutic Hypothermia (ipotermia terapeutica)

**TNF:** Tumor Necrosis Factor

**TTM:** Target Temperature Management (gestione mirata della temperatura)

**UTIC:** Unità di Terapia Intensiva Cardiologia

**CPC:** Il punteggio di questa scala è ampiamente utilizzato nella ricerca e nell'assicurazione della qualità per valutare l'esito neurologico dopo l'arresto cardiaco. Il valore va da 1 a 5, dove 1 rappresenta una funzione cerebrale intatta e 5 rappresenta la morte cerebrale. Tuttavia, si sa poco della sua affidabilità.

**NSE:** è un isomero gamma di enolasi principalmente localizzato nei neuroni e nelle cellule neuroectodermiche. È stato dimostrato che viene rilasciato nel liquido cerebrospinale e nel sangue ed è correlato con l'estensione del danno cerebrale danno dopo lesioni ischemiche, traumatiche e da arresto cardiaco.

**Scala di Rankin modificata:** è una scala comunemente usata per misurare il grado di disabilità o dipendenza nelle attività quotidiane di persone che hanno subito un ictus o altre cause di disabilità neurologica. La scala ha un punteggio da 0 a 6: il punteggio minore è la piena salute, mentre quello più alto indica la morte del paziente.

## INTRODUZIONE

L'argomento sul quale è stata svolta questa revisione della letteratura è l'utilizzo dell'ipotermia terapeutica in fase pre-ospedaliera per la gestione assistenziale dei pazienti con arresto cardiaco.

L'idea è sorta da un personale approfondimento maturato durante l'esperienza di tirocinio in UTIC, dove ho potuto partecipare all'assistenza post-rianimatoria, e in pronto soccorso, dove invece ho potuto prender parte alla gestione emergenziale dei pazienti con arresto cardiaco.

La pratica della gestione mirata della temperatura (TTM) nell'assistenza post-rianimatoria dei pazienti con arresto cardiaco è già ampiamente diffusa. Tuttavia, si sente ancora parlar poco dell'induzione dell'ipotermia terapeutica in fase pre-ospedaliera. Se sono stati ottenuti già buoni risultati con l'utilizzo della TTM in ambito ospedaliero, l'applicazione precoce di quest'ultima già in fase pre-ospedaliera potrebbe garantire maggior beneficio in termini di sopravvivenza ed esito neurologico.

L'elaborato si articolerà nei seguenti capitoli: il primo descriverà il *background* in cui verranno introdotti l'arresto cardiaco (con la rispettiva eziologia, fisiopatologia, sintomatologia, diagnosi e trattamento) e l'ipotermia terapeutica, attraverso la spiegazione del meccanismo d'azione, della procedura e delle tre fasi, dei criteri di inclusione ed esclusione dei soggetti, delle varie tecniche di raffreddamento, dell'importanza del monitoraggio della temperatura corporea, delle complicanze e della loro gestione, del sistema evaporativo trans-nasale (RhinoChill) ed in ultima analisi l'assetto organizzativo del sistema di emergenza-urgenza in Italia e il ruolo dell'infermiere nell'emergenza territoriale; nel secondo capitolo verrà illustrata la metodologia di ricerca con la definizione dell'obiettivo e del quesito di ricerca, le parole chiave, le fonti di dati e i criteri di selezione del materiale; nel terzo capitolo verranno esposti i risultati emersi dall'analisi degli studi; nel quarto capitolo verrà presentata la discussione dei risultati individuati, al fine di valutare l'applicabilità della tecnica nel contesto di assistenza specifico, con le implicazioni per la pratica e per la ricerca e le conclusioni emerse dalla revisione della letteratura.



# **CAPITOLO 1 - Ipotermia terapeutica nel paziente con arresto cardiaco**

## **1.1 L'arresto cardiaco**

L'arresto cardiaco è la cessazione dell'attività cardiaca meccanica con conseguente assenza di circolazione del flusso sanguigno. L'interruzione del flusso di sangue agli organi vitali porta ad una privazione di ossigeno e, se non trattata, provoca la morte.

L'arresto cardiaco improvviso si verifica al di fuori dell'ospedale in più di 350000 persone/anno negli Stati Uniti, compresi circa 5000 neonati e bambini con un tasso di mortalità del 90%. In Italia, ogni anno, si registrano circa 60000 decessi per arresto cardiaco.

### **1.1.1 Eziologia**

Negli adulti, un arresto cardiaco improvviso deriva principalmente da una malattia cardiaca (oltre il 15% è attribuibile a sindromi coronariche acute e una grande maggioranza è associata a patologie cardiovascolari sottostanti). Altre cause comprendono lo *shock* circolatorio provocato da embolia polmonare, emorragia gastrointestinale, trauma, insufficienza respiratoria e i disturbi metabolici (inclusa l'intossicazione da farmaci). La principale causa di arresto cardiaco nei neonati e nei bambini è l'insufficienza respiratoria causata da diversi disturbi respiratori (ostruzione delle vie aeree, annegamento, infezioni, morte improvvisa del lattante, inalazione di fumo). Le cause cardiache sono meno frequenti che negli adulti.

### **1.1.2 Fisiopatologia**

L'arresto cardiaco produce un'ischemia globale con effetti a livello cellulare che influiscono negativamente sul corretto funzionamento dei vari organi. Gli effetti principali comportano il danno cellulare diretto e la formazione di edema.

La riduzione della produzione di ATP (adenosina trifosfato) determina la perdita dell'integrità di membrana con fuoriuscita di potassio e ingresso di sodio e calcio. Il sodio in eccesso provoca edema cellulare. L'edema è particolarmente dannoso a livello del cervello, che possiede solo minimi spazi per espandersi, e spesso determina un aumento della pressione endocranica con conseguente riduzione della perfusione cerebrale.

Il calcio in eccesso danneggia i mitocondri (riducendo la produzione di ATP), aumenta la produzione di ossido nitrico (causando la formazione di radicali liberi dannosi) e, in determinate circostanze, attiva le proteasi che danneggiano ulteriormente le cellule.

L'alterato flusso ionico comporta anche la depolarizzazione dei neuroni provocando il rilascio di neurotrasmettitori, alcuni dei quali possono risultare dannosi (ad esempio il glutammato attiva un canale specifico del calcio, incrementando ulteriormente l'eccesso di calcio intracellulare).

Vengono anche prodotti mediatori dell'infiammazione (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ): alcuni di essi possono causare trombosi a livello microvascolare e perdita di integrità vascolare con ulteriore formazione di edema, altri invece innescano l'apoptosi con conseguente morte cellulare accelerata.

### **1.1.3 Sintomatologia**

Nell'arresto cardiaco improvviso, si verifica un collasso improvviso senza prodromi, talora accompagnato da convulsioni di breve durata (< 5 secondi).

Nei pazienti in condizioni critiche o terminali, l'arresto cardiaco è spesso preceduto da un periodo di deterioramento clinico con respiri rapidi e poco profondi (*gasping*), ipotensione arteriosa e una progressiva alterazione del livello di coscienza.

### **1.1.4 Diagnosi**

La diagnosi viene fatta sulla base della presenza di segni clinici di: arresto respiratorio, assenza di polso e perdita di coscienza. La pressione arteriosa non è misurabile. Le pupille si dilatano e diventano non reattive alla luce dopo diversi minuti. È indispensabile posizionare un *monitor* cardiaco; esso può mostrare una fibrillazione ventricolare, una tachicardia ventricolare o un'asistolia. In alcuni casi è presente un ritmo (bradicardia marcata) teoricamente in grado di mantenere il circolo; questo ritmo può rappresentare una vera attività elettrica senza polso o un'ipotensione grave con impossibilità a percepire il polso.

### **1.1.5 Trattamento**

Il trattamento dell'arresto cardiaco prevede l'attuazione precoce della RCP associata ad una rapida defibrillazione (per i ritmi defibrillabili quali fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare senza polso) in concomitanza della somministrazione precoce di adrenalina. L'assistenza post-rianimatoria comprende in genere metodi per ottimizzare la somministrazione di ossigeno, l'angiografia coronarica in pazienti con sospetta eziologia cardiaca e una gestione mirata della temperatura (da 32 °C a 36 °C negli adulti) o una normotermia terapeutica (da 36 °C a 37.5° C in bambini e neonati) (MSD Manuals).

## **1.2 Ipotermia terapeutica**

L'uso dell'ipotermia terapeutica non è un concetto nuovo; la sua attuazione può essere trovata nella letteratura risalente agli antichi egizi. L'idea che il raffreddamento di una persona possa rallentare i processi biologici e successivamente la morte, fu descritta per la prima volta da Ippocrate (circa 450 a.C.) che consigliò di riporre i soldati feriti nella neve. L'ipotermia terapeutica ha iniziato a ricevere una seria attenzione dopo che 2 studi prospettici controllati randomizzati pubblicati nel *New England Journal of Medicine* nel 2002 avevano riscontrato miglioramenti significativi nella sopravvivenza a breve e a lungo termine, nonché negli esiti neurologici. Oggi, al posto dell'ipotermia terapeutica viene utilizzato il termine gestione mirata della temperatura (TTM).

### **1.2.1 Meccanismo d'azione**

I tre principali processi patologici dipendenti dalla temperatura su cui agisce l'ipotermia sono: il danno cerebrale ischemico, il danno da ri-perfusione e il danno cerebrale secondario. L'ipotermia riduce il tasso metabolico dal 5% al 7% per ogni grado di riduzione della temperatura corporea interna. Questo è uno dei principali meccanismi alla base degli effetti protettivi, poiché la privazione di ossigeno e l'accumulo di lattato, aspartato, glutammato e altri neurotrasmettitori eccitatori gioca un ruolo significativo nella morte neuronale a seguito di ischemia cerebrale. La gravità dell'eccitotossicità e del danno neuronale è proporzionale alla quantità di questi neurotrasmettitori.

L'ipotermia diminuisce la produzione di radicali liberi (perossido di idrogeno, superossido, ossido nitrico e radicali idrossilici) e sopprime i vari processi infiammatori che si verificano a seguito dell'ischemia globale e della ri-perfusione. Gli alti livelli di radicali liberi debellano i meccanismi antiossidanti difensivi in tutto il corpo e causano la perossidazione di lipidi, proteine e acidi nucleici che contribuiscono al danno neuronale.

### **1.2.2 Criteri di inclusione ed esclusione dei soggetti**

Le raccomandazioni del 2015 per l'assistenza post-arresto cardiaco dell'*American Heart Association* (AHA) includono:

- TTM per il trattamento di pazienti in coma dopo un arresto cardiaco extraospedaliero con ritmi iniziali di tachicardia ventricolare senza polso o fibrillazione ventricolare (Classe 1, Forte).

- TTM per il trattamento di pazienti in coma dopo arresto cardiaco in ospedale e pazienti con ritmi non defibrillabili (Classe 1, Forte).

L'*International Consensus on CPR and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations* del 2015 dell'*International Liaison Committee On Resuscitation* (ILCOR) raccomanda:

- TH per i pazienti in coma dopo un arresto cardiaco extraospedaliero con ritmo iniziale defibrillabile o non defibrillabile.
- TH per i pazienti in coma dopo un arresto cardiaco intra-ospedaliero con un ritmo iniziale defibrillabile o non defibrillabile.

Controindicazioni assolute all'ipotermia terapeutica includono: *ictus* emorragico, GCS > 8, sanguinamento incontrollato, ritmi emodinamicamente instabili ed arresto cardiaco di origine traumatica. Controindicazioni relative comprendono: trombocitopenia (< 50 K), coagulopatia, arresto cardiaco prolungato (> 60 minuti) e ipotensione refrattaria nonostante il supporto di liquidi e vasopressori.

### 1.2.3 Tecniche di raffreddamento

#### a) Tecniche di raffreddamento convenzionali

Queste consistono nell'utilizzo di infusioni saline fredde e impacchi di ghiaccio. I vantaggi sono legati alla loro: disponibilità diffusa, facilità d'uso e possibilità di applicazione sul territorio. Possono anche essere utilizzate in aggiunta a metodi di raffreddamento più avanzati per aumentare la velocità di raffreddamento. Lo svantaggio del loro utilizzo è legato al fatto che spesso determinano temperature inferiori alla temperatura *target* e non sono efficaci nel mantenerla.

#### b) Sistemi di raffreddamento superficiale

Questi comprendono coperte o cuscinetti che vengono avvolti attorno al paziente e fanno circolare aria o liquidi freddi. Questi dispositivi sono meno laboriosi e più facili da usare, poiché la maggior parte è dotata di meccanismi di *feedback* automatico che modificano la temperatura dell'acqua o dell'aria per mantenere la temperatura *target*. Gli svantaggi includono il raro rischio di ustioni e irritazioni cutanee (macchie e arrossamenti), nonché il rischio di superare la temperatura *target* nella fase di induzione.

#### c) Sistemi di raffreddamento sistemici

Sono costituiti principalmente da cateteri intravascolari posti in una vena centrale (spesso la vena femorale) che erogano soluzione fisiologica fredda. Questi dispositivi hanno

un'elevata velocità di raffreddamento, tra 2.0-4.5 °C/ora (a seconda delle dimensioni del catetere e dell'impostazione). Sono il metodo più affidabile durante la fase di mantenimento. Gli svantaggi sono legati al fatto che si tratta di una procedura invasiva, possono causare trombosi e infezioni correlate al catetere e sono relativamente costosi. Altri sistemi di raffreddamento sistemici, come il lavaggio peritoneale e la circolazione extracorporea, non sono ancora ampiamente utilizzati.

#### **1.2.4 Procedura e fasi della TTM**

Prima di avviare una TTM, il paziente deve essere emodinamicamente stabile e disporre di una via aerea con ossigenazione e ventilazione ottimali. Dovrebbe essere valutato lo stato clinico di base ed essere messo in atto un monitoraggio emodinamico (ECG in continuo, pulsossimetria e rilevazione della pressione arteriosa con metodo invasivo o non invasivo). Inoltre, è necessario attuare un monitoraggio della temperatura corporea.

Il processo di TTM si divide in tre fasi: la fase di induzione, la fase di mantenimento e la fase di riscaldamento.

##### **1) Induzione**

È il processo per cui la temperatura *target* viene raggiunta attraverso meccanismi di raffreddamento esterno ed interno. L'induzione dell'ipotermia può essere iniziata in ambulanza o in ospedale. Esistono tre categorie principali di metodi di raffreddamento: tecniche di raffreddamento convenzionali, sistemi di raffreddamento superficiale e sistemi di raffreddamento intravascolare.

##### **2) Mantenimento**

Durante questa fase viene mantenuta una temperatura interna compresa tra 32-34 °C per 12-24 ore attraverso un attento monitoraggio della temperatura corporea.

##### **3) Riscaldamento**

In questa fase, la temperatura corporea interna viene gradualmente aumentata a 0.2-0.5 °C/h fino a superare i 36 °C. Una velocità di riscaldamento più lenta è associata a meno complicazioni ed un riscaldamento rapido può annullare i benefici dell'ipotermia terapeutica. Al raggiungimento della temperatura di 36 °C, i dispositivi di raffreddamento e i farmaci utilizzati per controllare i brividi possono essere sospesi. La fase di riscaldamento inizia da 12 a 24 ore dopo l'inizio dell'induzione e può richiedere fino a 8 ore.

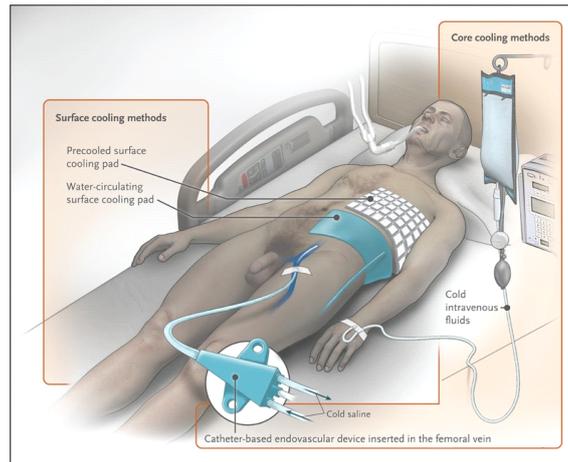


Figura 1.1 *Target temperature management for comatose survivor of cardiac arrest*<sup>1</sup>

### 1.2.5 Monitoraggio della temperatura corporea

L'applicazione dell'ipotermia terapeutica richiede il monitoraggio costante della temperatura corporea interna. Ciò è fondamentale per raggiungere una temperatura *target* precisa, prevenire il sovraraffreddamento, valutare le variazioni di temperatura durante la fase di mantenimento e garantire un aumento costante e controllato della temperatura durante la fase di riscaldamento. Il sito ideale per misurare la temperatura interna è ottenuto mediante un catetere arterioso polmonare.

La sonda esofagea è il metodo più rapido ed accurato. La profondità ideale di inserimento della sonda è compresa tra 32-38 cm; questo riduce al minimo la possibilità di avanzamento verso il basso, nello stomaco. Lo svantaggio di questa metodica è la possibilità di interferire con specifiche procedure terapeutiche e diagnostiche (ecocardiografia transesofagea, sondini, ecc.). La sonda vescicale risulta relativamente comoda e facile da inserire in quanto si trova combinata al catetere vescicale. L'accuratezza della rilevazione della temperatura dipende dalla diuresi (che può risultare bassa nei pazienti dopo un arresto cardiaco), il che la rende meno affidabile. La sonda rettale è facile da posizionare; tuttavia, c'è un'alta probabilità di dislocazione.

### 1.2.6 Complicanze e gestione

La TTM è associata a molteplici cambiamenti fisiologici, alcuni dei quali possono dar luogo a complicazioni durante il trattamento. Il personale coinvolto nella cura dei pazienti sottoposti a ipotermia terapeutica deve essere consapevole e anticipare queste potenziali

<sup>1</sup> Immagine tratta dal sito <https://www.nejm.org/>

complicanze, poiché l'adozione di misure preventive, il riconoscimento e il trattamento precoce possono migliorare i tassi di sopravvivenza.

- Cardiovascolari

La diminuzione della temperatura interna attiva alcuni meccanismi termoregolatori, tra cui la vasocostrizione periferica indotta dalla stimolazione simpatica e l'aumento della produzione di catecolamine, che possono esacerbare una disfunzione cardiaca pre-esistente aumentando la richiesta di ossigeno da parte del miocardio. L'ipotermia può anche causare vasocostrizione a livello coronarico, aumentando il rischio di infarto del miocardio. I cambiamenti nei parametri emodinamici includono una riduzione del 25% della gittata cardiaca, un aumento della pressione sanguigna e delle resistenze vascolari periferiche e bradicardia sinusale. Fortunatamente, di rado si verificano aritmie gravi. Il rischio aumenta quando la temperatura corporea interna scende al di sotto dei 30 °C . La fase di riscaldamento provoca vasodilatazione periferica e redistribuzione del sangue, con conseguente ipotensione e riduzione dell'apporto di ossigeno ai tessuti. Ciò può essere evitato aumentando il volume con soluzione fisiologica da 4 a 8 ore prima del riscaldamento. È essenziale monitorare attentamente l'emodinamica durante questa fase, con una valutazione *routinaria* della pressione sanguigna, della produzione di urina e del lattato sierico.

- Renali

La diuresi indotta dall'ipotermia è una risposta causata da una combinazione dell'aumento del ritorno venoso secondario a vasocostrizione, dall'aumento del ANP, dalla diminuzione dell'ADH e dalla disfunzione tubulare. Se non trattata, può causare ipovolemia, disturbi elettrolitici ed emoconcentrazione.

- Squilibri elettrolitici

La disfunzione tubulare associata agli spostamenti ionici intracellulari, porta ad una diminuzione della concentrazione sierica di diversi elettroliti, inclusi magnesio, potassio e fosfato. L'ipomagnesiemia può causare vasocostrizione a livello cerebrale e coronarico, oltre che esacerbare il danno da ri-perfusione. L'ipokaliemia e l'ipofosfatemia possono causare tachiaritmie pericolose per la vita e debolezza dei muscoli respiratori, i quali possono aumentare il rischio di infezioni respiratorie e di polmonite associata alla ventilazione meccanica. La misurazione regolare degli elettroliti sierici e la loro correzione (se necessaria) sono misure preventive cruciali. È anche importante ricordare che la

supplementazione di elettroliti ad alte dosi risulta spesso necessaria. Durante la fase di riscaldamento si verifica spesso iperkaliemia a causa del rilascio di potassio intracellulare. Riscaldare il paziente a una velocità lenta e controllata può prevenire questa complicanza dando ai reni più tempo per espellere il potassio in eccesso. Nei pazienti oligurici, la terapia sostitutiva renale deve essere iniziata prima della fase di riscaldamento. Infine, i liquidi contenenti potassio dovrebbero essere sospesi in tutti i pazienti prima dell'inizio del riscaldamento.

- Sistema immunitario

L'ipotermia inibisce varie risposte infiammatorie, impedisce la secrezione di citochine pro-infiammatorie, sopprime la migrazione dei leucociti e la fagocitosi. Il rischio di complicanze infettive aumenta con l'ipotermia prolungata. Pertanto, è necessario mantenere un elevato livello di vigilanza e adottare misure per la prevenzione e la diagnosi precoce delle infezioni. Queste includono: la sorveglianza microbiologica, la sostituzione tempestiva del catetere, la valutazione delle ferite e dei siti di inserimento del catetere ed evitare l'iperglicemia.

- Metabolismo

Uno spostamento a sinistra della curva di dissociazione dell'emoglobina riduce la disponibilità di ossigeno nei tessuti e può contribuire allo sviluppo dell'acidosi metabolica. Se le impostazioni del ventilatore non sono regolate correttamente, la ridotta produzione di CO<sub>2</sub> può favorire l'alcalosi respiratoria e l'ipocapnia. Ciò si traduce in vasocostrizione, aumento della resistenza vascolare e diminuzione del flusso sanguigno a livello cerebrale. Inoltre, possono verificarsi alterazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche nel metabolismo dei farmaci. I pazienti ricevono diversi farmaci durante il trattamento, inclusi paralizzanti, anticonvulsivanti, sedativi e farmaci cardiovascolari. Molti di questi farmaci hanno una finestra terapeutica ristretta per cui c'è maggior rischio di tossicità. I meccanismi coinvolti in questi cambiamenti sono farmaco-specifici e possono verificarsi in una o più delle diverse fasi del metabolismo, della risposta o dell'eliminazione del farmaco.

- Brividi

Il brivido è una risposta termoregolatrice che si verifica quando la temperatura corporea interna scende al di sotto di 36.5 °C. Il brivido produce calore attraverso la contrazione ritmica e il rilassamento del muscolo scheletrico, che aumenta il consumo di ossigeno, il

dispendio energetico e il tempo di induzione. Pertanto, i brividi devono essere soppressi attraverso vari interventi farmacologici e non (Omairi, 2022).

### 1.2.7 RhinoChill

RhinoChill è caratterizzato da una cannula nasale che sfrutta l'utilizzo di un gas evaporante: il perfluoroesano. La miscela refrigerante-gas evapora rapidamente al contatto con la cavità nasale, la quale funge da rapido scambiatore di calore, raffreddando la base del cranio per evaporazione e il cervello per conduzione diretta. Quando si instaura ROSC, il cervello e il corpo vengono raffreddati per convezione indiretta, poiché il sangue raffreddato rimuove il calore attraverso la normale circolazione.

L'unità di controllo è alimentata da una batteria interna ricaricabile che garantisce 4 ore di funzionamento. Il flacone di refrigerante da 1 litro fornisce una tenuta da 20 a 50 minuti, a seconda della portata selezionata. Il liquido di raffreddamento viene miscelato con ossigeno o aria. Sono disponibili tre impostazioni per la velocità di erogazione: bassa (25 litri/min); media (40 litri/min); alta (60 litri/min).

Il sistema è realizzato per essere utilizzato prima del ricovero in ospedale da qualsiasi operatore sanitario qualificato per formazione ed esperienza, al fine di ottenere una riduzione della temperatura corporea fino a quando non può essere avviato il raffreddamento sistemico in ospedale. Il paziente deve avere una protezione delle vie aeree (tubo endotracheale o presidio extraglottico) ed essere sedato prima del raffreddamento (NICE, 2014).

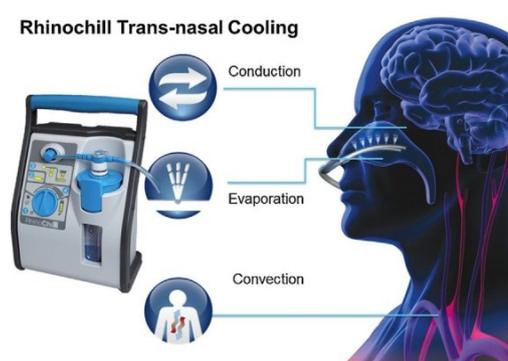


Figura 1.2 *RhinoChill Trans-nasal Cooling*<sup>2</sup>

<sup>2</sup> Immagine tratta dal sito: <https://www.researchgate.net/>

### 1.3 L'articolazione del sistema di emergenza-urgenza in Italia

A seguito dell'emanazione del DPR 27 marzo 1992 ("Atto di intesa tra Stato e regioni di approvazione delle linee guida sul sistema di emergenza sanitaria") l'emergenza sanitaria sul territorio si è trasformata in un vero e proprio "sistema di soccorso". Quest'ultimo consiste nell'integrazione delle fasi di soccorso, attraverso l'invio del mezzo meglio attrezzato per il cosiddetto trattamento extraospedaliero "*Stay and Play*", così da incidere sull'intervallo di tempo in cui la vittima rimane senza adeguata terapia (*Therapy Free Interval*) prima del trasporto all'ospedale più idoneo.

Il modello organizzativo del sistema dell'emergenza sanitaria risulta così articolato:

- a) Sistema di allarme sanitario: dotato di numero telefonico di accesso breve ed universale "118" e Numero unico europeo per le emergenze (NUE) "112";
- b) Sistema territoriale di soccorso, costituito dai mezzi di soccorso distribuiti sul territorio:
  - Ambulanza di soccorso di base e di trasporto (tipo B ex decreto ministeriale n. 553/1987): automezzo il cui equipaggio minimo è costituito da un autista soccorritore e da un infermiere (o soccorritore/volontario) a bordo, con preparazione idonea ad operare nel sistema dell'emergenza;
  - Ambulanza di soccorso e di soccorso avanzato (tipo A ex decreto ministeriale n. 553/1987): automezzo attrezzato per il supporto vitale, di base ed avanzato, il cui equipaggio minimo è costituito da un autista soccorritore (ove possibile in grado di partecipare ad un intervento di emergenza sanitaria) ed un infermiere professionale con preparazione specifica verificata dal responsabile della Centrale operativa;
  - Eliambulanza.
- c) Rete di servizi e presidi (DM 2 aprile 2015, n. 70 "Regolamento recante definizione degli *standard* qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera") rappresentata da:
  - Postazioni medicalizzate del 118: fisse o mobili, anche organizzate per esigenze stagionali in località turistiche ed in occasione di manifestazioni di massa sportive, religiose e culturali;
  - Pronto soccorso ospedalieri;
  - Dipartimenti di Emergenza-Urgenza e Accettazione (DEA).

Il DEA rappresenta un'aggregazione funzionale di unità operative che mantengono la propria autonomia e responsabilità clinico-assistenziale, ma che riconoscono la propria interdipendenza adottando un comune codice di comportamento assistenziale, al fine di assicurare, in collegamento con le strutture operanti sul territorio, una risposta rapida e completa. I DEA afferiscono a due livelli di complessità, in base alle Unità operative che li compongono:

- Ospedale sede di DEA di I° livello

La struttura ospedaliera sede di DEA di I° livello (*spoke*) esegue tutti gli interventi previsti per l'ospedale sede di pronto soccorso e svolge funzioni di accettazione in emergenza-urgenza per patologie di maggiore complessità, con le funzioni di osservazione e breve degenza, oltre che di rianimazione. Contemporaneamente, devono essere garantiti interventi diagnostico-terapeutici di medicina generale, chirurgia generale, ortopedia e traumatologia, cardiologia con UTIC. Sono inoltre assicurate le prestazioni di: laboratorio di analisi chimico-cliniche e microbiologiche, di diagnostica per immagini e trasfusionali.

- Ospedale sede di DEA di II° livello

Assicura, oltre alle prestazioni fornite dal DEA I° livello, le funzioni di più alta qualificazione legate all'emergenza (*hub*), tra cui la cardiocirurgia, la neurochirurgia, la terapia intensiva neonatale, la chirurgia vascolare, la chirurgia toracica, secondo le indicazioni stabilite dalla programmazione regionale. Altre componenti di particolare qualificazione, quali le unità per grandi ustionati e le unità spinali, ove rientranti nella programmazione regionale, sono collocati nei DEA di II° livello garantendone in tal modo un'equilibrata distribuzione sul territorio nazionale ed una stretta interrelazione con le centrali operative delle Regioni (Ministero della Salute, 2022).

### **1.3.1 L'infermiere dell'emergenza territoriale**

Come sottolineato dal DM 739/94, il comma 2 dell'art. 1 afferma che: "l'assistenza infermieristica preventiva, curativa, palliativa e riabilitativa, è di natura tecnica, relazionale, educativa. Le principali funzioni sono la prevenzione delle malattie, l'assistenza dei malati e dei disabili di tutte le età e l'educazione sanitaria".

L'infermiere dell'emergenza territoriale racchiude in sé tutte queste caratteristiche, espresse ai massimi livelli, per poter erogare un'assistenza di qualità in qualunque contesto e fare la differenza tra la vita e la morte nelle situazioni di reale o potenziale rischio per la salute e che richiedono intervento immediato.

Per quanto concerne più specificamente l'attività infermieristica all'interno dei sistemi di emergenza sanitaria territoriale, il DPR 27 marzo 1992 prevede all'art. 10 che "il personale infermieristico professionale, nello svolgimento del servizio di emergenza, può essere autorizzato a praticare iniezioni per via endovenosa e fleboclisi, nonché a svolgere le altre attività e manovre atte a salvaguardare le funzioni vitali, previste dai protocolli decisi dal medico responsabile del servizio".

L'infermiere che opera in ambulanza collabora con l'autista-soccorritore nel raggiungimento del luogo dell'evento, ha la responsabilità di effettuare la valutazione della sicurezza ambientale, la raccolta dei segni e sintomi dell'utente e di intervenire immediatamente in quelle patologie per le quali il fattore tempo è determinante (cosiddette "patologie tempo-dipendenti") come ad esempio arresto cardiaco, infarto, *ictus*, trauma maggiore, reazione allergica severa.

Nei casi di arresto cardiaco l'infermiere del 118 deve essere formato ed in grado di attuare sul paziente soccorso manovre di RCP finalizzate al ripristino ed al mantenimento delle funzioni vitali (in base agli specifici protocolli e algoritmi internazionali) con ausilio del *monitor* defibrillatore e dei farmaci salvavita, la cui mancata somministrazione andrebbe a compromettere l'*outcome*. Nella fattispecie può svolgere il proprio servizio su mezzi come: ambulanza, auto, moto, idroambulanza, elicottero ed altri mezzi definiti localmente in virtù delle peculiarità territoriali. In qualsiasi momento del suo operato l'infermiere può avvalersi del supporto o della consulenza del medico del 118 che, se necessario, raggiunge il luogo dell'evento a bordo dell'automedica.

L'infermiere dell'emergenza territoriale, per di più, partecipa attivamente alla progettazione e all'aggiornamento delle procedure e degli algoritmi di intervento infermieristici basando tale attività sulle evidenze scientifiche disponibili in letteratura. Inoltre, in autonomia o in collaborazione con altri professionisti sanitari, progetta e realizza eventi formativi rivolti alla cittadinanza, al volontariato, al personale tecnico dell'emergenza e ad altre figure sanitarie (SIET, 2021).

## CAPITOLO 2 – Metodologia di ricerca

### 2.1 Obiettivo dello studio

L'obiettivo di questa tesi è quello di indagare se l'ipotermia terapeutica, associata alle manovre *standard* di BLS, possa essere adottata dal personale di emergenza territoriale (fintanto che non afferisce ai DEA) per la gestione assistenziale dei pazienti adulti con arresto cardiaco e se sia in grado di ridurre l'incidenza della mortalità, dei danni secondari e di migliorare l'esito neurologico.

Inoltre, si propone di valutare quale *device* possa essere adottato per garantire la sicurezza e la fattibilità di questa manovra nell'ambito dell'emergenza territoriale.

### 2.2 Quesito di ricerca

Il quesito di ricerca è stato formulato utilizzando la struttura PIO.

**P (popolazione):** pazienti adulti con arresto cardiaco extraospedaliero assistiti sul territorio

**I (intervento):** induzione ipotermia terapeutica in fase pre-ospedaliera

**O (outcome):** riduzione dell'incidenza della mortalità e dei danni secondari e miglioramento dell'esito neurologico

Nei pazienti con arresto cardiaco già in ambito extraospedaliero, può essere adottata l'ipotermia terapeutica (associata alle manovre *standard* di BLS) dal personale di emergenza territoriale al fine di ridurre l'incidenza della mortalità e dei danni secondari e di migliorare l'esito neurologico?

Quale *device* può essere adottato per garantire la sicurezza e la fattibilità di questa manovra in ambito dell'emergenza territoriale?

### 2.3 Strategie di ricerca

Per lo sviluppo di questa tesi è stata effettuata una ricerca consultando le seguenti banche dati: *PubMed*, *Cochrane Library*, *CINAHL* (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), *NICE* (National Institute for Health and Care Excellence), *Triptatabase*, *Scopus* e *JAMA* (Journal of the American Medical Association).

Per la ricerca sono state usate le seguenti *keywords*: “*pre hospital hypothermia AND out of hospital cardiac arrest AND neurologic outcome*”, “*intra arrest therapeutic hypothermia AND out of hospital cardiac arrest AND neurologic outcome*”, “*pre hospital hypothermia AND out of hospital cardiac arrest AND device*”, “*intra arrest therapeutic hypothermia AND out of hospital cardiac arrest AND device*”.

## **2.4 Processo di selezione degli studi**

### **2.4.1 Criteri di selezione**

- Popolazione: pazienti adulti, sia maschi che femmine, con arresto cardiaco extraospedaliero assistiti sul territorio.
- Disegno di studio: sono stati considerati studi sia di tipo quantitativo, sia di tipo qualitativo.
- Anno di pubblicazione: ultimi 15 anni (2007 – 2022).
- *Abstract* in lingua: inglese ed italiano.

### **2.4.2 Strategie di selezione**

Dopo una selezione iniziale è stata fatta una successiva analisi per titolo, *abstract* e *full text* che ha portato alla selezione degli articoli rispondenti al quesito di ricerca considerato (Allegato 1).

Come sintetizzato in Allegato 2, la ricerca iniziale ha prodotto 412 articoli. Dopo aver rimosso 39 duplicati, 20 documenti sono stati scremati per titolo e *abstract* e 5 articoli sono stati esclusi per errato *outcome*, per errata popolazione o per errata ambientazione. Sono risultati quindi eleggibili 15 articoli, di cui: 4 revisioni sistematiche con meta-analisi, 2 revisioni sistematiche, 1 *peer review*, 4 RCT, 2 studi caso-controllo, 1 studio osservazionale prospettico e 1 studio osservazionale retrospettivo.

## CAPITOLO 3 – Risultati della ricerca

### 3.1 Presentazione sintetica degli studi selezionati

Il processo di selezione dei documenti eleggibili ha portato all'analisi dei seguenti studi: 4 revisioni sistematiche con meta-analisi, 2 revisioni sistematiche, 1 *peer review*, 4 RCT, 2 studi caso-controllo, 1 studio osservazionale prospettico e 1 studio osservazionale retrospettivo.

### 3.2 Descrizione degli studi selezionati

Di seguito vengono riportati gli studi che, all'interno di questa revisione, hanno riportato l'efficacia e la fattibilità dell'utilizzo dell'ipotermia terapeutica in fase pre-ospedaliera nei pazienti adulti con arresto cardiaco.

- ✓ Annoni, F., Peluso, L., Fiore, M., Nordberg, P., Svensson, L., Abella, B., Calabro, L., Scolletta, S., Vincent, J.-L., Creteur, J. & Taccone, F. S. (2021). Impact of therapeutic hypothermia during cardiopulmonary resuscitation on neurologic outcome: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.*, 162, 365–371.

**Disegno di studio:** Revisione sistematica con meta-analisi.

**Obiettivo:** Indagare se l'applicazione dell'ipotermia terapeutica intra-arresto potrebbe avere un impatto su esiti clinicamente rilevanti, quali: esito neurologico, tasso di ROSC e di sopravvivenza.

**Contesto:** Sono stati inclusi studi che valutano l'ipotermia terapeutica intra-arresto in pazienti adulti con età superiore a 18 anni di età. Sono stati analizzati 7 studi:

- 1) Callaway et al. 2002: RCT, raffreddamento cranico selettivo.
- 2) Castrén et al. 2010: RCT, sistema evaporativo trans-nasale.
- 3) Garrett et al. 2011: studio retrospettivo, fluidi endovenosi freddi.
- 4) Debaty et al. 2014: RCT, fluidi endovenosi freddi.
- 5) Schenfeld et al. 2015: studio retrospettivo, fluidi endovenosi freddi.
- 6) Bernard et al. 2016: RCT, fluidi endovenosi freddi.
- 7) Freese et al. 2019: studio prospettico, fluidi endovenosi freddi.
- 8) Nordberg et al. 2019: RCT, sistema evaporativo trans-nasale.

**Risultati:** Negli RCT, i pazienti trattati con ipotermia terapeutica intra-arresto e del gruppo di controllo, avevano mostrato tassi di esito neurologico favorevole (OR = 1.19 [IC 95% 0.90-1.56]; p = 0.79), di ROSC (OR = 1.09 [IC 95% 0.74-1.61]; p = 0.66) e di

sopravvivenza (OR = 1.04 [IC 95% 0.81-1.33]; p = 0.78) simili tra loro. Tuttavia, escludendo gli RCT dall'analisi, nel gruppo di controllo c'era una maggiore probabilità di ottenere un esito neurologico favorevole (OR = 0.56 [IC 95% 0.32-0.96]; p = 0.03).

Nel complesso, i pazienti trattati con ipotermia terapeutica intra-arresto avevano mostrato una similarità per esito neurologico (OR = 1.19 [IC 95% 0.90-1.56]; p = 0.21), tasso ROSC (OR = 1.04 [IC 95% 0.73-1.49]; p = 0.81) e di sopravvivenza (OR = 1.04 [IC 95% 0.81-1.33]; p = 0.78), indipendentemente dalla tecnica utilizzata.

Tra i pazienti con iniziale ritmo defibrillabile, non c'era differenza significativa nell'esito neurologico (OR = 1.62 [IC 95% 1.00-2.64]; p = 0.05).

**Conclusioni:** I due più grandi RCT [Bernard et al. 2016; Nordberg et al. 2019] non avevano mostrato alcun beneficio sull'utilizzo dell'ipotermia terapeutica intra-arresto, nonostante i diversi metodi di raffreddamento.

In questo studio, i pazienti trattati con ipotermia terapeutica intra-arresto avevano richiesto un tempo più lungo per l'esecuzione delle manovre di RCP, oltre ad adrenalina aggiuntiva. Inoltre, avevano manifestato maggiormente edema polmonare al momento del ricovero e, tra i pazienti con un iniziale ritmo defibrillabile, il tasso di ROSC era significativamente più basso.

Non era stato possibile confrontare l'uso del dispositivo evaporativo trans-nasale con i fluidi endovenosi freddi poiché non esisteva ancora un RCT che valutasse strategie diverse per indurre l'ipotermia terapeutica intra-arresto.

Questa revisione sistematica con meta-analisi ha mostrato che, nella popolazione mondiale di pazienti con arresto cardiaco extraospedaliero, l'ipotermia intra-arresto non migliora l'esito neurologico, il tasso di ROSC o la sopravvivenza rispetto alla gestione mirata della temperatura in ospedale. Tuttavia, tutti gli studi inclusi erano troppo piccoli per poter elaborare adeguatamente i risultati principali.

- ✓ Lindsay, P. J., Buell, D., & Scales, D. C. (2018). The efficacy and safety of pre-hospital cooling after out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care: the Official Journal of the Critical Care Forum.*, 22(1).

**Disegno di studio:** Revisione sistematica con meta-analisi.

**Obiettivo:** Esplorare l'efficacia e la sicurezza del raffreddamento pre-ospedaliero intra-arresto nei pazienti con arresto cardiaco extraospedaliero.

**Contesto:** Erano state consultate le banche *MEDLINE* e *Cochrane Library* da gennaio 2002 ad ottobre 2017.

I criteri di inclusione prevedevano RCT che valutassero l'ipotermia pre-ospedaliera dopo arresto cardiaco in pazienti di età superiore a 14 anni con ritmi da fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare, attività elettrica senza polso e asistolia, e che valutassero come *outcome* dati sulla sopravvivenza alla dimissione ospedaliera e sulla temperatura all'ammissione in ospedale.

Sono stati esaminati 10 studi RCT pubblicati dal 2002 al 2017.

- 1) Bernard et al. 2002: Australia, pazienti con fibrillazione ventricolare, ipotermia avviata dopo ROSC, raffreddamento superficiale.
- 2) Kim et al. 2007: Stati Uniti, pazienti con qualsiasi ritmo iniziale, ipotermia avviata dopo ROSC, soluzione fisiologica fredda.
- 3) Kämäräinen et al. 2009: Finlandia, pazienti con qualsiasi ritmo iniziale, ipotermia avviata dopo ROSC, soluzione Ringer acetato fredda.
- 4) Bernard et al. 2010: Australia, pazienti con fibrillazione ventricolare, ipotermia avviata dopo ROSC, soluzione Ringer lattato fredda.
- 5) Castrén et al. 2010: 5 paesi europei, pazienti con qualsiasi ritmo iniziale, ipotermia intra-arresto, evaporazione trans-nasale.
- 6) Bernard et al. 2012: Australia, pazienti con ritmo non defibrillabile, ipotermia avviata dopo ROSC, raffreddamento superficiale associato ad infusione di soluzione Ringer lattato fredda.
- 7) Kim et al. 2014: Stati Uniti, pazienti con qualsiasi ritmo iniziale, ipotermia avviata dopo ROSC, soluzione fisiologica fredda.
- 8) Debaty et al. 2014: Francia, pazienti con qualsiasi ritmo iniziale, ipotermia intra-arresto, raffreddamento superficiale associato ad infusione di soluzione fisiologica fredda.
- 9) Bernard et al. 2016: Australia, pazienti con qualsiasi ritmo iniziale, ipotermia intra-arresto, soluzione fisiologica fredda.
- 10) Scales et al. 2017: Canada, pazienti con qualsiasi ritmo iniziale, ipotermia avviata dopo ROSC, raffreddamento superficiale associato ad infusione di soluzione fisiologica fredda.

**Outcome:** L'esito primario valutava la sopravvivenza alla dimissione ospedaliera con esito neurologico favorevole, definito come un “paziente dimesso a domicilio o in riabilitazione” con un punteggio di 1 o 2 nella scala CPC o un punteggio di 0, 1 o 2 della scala *Rankin* modificata.

Gli esiti secondari valutavano la sopravvivenza alla dimissione e la temperatura all'ammissione in ospedale.

Gli esiti di sicurezza includevano edema polmonare e arresto ricorrente durante il trasporto in ospedale.

**Risultati:** Non sono state osservate differenze nei tassi di esito neurologico favorevole (RR = 1.04; IC 95% 0.93-1.15) o di sopravvivenza alla dimissione ospedaliera (RR = 1.00; IC 95% 0.94-1.05) tra il gruppo di raffreddamento pre-ospedaliero e il gruppo di controllo.

Il tasso di sopravvivenza alla dimissione era simile tra i due gruppi (RR = 1.01; IC 95% 0.92-1.11).

Tuttavia, sono state osservate differenze nella rilevazione della temperatura all'ammissione in ospedale, la quale era significativamente più bassa nel gruppo di raffreddamento pre-ospedaliero (differenza = - 0.83 °C; IC 95% da -1.03 a -0.63 °C).

Non sono state osservate differenze nei tassi di edema polmonare tra i due gruppi (RR = 1.12; IC 95% 0.75-1.67). Tuttavia, i tassi di re-arresto dopo ROSC erano più alti tra i pazienti trattati con il raffreddamento pre-ospedaliero (RR = 1.19; IC 95% 1.00-1.41).

**Conclusioni:** Questa revisione con meta-analisi ha dimostrato che il raffreddamento pre-ospedaliero dopo arresto cardiaco extraospedaliero riduce efficacemente la temperatura corporea all'ammissione in ospedale, ma non migliora i tassi di sopravvivenza con buon esito neurologico. Inoltre, questo studio illustra che potrebbe esserci un aumentato rischio di eventi avversi (tra cui il re-arresto).

- ✓ Arrich, J., Holzer, M., Havel, C., Warenits, AM., & Herkner, H. (2016). Pre-hospital versus in-hospital initiation of cooling for survival and neuroprotection after out-of-hospital cardiac arrest. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3. Art. No.: CD010570.

**Disegno di studio:** Revisione sistematica con meta-analisi.

**Obiettivo:** Valutare gli effetti del raffreddamento pre-ospedaliero (rispetto alla TTM) sulla sopravvivenza e sull'esito neurologico nei pazienti adulti con arresto cardiaco extraospedaliero.

**Contesto:** È stata effettuata una ricerca nelle banche dati *CENTRAL* (Cochrane Central Register of Controlled Trials), *MEDLINE*, *EMBASE*, *CINAHL*, *BIOSIS* e in 3 registri di *trials* (*EudraCT*, *ClinicalTrials.gov*, *the International Clinical Trials Registry Platform*) da gennaio 2007 a marzo 2015. Sono stati inclusi 7 studi:

- 1) Kim et al. 2007: 125 partecipanti, ambulanza.
- 2) Kämäräinen et al. 2009: 43 partecipanti, servizio di emergenza in elicottero.
- 3) Bernard et al. 2010: 234 partecipanti, ambulanza.
- 4) Castrén et al. 2010: 200 partecipanti, ambulanza.
- 5) Bernard et al. 2012: 163 partecipanti, ambulanza.
- 6) Debaty et al. 2014: 245 partecipanti, ambulanza.
- 7) Kim et al. 2014: 1359 partecipanti, ambulanza.

Tutti gli studi erano RCT, a gruppi paralleli e multicentrici.

**Outcome:** Gli *outcome* primari valutavano:

- Sopravvivenza: a breve termine (a 30 giorni) e a lungo termine (a 6 mesi).
- Risultato neurologico: attraverso l'uso della scala CPC (un buon esito neurologico era rappresentato da un punteggio di 1-2).

Gli *outcome* secondari, invece valutavano:

- Eventi avversi.
- Eventi avversi legati ai metodi di raffreddamento.
- Qualità della vita.
- Durata della permanenza nel reparto di terapia intensiva e nell'ospedale, come *proxy* dei risultati economici.

**Risultati:** Outcome primari: c'era una notevole eterogeneità metodologica e rischio di *bias*, principalmente a causa di *deficit* nella somministrazione del raffreddamento. Nella meta-analisi gli autori si erano astenuti dal mettere in comune i risultati per valutare l'esito neurologico e la sopravvivenza (anche perché le informazioni sulla sopravvivenza a 6 mesi erano insufficienti). Il raffreddamento pre-ospedaliero non sembrava avere un effetto benefico sulla sopravvivenza e sull'esito neurologico rispetto al raffreddamento in ospedale.

### Outcome secondari:

- Effetti avversi: 4 studi [Castrén 2010; Kämäräinen 2009; Kim 2007; Kim 2014] avevano mostrato una maggiore incidenza di recidiva di arresto dopo la rianimazione nel gruppo di raffreddamento pre-ospedaliero (RR = 1.23; IC 95% 1.02-1.48; p = 0.03). In due studi [Kämäräinen 2009; Kim 2007] non c'era differenza nell'incidenza di edema polmonare (RR = 1.02; IC 95% 0.67-1.57; p = 0.77).
- Effetti avversi correlati al metodo di raffreddamento: in uno studio [Castrén 2010] si era verificata una maggiore incidenza di sbiancamento nasale con il dispositivo (RR = 29.30; IC 95% 1.77-486.02; p = 0.02). Per tutti gli altri eventi avversi segnalati (sanguinamento, convulsioni, iperglicemia, ipertermia, sepsi...) non vi era alcuna differenza significativa tra i due gruppi.
- Qualità di vita: Non c'erano dati sulla qualità della vita.
- Durata della degenza nel reparto di terapia intensiva e in ospedale: per la durata della degenza in terapia intensiva, Castrén et al. non avevano riportato differenze significative tra i due gruppi (8 giorni per i partecipanti al raffreddamento pre-ospedaliero rispetto agli 11 giorni per il gruppo ospedaliero). Anche per la durata della degenza in ospedale non era stata riportata alcuna differenza significativa (24.1 giorni per i partecipanti al raffreddamento pre-ospedaliero rispetto ai 26 giorni per il gruppo ospedaliero).

Kim et al. avevano riportato la durata mediana della degenza, la quale era simile tra i due gruppi (12.2 giorni per i partecipanti al raffreddamento pre-ospedaliero rispetto ai 9.9 giorni per il gruppo ospedaliero; p = 0.71). Anche la durata media della degenza era simile tra i due gruppi, sia nei pazienti con ritmo defibrillabile (9.1 giorni per i partecipanti al raffreddamento pre-ospedaliero rispetto ai 9.4 giorni per il gruppo ospedaliero; p = 0.75), sia nei pazienti con ritmo non defibrillabile (11.8 giorni per i partecipanti al raffreddamento pre-ospedaliero rispetto ai 10.5 giorni per i partecipanti del gruppo ospedaliero; p = 0.45).

**Conclusioni:** Nel complesso, il raffreddamento pre-ospedaliero non sembra avere un effetto significativo sull'esito neurologico e sulla sopravvivenza rispetto al raffreddamento

in ospedale. Tuttavia, in tutti gli studi, l'applicazione del raffreddamento in ambito pre-ospedaliero da parte del personale di ambulanza e di eliambulanza ha comportato una notevole riduzione della temperatura corporea al momento del ricovero.

Non ci sono prove convincenti per delineare chiaramente i benefici o gli effetti dannosi dell'induzione pre-ospedaliera del raffreddamento poiché non ci sono studi sufficienti per determinare gli effetti di altre variabili (durata, temperatura *target* ecc...).

- ✓ Yu, T., Longhini, F., Wu, R., Yao, W., Lu, W., & Jin, X. (2015). The role of the induction of mild hypothermia in adult patient outcomes after cardiac arrest: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *The Journal of International Medical Research.*, 43(4), 471–482.

**Disegno di studio:** Revisione sistematica con meta-analisi.

**Obiettivo:** L'obiettivo primario era indagare il ruolo potenzialmente benefico dell'ipotermia terapeutica nei pazienti con ROSC dopo arresto cardiaco in termini di tassi di mortalità.

L'obiettivo secondario era determinare se l'ipotermia terapeutica potesse migliorare gli esiti neurologici e se fossero presenti differenze in termini di mortalità o esito neurologico in sottogruppi di pazienti che ricevevano l'ipotermia in ambito extra o intra-ospedaliero, rispetto a pazienti che non ricevevano alcun trattamento ipotermico. Per valutare l'esito neurologico, era stata utilizzata la scala CPC: un punteggio di 1–2 era considerato un buon esito neurologico; un punteggio di 3 era considerato uno scarso esito neurologico.

**Contesto:** Sono stati inclusi 7 articoli in lingua inglese pubblicati da gennaio 2002 a marzo 2014:

- 1) Bernard et al. 2002: ipotermia pre-ospedaliera.
- 2) HCAS 2002: ipotermia ospedaliera.
- 3) Laurent et al. 2005: ipotermia ospedaliera.
- 4) Kim et al. 2007: ipotermia pre-ospedaliera.
- 5) Kämäräinen et al. 2009: ipotermia pre-ospedaliera.
- 6) Nielsen et al. 2013: ipotermia ospedaliera.
- 7) Hachimi-Idrissi et al. 2015: ipotermia ospedaliera.

Erano stati inclusi 1527 pazienti. Di questi, 773 pazienti avevano ricevuto l'ipotermia terapeutica in fase pre-ospedaliera, mentre 754 ricevevano l'ipotermia terapeutica in ospedale.

**Risultati:** Nel 2002, HCAS (*Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group*) aveva riportato che, tra pazienti con ROSC dopo arresto cardiaco dovuto a fibrillazione ventricolare, il raffreddamento sistemico ad una temperatura vescicale tra 32-34 °C per 24 ore, aumentava il tasso di sopravvivenza ( $p = 0.02$ ) e la probabilità di ottenere un esito neurologico favorevole ( $p = 0.009$ ). Il tasso di mortalità era del 48% (considerava solo ritmi defibrillabili).

Laurent et al. avevano scoperto che l'uso combinato di emofiltrazione ed ipotermia poteva ridurre la mortalità del paziente e migliorare gli esiti neurologici nei pazienti con arresto cardiaco extraospedaliero.

Allo stesso modo, Hachimi-Idrissi et al. avevano osservato un miglioramento degli esiti neurologici dopo arresto cardiaco nei pazienti trattati con ipotermia collegando questi risultati ad una riduzione della concentrazione di proteine S-100b nel siero.

Alla fine del 2009, è stato pubblicato un altro studio da Kämäräinen et al. che aveva dimostrato la fattibilità dell'ipotermia pre-ospedaliera, ma lo studio era sottodimensionato per poter valutare la mortalità o l'esito neurologico.

In un altro studio di Nielsen et al. 939 pazienti incoscienti (dopo essere stati rianimati), al momento del ricovero in ospedale, erano stati randomizzati in due gruppi per ricevere o meno l'ipotermia (entro 240 minuti dal ROSC). La stragrande maggioranza dei pazienti presentava un ritmo defibrillabile. Il gruppo sperimentale aveva ricevuto una lieve ipotermia a 36 °C, mentre il gruppo di controllo non aveva ricevuto alcun trattamento.

**Conclusioni:** Secondo i dati di questi 7 studi randomizzati, l'induzione di ipotermia terapeutica sembra non avere alcun ruolo nel ridurre i tassi di mortalità o nel migliorare l'esito neurologico nei pazienti con ROSC dopo arresto cardiaco, a prescindere dal momento d'inizio (extra o intra-ospedaliero).

I risultati della presente meta-analisi sono coerenti con il grande studio di Nielsen et al. che non mostrava effetti protettivi sulla mortalità o sugli esiti neurologici nei pazienti con lieve ipotermia terapeutica. Tuttavia, poiché il 61% dei pazienti inclusi in questa meta-analisi proveniva da suddetto studio, l'analisi statistica aveva un peso maggiore.

- ✓ Taccone, F. S., Hollenberg, J., Forsberg, S., Truhlar, A., Jonsson, M., Annoni, F., Gryth, D., Ringh, M., Cuny, J., Busch, H.-J., Vincent, J.-L., Svensson, L. & Nordberg, P. (2021). Effect of intra-arrest trans-nasal evaporative cooling in out-of-hospital cardiac arrest: a pooled individual participant data analysis. *Critical Care: the Official Journal of the Critical Care Forum.*, 25(1).

**Disegno di studio:** Revisione sistematica.

**Obiettivo:** Indagare gli effetti del raffreddamento evaporativo trans-nasale intra-arresto sull'esito neurologico nei pazienti con arresto cardiaco extraospedaliero, sia con ritmi defibrillabili che non defibrillabili.

**Contesto:** *PRINCE* e *PRINCESS* sono 2 studi prospettici, randomizzati ed *open-label* condotti da novembre 2008 a giugno 2009 in 15 pronto soccorso di 5 paesi europei e da gennaio 2010 a gennaio 2018 in 11 pronto soccorso di 7 paesi europei. Entrambi gli studi valutavano l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo del raffreddamento evaporativo trans-nasale intra-arresto rispetto all'ipotermia iniziata in ospedale in pazienti non traumatici con arresto cardiaco extraospedaliero con RCP in corso.

I criteri di inclusione prevedevano pazienti con arresto cardiaco extraospedaliero con almeno 18 anni di età assistiti da astanti. Erano stati esclusi pazienti con informazioni mancanti sull'esito primario. Era stato definito ROSC un ritmo organizzato con battito palpabile sostenuto della durata di almeno 20 minuti.

**Intervento:** I pazienti venivano sottoposti a *screening* per l'idoneità dal servizio di emergenza. Dopo aver garantito la protezione delle vie aeree (tubo endotracheale o presidi extraglottici), i pazienti venivano randomizzati per ricevere il raffreddamento evaporativo trans-nasale intra-arresto utilizzando delle buste numerate in sequenza. In entrambi gli studi, il personale dell'ospedale e dei servizi di emergenza non era in cieco; tuttavia, l'esito neurologico era stato valutato da ricercatori in cieco. I pazienti erano stati seguiti fino alla dimissione e 90 giorni dopo la randomizzazione.

**Outcome:** L'*outcome* primario valutava la sopravvivenza con esito neurologico favorevole alla dimissione attraverso la scala CPC con un punteggio di 1-2.

Gli *outcome* secondari valutavano:

- la sopravvivenza alla dimissione ospedaliera;
- il tasso di ROSC;
- il tasso di ricovero ospedaliero;

- la durata della degenza;
- il recupero neurologico completo alla dimissione ospedaliera con punteggio CPC 1.

**Risultati:** Il numero di pazienti sopravvissuti con esito neurologico favorevole alla dimissione ospedaliera era 15.3% nel gruppo di raffreddamento intra-arresto e 12.2% nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (RR = 1.13; IC 95% 0.94–1.34; p = 0.19). La sopravvivenza alla dimissione ospedaliera era 18.4% nel gruppo di raffreddamento intra-arresto e 15.6% nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (RR = 1.10; IC 95% 0.92–1.30; p = 0.31).

Analisi dei pazienti con ritmo defibrillabile: Nell'analisi dell'esito primario, il numero di pazienti sopravvissuti con esito neurologico favorevole alla dimissione ospedaliera era 34.2% nel gruppo di raffreddamento intra-arresto e 24% nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (RR = 1.43; IC 95% 1.01–2.02; p = 0.049). La sopravvivenza alla dimissione ospedaliera era 39.9% nel gruppo di raffreddamento intra-arresto e 30.5% nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (RR = 1.31; IC 95% 0.97–1.76; p = 0.06). Nell'analisi dell'esito secondario, il completo recupero neurologico (CPC 1) era stato osservato nel 25.3% dei pazienti del gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto al 16.2% nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (RR = 1.57; IC 95% 1.01–2.42; p = 0.04). Non c'era nessuna differenza significativa nel tasso di ROSC (RR = 0.94; IC 95% 0.75–1.19; p = 0.64) e di ricovero ospedaliero (RR = 1.06; IC 95% 0.85–1.35; p = 0.65) tra i due gruppi.

Analisi dei pazienti con ritmo non defibrillabile: Nell'analisi dell'esito primario, la percentuale di pazienti sopravvissuti con esito neurologico favorevole alla dimissione ospedaliera era 3.8% nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto al 4.9% nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (RR = 0.88; IC 95% 0.52–1.29; p = 0.67). Inoltre, la sopravvivenza alla dimissione era 5.4% nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto al 6.4% nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (RR = 0.91; IC 95% 0.59–1.28; p = 0.71). Nell'analisi dell'esito secondario, il recupero neurologico completo (CPC 1) era stato osservato nel 1.5% dei pazienti del gruppo di raffreddamento intra-arresto e nel 1.9% del gruppo di raffreddamento ospedaliero (RR = 0.90; IC 95% 0.38–1.51; p = 0.98). Non c'era alcuna differenza nel tasso di ROSC (RR = 1.03; IC 95% 0.86–1.23; p = 0.79) e di ricovero ospedaliero (RR = 0.97; IC 95% 0.79–1.16; p = 0.77) tra i due gruppi.

Analisi ITT: La percentuale di pazienti sopravvissuti con esito neurologico favorevole alla dimissione ospedaliera era 15.5% nel gruppo di raffreddamento intra-arresto e 12.2% nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (RR = 1.23; IC 95% 1.01–1.44; p = 0.039).

Tra i pazienti con ritmo iniziale defibrillabile, la percentuale di pazienti sopravvissuti con esito neurologico favorevole alla dimissione era 33.9% nel gruppo di raffreddamento intra-arresto e 23.9% nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (RR = 1.26; IC 95% 1.00–1.56; p = 0.052).

Tra i pazienti con ritmo iniziale non defibrillabile, la percentuale di pazienti sopravvissuti con esito neurologico favorevole alla dimissione era 4.1% nel gruppo di raffreddamento intra-arresto e 4.8% nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (RR = 0.91, IC 95% 0.55–1.31; p = 0.83).

Tra i pazienti con iniziale ritmo defibrillabile, il 36.4% del gruppo di raffreddamento pre-ospedaliero e il 23.6% del gruppo di raffreddamento ospedaliero aveva CPC 1–2 alla dimissione (RR = 1.54; IC 95% 1.07–2.21; p = 0.02).

**Conclusioni:** I punti di forza di questa analisi includevano: un grande *set* di dati derivati da pazienti reclutati in diversi centri europei, una valutazione sistematica dell'esito neurologico e poche perdite al *follow-up*.

In questa analisi è stato dimostrato che il raffreddamento intra-arresto nei pazienti con un ritmo iniziale defibrillabile era associato ad esito neurologico favorevole alla dimissione ospedaliera. Inoltre, la proporzione di pazienti con recupero neurologico completo era maggiore nel gruppo di raffreddamento pre-ospedaliero rispetto al gruppo di raffreddamento ospedaliero.

Non è stata osservata, invece, alcuna differenza nel tasso di ROSC e di ricovero ospedaliero tra i due gruppi. Tuttavia, i pazienti con un ritmo iniziale non defibrillabile erano più vecchi, la causa dell'arresto non era di origine cardiaca e le manovre RCP erano esigue; tutti questi fattori sono dipendenti dallo scarso esito e potrebbero aver attenuato i potenziali benefici dell'intervento.

- ✓ Dell'anna, A. M., Scolletta, S., Donadello, K., & Taccone, F. S. (2014). Early neuroprotection after cardiac arrest. *Current Opinion in Critical Care.*, 20(3), 250–258.

**Disegno di studio:** Revisione sistematica.

**Obiettivo:** Descrivere le terapie disponibili che possono migliorare l'esito neurologico nei sopravvissuti in coma per arresto cardiaco, comprese le nuove evidenze sull'uso terapeutico dell'ipotermia pre-ospedaliera o intra-arresto.

**Contesto:** L'ipotermia terapeutica fornisce un'efficace neuroprotezione aumentando la tolleranza dei tessuti all'ischemia, da un lato, e ostacolando lo sviluppo della cascata infiammatoria e la produzione di radicali liberi dell'ossigeno dopo la riperfusione, dall'altro [Moore et al. 2011; Maier et al. 2002].

**Risultati:** Ipotermia pre-ospedaliera: Diao et al. hanno dimostrato che, nonostante l'analisi fosse parziale perché uno studio aveva iniziato l'ipotermia terapeutica durante la RCP e non dopo ROSC [Castrén et al. 2010], il raffreddamento pre-ospedaliero riusciva a ridurre la temperatura corporea [differenza =  $-0.95$  °C (IC 95% 1.15-0.75)] rispetto all'ipotermia iniziata in ambito ospedaliero, ma non aveva mostrato alcun beneficio sulla sopravvivenza e sull'esito neurologico [RR 1.01 (IC 95% 0.82–1.25)].

Lo studio di Kim et al. offre interessanti approfondimenti sul raffreddamento dopo arresto cardiaco e sottolinea alcune limitazioni nella somministrazione di fluidi. In primo luogo, quasi il 65% della popolazione totale studiata aveva ricevuto il raffreddamento in ospedale e solo il 60% aveva effettivamente raggiunto la temperatura *target*. In secondo luogo, anche se i pazienti raffreddati in ambito pre-ospedaliero avevano raggiunto la temperatura *target* prima rispetto al gruppo di controllo (4.2 ore rispetto a 5.5 ore,  $p < 0.001$ ), questa differenza di 1 ora tra i due gruppi era troppo piccola per potersi aspettare un miglioramento del tasso di sopravvivenza e di recupero neurologico. Terzo, l'uso di soluzione fisiologica potrebbe essere discutibile a causa degli effetti collaterali correlati alla presenza dello ione Cl<sup>-</sup> come l'insorgenza di acidosi metabolica o di edema cellulare.

È importante sottolineare che negli articoli che hanno introdotto l'ipotermia terapeutica dopo arresto cardiaco nella pratica clinica, il tempo d'induzione era abbastanza variabile tra gli studi: andava da 2 [Bernard et al. 2002] a 8 ore [Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group 2002]. Tuttavia, la finestra terapeutica per avviare l'ipotermia terapeutica è ristretta, ed è possibile che il raffreddamento precoce possa migliorare l'esito neurologico post-rianimazione rispetto al raffreddamento avviato entro 4-8 ore dopo l'arresto.

Ipotermia intra-arresto: Negli esseri umani, il modo più semplice per avviare l'ipotermia intra-arresto è l'infusione di liquidi freddi, ma probabilmente non è il più sicuro [Wolff et al. 2009]; tuttavia, la maggior parte delle altre tecniche disponibili (coperte, cuscini,

cateteri intravascolari) necessita di un apporto di energia e, di conseguenza, non possono essere utilizzate fuori dall'ambito ospedaliero.

Bruel et al. hanno studiato la fattibilità del raffreddamento durante l'arresto mediante l'infusione di soluzione fisiologica fredda in 33 pazienti dopo arresto cardiaco extraospedaliero, e quest'ultima ha mostrato una diminuzione della temperatura corporea di 2.1 °C con un tempo mediano per raggiungere la temperatura *target* (34 °C) di 16 minuti dopo ROSC; era stato riportato un caso di edema polmonare.

Successivamente, Kämäräinen et al. avevano raffreddato 17 pazienti con arresto cardiaco extraospedaliero con soluzione fisiologica fredda durante la RCP, ottenendo una diminuzione della temperatura interna all'arrivo in ospedale di 1.3 °C, con un volume medio infuso di 1571 ml. Cinque pazienti avevano manifestato ipotensione e solo uno era sopravvissuto alla dimissione ospedaliera.

Una valida ed efficace alternativa al raffreddamento cranico selettivo per indurre l'ipotermia è l'uso del sistema evaporativo trans-nasale. In 84 pazienti in coma postanossico, è stato dimostrato che l'utilizzo del sistema evaporativo trans-nasale per 1 ora è fattibile ed efficace nel ridurre la temperatura timpanica di 2.3 °C in ospedale [Busch et al. 2010].

Castrén et al. avevano randomizzato dei pazienti a ricevere la TTM in ospedale o a ricevere il raffreddamento pre-ospedaliero attraverso l'uso dispositivo evaporativo trans-nasale durante la RCP. Tra i 200 pazienti, 104 avevano ricevuto la TTM in ospedale e 96 l'ipotermia intra-arresto; quest'ultimi avevano un valore nettamente inferiore della temperatura corporea al ricovero ospedaliero ( $34.2 \pm 1.5$  °C rispetto a  $35.5 \pm 0.9$  °C,  $p < 0.001$ ) e un tempo inferiore per raggiungere la temperatura *target* (284 minuti rispetto ai 155 minuti,  $p < 0.01$ ). Tuttavia, l'ipotermia intra-arresto non ha portato ad un miglioramento nel tasso di sopravvivenza o in termini di esito neurologico favorevole; solo nel sottogruppo di pazienti con un tempo dal collasso alla RCP inferiore a 10 minuti, è stato associato un tasso maggiore di sopravvissuti con esito neurologico favorevole (56.5% rispetto al 29.4%,  $p = 0.04$ ; 43.5 % rispetto al 17.6%,  $p = 0.03$ ). Si erano verificati pochi eventi avversi tra cui emorragie nasali o sbiancamento del naso.

**Conclusioni:** L'importanza cruciale dell'ipotermia terapeutica nel miglioramento della prognosi neurologica dopo l'arresto cardiaco ha portato molti autori a verificarne l'utilizzo. Eppure tutti gli studi disponibili finora hanno messo in discussione questa pratica.

L'impatto di una grande quantità di liquidi infusi può spiegare, in parte, questi risultati controversi.

Tuttavia, sembra che l'ipotermia intra-arresto ottenuta senza infusione di liquidi sia più promettente. Inoltre, alcune nuove terapie, compresi i gas inalati, l'ossido nitrico e l'eritropoietina, devono ancora essere valutate nei modelli umani.

- ✓ The RHINOCHILL intranasal cooling system for reducing temperature after cardiac arrest: Advice. *NICE*. (2014)

**Disegno di studio:** *Peer review*.

**Obiettivo:** Questo *briefing* Medtech descrive l'uso regolamentato del sistema RhinoChill nei pazienti con arresto cardiaco da parte del personale di emergenza territoriale.

**Risultati:** Dalla ricerca in letteratura sono stati identificati 3 studi clinici in cui era stato utilizzato il sistema RhinoChill.

Si trattava di 1 RCT, lo studio *PRINCE* (Castrén et al. 2010); 1 studio osservazionale a singolo braccio (Busch et al. 2010); e 1 *case report* (Gordic et al. 2013).

Lo studio *PRINCE* è stato condotto su 200 pazienti che avevano avuto un arresto cardiaco in ambito extraospedaliero (prima della rianimazione). Gli esiti primari valutavano il tasso di ROSC, la sopravvivenza fino alla dimissione e la prognosi neurologica (di quelli ricoverati in ospedale vivi). Nessuno di questi risultati è risultato significativamente migliorato dall'attuazione intervento. Tuttavia, nei pazienti in cui il ROSC avveniva entro 10 minuti dal collasso e che erano stati ricoverati in ospedale vivi, l'analisi *post hoc* aveva mostrato che l'intervento era associato ad un aumento della sopravvivenza (56.5% rispetto a 29.4%,  $p = 0.04$ ) e ad un esito neurologico favorevole (43.5% rispetto al 17.6%,  $p = 0.03$ ). Per gli esiti secondari, era stato riscontrato che l'intervento produceva una riduzione significativa dalla temperatura timpanica (34.2 °C rispetto a 35.5 °C,  $p = 0.001$ ) e della temperatura corporea (35.1 °C rispetto a 35.8 °C,  $p = 0.01$ ) all'ammissione in ospedale.

Lo studio osservazionale (Busch et al. 2010) aveva reclutato 84 pazienti con ROSC. Dopo aver utilizzato RhinoChill per 1 ora, la riduzione media della temperatura era stata di 2.3 °C (temperatura timpanica) e 1.1 °C (temperatura corporea). Il 40% dei pazienti era sopravvissuto fino alla dimissione, di cui il 76% di questi con esito neurologico favorevole. Tuttavia, senza un gruppo di controllo non era possibile attribuire pienamente questi effetti all'intervento.

Il *case report* (Gordic et al. 2013) non aveva fornito dati utilizzabili in termini di efficacia o sicurezza, ma aveva mostrato un caso in cui la miscela refrigerante appariva come un liquido iperdenso (simile a un mezzo di contrasto). Il caso segnalato, aveva confuso medici di emergenza, anestesisti e radiologi e aveva portato a un ritardo nel trattamento del paziente. I principali effetti avversi riscontrati comprendevano:

- Danno tissutale correlato al freddo: n = 1 (0.47%). Lo sbiancamento del naso era emerso circa 2 ore dopo l'interruzione del raffreddamento dopo un periodo di raffreddamento di 80 minuti.
- Epistassi: n = 1 (0.47%). Il paziente arruolato aveva una coagulopatia non diagnosticata. Il sanguinamento era iniziato 16 minuti dopo l'inizio del raffreddamento. Si era poi scoperto che il paziente era in una fase avanzata di insufficienza epatica al momento dell'arresto cardiaco.
- Ipertensione: n = 1 (0.47%). Il paziente si era presentato in stato di incoscienza senza apparente necessità di sedazione aggiuntiva. La pressione arteriosa media era aumentata da 75 a 94 mmHg entro i primi 15 minuti dal raffreddamento, la quale aveva richiesto la somministrazione di un antipertensivo orale. Il raffreddamento era stato interrotto ed era stata posizionata una linea endovenosa per sedare il paziente; la pressione arteriosa media si era normalizzata dopo 30 minuti.
- Ipossia: n = 1 (0.47%). Durante il raffreddamento si era resa necessaria l'impostazione di una FiO<sub>2</sub> 50%, vista la SpO<sub>2</sub> 94%. La SaO<sub>2</sub> era scesa all'85% nelle 2 ore successive. La FiO<sub>2</sub> era stata aumentata fino al 100% insieme alla PEEP. Nei successivi 30 minuti la SaO<sub>2</sub> era aumentata dalla 85 al 97% per poi essere mantenuta al 98% con FiO<sub>2</sub> 50% per 2 ore.

Tra gli effetti collaterali di lieve entità erano stati segnalati: sbiancamento del tessuto nasale (circa il 10%), epistassi (circa il 5%) ed enfisema periorbitale (circa l'1%).

**Conclusioni:** L'evidenza di due studi (Castrén et al. 2010; Gordic et al. 2013) indica che il sistema RhinoChill è efficace nel ridurre in modo statisticamente significativo la temperatura corporea, in particolare quella cerebrale, nei pazienti con arresto cardiaco. Tuttavia è una procedura aggiuntiva nel percorso di assistenza emergenziale e pertanto è probabile che possa incorrere in costi per il SSN.

Nessuno studio ha ancora dimostrato aumentati tassi di sopravvivenza o esiti neurologici favorevoli dall'uso del sistema RhinoChill dopo l'arresto cardiaco.

I *briefing* sull'innovazione Medtech mirano a presentare informazioni e rivedere criticamente i punti di forza e di debolezza degli studi disponibili, ma non contengono raccomandazioni e non costituiscono una guida NICE formale.

- ✓ Awad, A., Taccone, F. S., Jonsson, M., Forsberg, S., Hollenberg, J., Truhlar, A., Ringh, M., Abella, B. S., Becker, L. B., Vincent, J.-L., Svensson, L. & Nordberg, P. (2020). Time to intra-arrest therapeutic hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients and its association with neurologic outcome: a propensity matched sub-analysis of the PRINCESS trial. *Intensive Care Medicine.*, 46(7), 1361–1370.

**Disegno di studio:** Studio caso-controllo.

**Obiettivo:** Studiare l'associazione tra l'ipotermia terapeutica intra-arresto e l'esito neurologico in caso di arresto cardiaco extraospedaliero.

**Popolazione e contesto:** Dallo studio *PRINCESS* (NCT01400373) sono stati esclusi:

- pazienti che, nel gruppo sperimentale, avevano ricevuto il raffreddamento dopo almeno 20 minuti dall'arresto cardiaco;
- pazienti randomizzati che, nel gruppo sperimentale, non avevano ricevuto il raffreddamento durante l'arresto.

Tra i 343 pazienti randomizzati a ricevere il raffreddamento intra-arresto, solo 156 avevano iniziato il raffreddamento entro 20 minuti dall'arresto cardiaco. Di questi, solo 150 rientravano nel *propensity score matching* (le variabili incluse erano età, sesso, RCP attuata da astanti, ritmo iniziale, sede dello studio, eziologia e peso del paziente). Tra i 334 pazienti del gruppo di controllo solo 150 rientravano nel *propensity score matching*.

**Risultati:** Dopo la corrispondenza del *propensity score matching*, la percentuale di pazienti con CPC 1–2 a 90 giorni era 23.3% nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto al 16% nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (OR = 1.92; IC 95% 0.95–3.85; p = 0.068). La percentuale dei pazienti con CPC 1 a 90 giorni era 20.7% nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto al 11.3% del gruppo di raffreddamento ospedaliero (OR = 2.27; IC 95% 1.12–4.62; p = 0.023). La percentuale di pazienti vivi a 90 giorni era 24.7% nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto al 19.3% nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (OR = 1.57; IC 95% 0.80– 3.07; p = 0.19).

Analisi del sottogruppo di pazienti con ritmo iniziale defibrillabile: la percentuale di pazienti con CPC 1–2 era 50.9% nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto al 29.8% nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (OR = 3.25; IC 95% 1.06–9.97; p = 0.039). La percentuale di pazienti con CPC 1 era 47.4% nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto al 21.1% nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (OR = 5.33; IC 95% 1.55–18.3; p = 0.008). La percentuale di pazienti vivi a 90 giorni era 52.6% nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto al 38.% nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (OR = 1.92; IC 95% 0.68–4.96; p = 0.23).

Analisi del sottogruppo di pazienti con iniziale ritmo non defibrillabile: la percentuale di pazienti con CPC 1–2 era 6.5% nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto al 7.5% nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (OR = 1.33; IC 95% 0.3–5.96; p = 0.71). La percentuale di pazienti con CPC 1 era 4.3% nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto al 5.4% nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (OR = 0.67; IC 95% 0.11–3.99; p = 0.66). La percentuale di pazienti vivi a 90 giorni era del 7.5% nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto al 7.5% nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (OR = 1.33; IC 95% 0.3–5.96; p = 0.71).

**Conclusioni:** Nell'intera popolazione dello studio, il raffreddamento intra-arresto iniziato entro 20 minuti dall'arresto cardiaco, non è stato associato a un miglioramento dell'esito neurologico a 90 giorni.

Nel sottogruppo con iniziale ritmo defibrillabile tuttavia, il raffreddamento precoce è stato associato ad un esito neurologico favorevole e ad una completa guarigione.

- ✓ Nordberg, P., Taccone, F. S., Truhlar, A., Forsberg, S., Hollenberg, J., Jonsson, M., Cuny, J., Goldstein, P., Vermeersch, N., Higuier, A., Jimenés, F. C., Ortiz, F. R., Williams, J., Desruelles, D., Creteur, J., Dillenberg, E., Busche, C., Busch, H.-J., Ringh, M., Konrad, D., Peterson, J., Vincent, J.-L. & Svensson, L. (2019). Effect of Trans-Nasal Evaporative Intra-arrest Cooling on Functional Neurologic Outcome in Out-of-Hospital Cardiac Arrest: The PRINCESS Randomized Clinical Trial. *JAMA Français.*, 321(17), 1677–1685.

**Disegno di studio:** RCT a singolo cieco.

**Obiettivo:** Determinare se, in pazienti con arresto cardiaco extraospedaliero, il raffreddamento evaporativo trans-nasale intra-arresto migliora la sopravvivenza e l'esito neurologico rispetto al raffreddamento iniziato in ospedale.

**Popolazione e contesto:** Lo studio è stato condotto in 11 pronto soccorso di 7 paesi europei tra il 1° gennaio 2010 e 31 gennaio 2018. L'ultimo paziente è stato seguito fino al 29 aprile 2018.

Il consenso informato scritto era stato ottenuto dal parente più prossimo o da un rappresentante legale di ciascun paziente dopo il ricovero ospedaliero e, in una fase successiva, da ogni paziente che aveva riacquisito lo stato di coscienza.

Né i servizi di emergenza pre-ospedalieri né il personale ospedaliero erano in cieco per il trattamento (data la natura dell'intervento). Tuttavia, infermieri e medici che eseguivano le valutazioni neurologiche prima della dimissione e a 90 giorni, nonché i ricercatori, erano in cieco.

I criteri di inclusione prevedevano soggetti con arresto cardiaco extraospedaliero di almeno 18 anni di età assistiti da parte di astanti.

I criteri di esclusione, invece: età pari o superiore a 80 anni, arresto cardiaco di origine traumatica, trauma cranico, grave emorragia, intossicazione, accidente cerebrovascolare, annegamento, inalazione di fumo, folgorazione, impiccagione, ipotermia, barriera anatomica al posizionamento di cannule intranasali, DNR, condizione di terminalità, gravidanza, coagulopatia (eccetto i casi terapeutici), necessità di ossigeno supplementare, ROSC prima della randomizzazione, tempo di risposta del servizio di emergenza (cioè dal arresto all'arrivo dei servizi di emergenza territoriale) maggiore di 15 minuti.

Erano stati reclutati 677 pazienti, poi randomizzati in 2 gruppi: 343 facevano parte del gruppo sperimentale, ma solo 328 di loro avevano ricevuto il trattamento (9 per problemi tissutali, 3 per ostruzione nasale, 2 DNR, 1 per emorragia); 334 facevano parte del gruppo di controllo.

**Outcome:** L'*outcome* primario valutava la sopravvivenza con un buon esito neurologico a 90 giorni dopo l'arresto, definito come CPC 1 o 2.

L'*outcome* secondario valutava:

- il tasso di sopravvivenza globale a 90 giorni;
- l'efficacia del metodo di raffreddamento, misurata come tempo dal collasso al raggiungimento di una temperatura corporea inferiore a 34 °C.

**Intervento:** Quando i criteri di studio risultavano soddisfatti, i pazienti venivano assegnati in modo casuale (rapporto 1:1) a ricevere il raffreddamento intra-arresto utilizzando delle buste numerate in sequenza. Entrambi i gruppi di studio ricevevano un supporto vitale avanzato *standard* secondo le linee guida internazionali.

Se il paziente raggiungeva ROSC o veniva trasportato in ospedale durante la RCP, veniva continuato il raffreddamento fino all'arrivo in ospedale e, quando possibile, veniva avviato il raffreddamento sistemico in ospedale.

La temperatura veniva misurata attraverso sonde vescicali, rettali, esofagee o intravascolari. La temperatura interna *target* per tutti i pazienti era  $33\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$  e la durata dell'ipotermia era di 24 ore. Si raccomandava il controllo della temperatura per 72 ore per evitare la febbre.

A 90 giorni, i dati sull'esito neurologico erano stati raccolti attraverso un colloquio strutturato al telefono, usando la scala di CPC, dove: CPC 1 indicava un buon recupero neurologico (vigile e con una normale funzione cerebrale); CPC 2 indicava disabilità moderata (vigile con funzione cerebrale sufficiente a vivere in modo indipendente e lavorare in un ambiente protetto); CPC 3 indicava disabilità grave (cosciente ma dipendente da altri per il supporto quotidiano); CPC 4 indicava stato vegetativo (qualsiasi grado di coma senza la presenza di tutti i criteri di morte cerebrale); CPC 5 indicava morte.

**Risultati:** Nei pazienti assegnati a ricevere il raffreddamento intra-arresto, il tempo medio per l'inizio del raffreddamento era stato di 19 minuti dal collasso. La temperatura timpanica media al ROSC era di  $35.7\text{ }^{\circ}\text{C}$  rispetto ai  $36.0\text{ }^{\circ}\text{C}$  nei pazienti del gruppo di raffreddamento ospedaliero ( $p = 0.02$ ).

All'arrivo in ospedale, ad una media di tempo di 25 minuti dopo ROSC, la temperatura timpanica media era  $34.6\text{ }^{\circ}\text{C}$  nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto  $35.8\text{ }^{\circ}\text{C}$  nel gruppo di raffreddamento ospedaliero ( $p < 0.001$ ).

Il numero di pazienti sopravvissuti con CPC 1-2 a 90 giorni era 16.6% nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto al 13.5% nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (differenza 3.1% [IC 95% da -2.3% a 8.5%]; RR = 1.23 [IC 95% 0.86-1.72];  $p = 0.25$ ).

Tra i pazienti con iniziale ritmo defibrillabile, il 34.8% dei pazienti nel gruppo di raffreddamento intra-arresto aveva CPC 1-2 a 90 giorni rispetto al 25.9% nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (differenza 8.9% [IC 95% da -2.0 a 19.7%]; RR = 1.28 [IC 95% 0.90-1.72];  $p = 0.11$ ).

La sopravvivenza globale a 90 giorni era del 17.8% nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto al 15.6% nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (differenza 2.2% [IC 95% da -3.4% a 7.9%]; RR = 1.14 [IC 95% 0.81-1.57]; p = 0.44).

Il tempo per raggiungere la temperatura *target* era di 105 minuti nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto a 182 minuti nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (p < 0.001).

Nel gruppo di raffreddamento intra-arresto, il 44.2% dei pazienti aveva raggiunto ROSC ed era stato ricoverato vivo in ospedale rispetto al 42.5% del gruppo di raffreddamento ospedaliero (differenza 1.7% [IC 95% da -5.8 a 9.2%]; RR = 1.04 [IC 95% 0.87-1.22]; p = 0.66).

Il 14.8% dei pazienti nel gruppo di raffreddamento intra-arresto aveva CPC 1 rispetto al 10.5% del gruppo di raffreddamento ospedaliero (differenza 4.4% [IC 95% da -0.7 a 9.4%]; RR = 1.40 [IC 95% 0.95-2.01]).

L'epistassi e lo sbiancamento nasale erano stati gli effetti avversi più comuni correlati al dispositivo. In quattro pazienti si era dovuto interrompere il raffreddamento a causa di un epistassi relativamente grave. In un paziente, la TC aveva mostrato pneumocefalo, risolto dopo 10 giorni. Complessivamente, il 50.4% dei pazienti nel gruppo di raffreddamento intra-arresto aveva manifestato eventi avversi entro 7 giorni dalla randomizzazione, che includevano sanguinamento (il quale ha richiesto trasfusione), polmonite, recidiva di tachicardia o fibrillazione ventricolare, shock cardiogeno, edema polmonare e convulsioni rispetto al 48.8% nel gruppo di raffreddamento ospedaliero.

**Conclusioni:** Su 677 pazienti con arresto cardiaco extraospedaliero il raffreddamento trans-nasale intra-arresto iniziato sul campo rispetto al raffreddamento iniziato in ospedale, non aveva portato ad un miglioramento statisticamente significativo nei tassi di sopravvivenza con buon esito neurologico entro 90 giorni.

Possono esserci diverse ragioni per questa mancata differenza:

- Il raffreddamento intra-arresto potrebbe non essere stato abbastanza efficace da ridurre la temperatura corporea al fine di limitare le lesioni cerebrali secondarie all'ischemia e alla riperfusione.
- L'inizio del raffreddamento potrebbe essere stato attuato troppo tardi.

Tuttavia, il gruppo del raffreddamento intra-arresto aveva intervalli di tempo più brevi per raggiungere la temperatura *target*.

- ✓ Rao, M. P., Dupre, M. E., Pokorney, S. D., Hansen, C. M., Tyson, C., Monk, L., Pearson, D. A., Nelson, D., Myers, B., Jollis, J. G. & Granger, C. B. (2016). Therapeutic Hypothermia for Patients with Out-of-Hospital Cardiac Arrest in North Carolina. *Prehosp Emerg Care*, 20(5), 630–636.

**Disegno di studio:** Studio caso-controllo.

**Obiettivo:** Rivedere l'esperienza di pazienti sottoposti ad ipotermia terapeutica nella Carolina del Nord reclutati dal registro *CARES (Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival)*. I dati nel registro sono registrati secondo moduli standardizzati di *case report*.

**Popolazione e contesto:** Questa revisione è stata condotta dal 1° gennaio 2012 al 31 dicembre 2012 (n = 847).

I pazienti inclusi erano soggetti adulti con età superiore a 18 anni con arresto cardiaco extraospedaliero.

I criteri esclusione prevedevano: pazienti con esiti mancanti nel campo ed ospedalieri, morti sul campo, DNR, nessun ROSC e nessuna protezione delle vie aeree.

Quelli che non ricevevano l'ipotermia pre-ospedaliera erano più propensi a presentarsi in un ospedale che non aveva un protocollo per il raffreddamento in atto.

I tipi di arresto erano classificati come ritmo defibrillabile o ritmo non defibrillabile. I ritmi defibrillabili includevano tachicardia ventricolare senza polso e fibrillazione ventricolare. I ritmi non defibrillabili, invece, includevano PEA ed asistolia.

**Outcome:** Valutare la sopravvivenza in ospedale e l'esito neurologico alla dimissione definiti in base ai punteggi della scala CPC. CPC 1 era definito come "vigile, in grado di lavorare e condurre una vita normale" e CPC 2 come "cosciente e capace di vivere in modo indipendente, ma può presentare emiplegia, convulsioni o disturbi psichici".

**Risultati:** Nel 2012, 847 pazienti erano sopravvissuti all'arrivo in pronto soccorso dopo un arresto cardiaco e di questi, il 55% aveva ricevuto il raffreddamento pre-ospedaliero. Quest'utilimi avevano iperlipidemia (p = 0.009); avevano ricevuto RCP iniziata da astanti (p = 0.045); avevano meno malattie cardiache (p = 0.003); avevano ricevuto ipotermia intra-arresto (p < 0.001).

Tra i 537 pazienti sopravvissuti al ricovero in ospedale, il 62% aveva ricevuto il raffreddamento iniziato in ospedale. Questi pazienti erano più giovani (p < 0.001); avevano avuto più arresti a seguito di ritmo iniziale defibrillabile (p < 0.001); avevano ricevuto maggiore assistenza sul campo (p = 0.003).

L'ipotermia pre-ospedaliera era associata ad un miglioramento dei tassi di sopravvivenza alla dimissione (OR = 1.55; IC 95% 1.03–2.32) e di esito neurologico favorevole definito da CPC 1-2 (OR = 1.56; IC 95% 1.01–2.40).

In ospedale, il raffreddamento non era associato ad un aumento della sopravvivenza (OR = 1.36; IC 95% 0.87–2.14,  $p = 0.18$ ) e ad un esito neurologico favorevole alla dimissione (OR = 1.47; IC 95% 0.91–2.38,  $p = 0.12$ ), indipendentemente del ritmo di presentazione iniziale, ma questa associazione non era statisticamente significativa.

**Conclusioni:** In questo studio si è dimostrato che i pazienti che avevano ricevuto l'ipotermia pre-ospedaliera avevano esiti neurologici migliori, in particolare coloro che si presentavano con un ritmo iniziale defibrillabile.

Questo risultato potrebbe essere dovuto ad una maggiore probabilità che questi pazienti ricevevano l'ipotermia intra-ospedaliera o un'associazione tra ipotermia pre-ospedaliera e una maggiore qualità delle cure di supporto avanzato sul territorio (ad esempio RCP di alta qualità).

Nei pazienti sopravvissuti al ricovero in ospedale e pertanto eleggibili alla TTM, era stato identificato un aumento della sopravvivenza ed esito neurologico favorevole alla dimissione, ma non era statisticamente significativa. La tendenza verso un aumento della sopravvivenza potrebbe essere dovuta al beneficio della TTM prevenendo l'ipertermia, la quale risulta coerente con i risultati di studi randomizzati supportati dalle raccomandazioni ILCOR/AHA.

- ✓ Debaty, G., Maignan, M., Savary, D., Koch, F.-X., Ruckly, S., Durand, M., Picard, J., Escallier, C., Chouquer, R., Santre, C., Minet, C., Guergour, D., Hammer, L., Bouvaist, H., Belle, L., Adrie, C., Payen, J.-F., Carpentier, F., Gueugniaud, P.-Y., Danel, V. & Timsit, J.-F. (2014). Impact of intra-arrest therapeutic hypothermia in outcomes of prehospital cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Intensive Care Medicine*, 40(12), 1832–1842.

**Disegno di studio:** RCT.

**Obiettivo:** Studiare l'impatto dell'ipotermia terapeutica intra-arresto sull'esito neurologico e sul danno infiammatorio a seguito di arresto cardiaco extraospedaliero.

**Popolazione e contesto:** Conformemente alla legge francese, il consiglio aveva rinunciato all'obbligo di ottenere il consenso informato dai pazienti a causa dell'impostazione

d'emergenza della ricerca; tuttavia, il rappresentante legale ed i pazienti che riacquistavano la normale funzione neurologica venivano informati della partecipazione allo studio e veniva chiesto loro di fornire il proprio consenso per l'utilizzo dei dati.

I criteri di inclusione prevedevano pazienti con arresto cardiaco extraospedaliero di età superiore ai 18 anni.

I criteri esclusione: trauma, emorragia, asfissia, ipotermia (temperatura < 34 °C), donne gravide, pazienti che avevano raggiunto ROSC prima della randomizzazione e DNR.

Erano stati arruolati 245 pazienti, randomizzati in 2 gruppi: un gruppo riceveva l'ipotermia terapeutica intra-arresto (n = 123) e l'altro riceveva l'ipotermia terapeutica una volta arrivato in ospedale (n = 122).

ROSC era stato definito come un ritmo con pulsazioni palpabili sostenute almeno per 2 minuti.

**Intervento:** All'arrivo sulla scena, veniva reperito un accesso endovenoso, posizionato un tubo endotracheale e veniva misurata la temperatura corporea utilizzando una sonda esofagea.

Ogni ambulanza aveva ricevuto buste sigillate numerate in sequenza. La busta veniva aperta se il paziente soddisfaceva i criteri di inclusione. Quest'ultima indicava se il paziente era stato assegnato al gruppo di raffreddamento intra-arresto o gruppo di raffreddamento ospedaliero.

I pazienti del gruppo di raffreddamento intra-arresto, oltre a ricevere le cure *standard* di supporto vitale, ricevevano un'infusione di soluzione fisiologica ghiacciata a 100 ml/min (fino a 2 litri) mediante l'uso di un *set* per infusione *standard* con sacco a pressione gonfiato a 300 mmHg. Il raffreddamento superficiale era stato indotto utilizzando cuscini in gel (Colpac; Chattanooga Medical). Erano state applicate 4 unità di raffreddamento su collo, addome e cosce.

A seguito di ROSC, veniva somministrato per via endovenosa in continuo: midazolam (0.1 mg/kg), sufentanil (0.2 µg/kg) e cisatracurio (10 mg) per sopprimere il brivido.

Dopo il ricovero in ospedale, l'ipotermia veniva mantenuta (gruppo raffreddamento intra-arresto) o indotta (gruppo raffreddamento ospedaliero) utilizzando un'infusione di soluzione salina fredda, un materassino rinfrescante, un sistema di circolazione ad aria fredda e/o un supporto vitale extracorporeo (se necessario per un sostegno emodinamico).

In entrambi i gruppi, la temperatura *target* veniva mantenuta per 24 ore. La ventilazione era impostata al fine di mantenere la normossiemia e la normocapnia.

L'esito neurologico alla dimissione ospedaliera e a 30 giorni era valutato da un medico in cieco utilizzando la scala *Glasgow-Pittsburgh*.

**Outcome:** L'*outcome* primario mirava a valutare la concentrazione di NSE a 24 ore.

L'*outcome* secondario valutava:

- dosaggio di IL-6, IL-8 e IL-10 durante le prime 72 ore (i marcatori infiammatori aumentano dopo l'arresto cardiaco e sono correlati alla gravità della sindrome post-cardiaca);
- la velocità di raffreddamento;
- il tasso ROSC;
- durata della degenza in terapia intensiva;
- sopravvivenza (alla dimissione, a 30 giorni e a 1 anno);
- l'esito neurologico (alla dimissione e a 30 giorni).

Le complicanze entro le 72 ore dopo arresto cardiaco includevano: edema polmonare, emorragia (causando decessi, emorragie intracraniche e altre emorragie che richiedevano trasfusione), infezioni con coltura positiva (sepsi, polmonite, infezione delle vie urinarie), aritmie (fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare, *flutter* atriale, fibrillazione atriale), convulsioni ed ipertermia (38 °C).

**Risultati:** Quando veniva raggiunto ROSC, il tempo mediano per raggiungere una temperatura corporea inferiore a 34 °C era di 22 minuti nel gruppo di raffreddamento intra-arresto e di 97 minuti del gruppo di raffreddamento ospedaliero ( $p = 0.07$ ).

La temperatura mediana al ricovero in ospedale era 33.9°C nel gruppo di raffreddamento intra-arresto e 35 °C nel gruppo di raffreddamento ospedaliero ( $p = 0.025$ ).

La temperatura mediana era diminuita di 1.7 °C nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto allo 0.7 °C del gruppo di raffreddamento ospedaliero ( $p = 0.015$ ).

Un totale di 77 pazienti erano stati ricoverati vivi in ospedale: 41 nel gruppo di raffreddamento intra-arresto e 36 nel gruppo di raffreddamento ospedaliero ( $p = 0.51$ ). Per i pazienti ricoverati vivi, non c'era differenza significativa nell'analisi di NSE, IL-6, IL-8 e IL-10. Il valore NSE mediano a 24 ore era 96.7 µg/l nel gruppo di raffreddamento intra-arresto e di 97.6 µg/l nel gruppo di raffreddamento ospedaliero ( $p = 0.64$ ).

Il tasso di edema polmonare, polmonite, ipertermia, batteriemia, emorragia, aritmia e convulsioni non differiva durante le prime 72 ore tra il gruppo di raffreddamento intra-arresto (n = 41) e il gruppo di raffreddamento ospedaliero (n = 36). Il sovraraffreddamento era frequente nel gruppo di raffreddamento intra-arresto durante il trasporto (13.8%) con almeno una temperatura registrata sotto i 32 °C.

**Conclusioni:** L'induzione dell'ipotermia intra-arresto aveva ridotto la temperatura interna di circa 1.7 °C prima del ricovero in ospedale e aveva ridotto di 75 minuti i tempi per raggiungere la temperatura *target*. Tuttavia, questi valori non erano associati a differenze significative nei marcatori di danno neurologico.

I risultati dello studio non supportavano l'uso routinario dell'ipotermia intra-arresto con fluidi endovenosi in ambito extraospedaliero.

- ✓ Kim, F., Nichol, G., Maynard, C., Hallstrom, A., Kudenchuk, P. J., Rea, T., Copass, M. K., Carlbom, D., Deem, S., Longstreth Jr, W. T., Olsufka, M. & Cobb, L. A. (2014). Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA Français.*, 311(1), 45–52.

**Disegno di studio:** RCT.

**Obiettivo:** Determinare se il raffreddamento iniziato in ambito extraospedaliero dopo la rianimazione da arresto cardiaco in pazienti con ritmo defibrillabile o non defibrillabile, migliora la sopravvivenza in ospedale e l'esito neurologico.

Inoltre, è stato esaminato se il raffreddamento pre-ospedaliero fosse associato ad effetti avversi nelle fasi di cura pre-ospedaliera ed ospedaliera.

**Popolazione e contesto:** I criteri di inclusione erano i seguenti: pazienti adulti con arresto cardiaco extraospedaliero che avevano raggiunto ROSC incoscienti.

I criteri di esclusione, invece: arresto cardiaco di origine traumatica, età inferiore a 18 anni, pazienti coscienti (in grado di eseguire comandi) e una temperatura corporea inferiore a 34 °C.

Lo studio è iniziato il 15 dicembre 2007 e il 1364° paziente è stato arruolato il 7 dicembre 2012. Il *follow-up* del paziente è stato completato il 1° maggio 2013.

Sono stati reclutati 1364 pazienti ma 5 non erano stati valutati poiché incarcerati (1359). Questi ultimi erano stati divisi in 2 gruppi: 583 con ritmo defibrillabile e 776 con ritmo non defibrillabile.

I 583 pazienti con ritmo defibrillabile, erano stati randomizzati in 2 gruppi: 292 avevano ricevuto l'ipotermia e 291 avevano ricevuto solo cure *standard* di supporto vitale.

I 776 pazienti con ritmo non defibrillabile, erano stati randomizzati in 2 gruppi: 396 avevano ricevuto l'ipotermia e 380 avevano ricevuto solo cure *standard* di supporto vitale.

La randomizzazione era stata stratificata prima per ritmo registrato (defibrillabile o non defibrillabile) e per ospedale di destinazione. Lo stato neurologico al momento della dimissione era stato valutato mediante registrazione giornaliera di note infermieristiche e classificato in: recupero neurologico completo, da lieve a moderatamente compromesso, gravemente alterato, in coma o morto.

**Intervento:** I paramedici chiamavano un medico del pronto soccorso per verificare l'idoneità dei pazienti. Una volta risultati eleggibili, venivano trasportati in tutti i pronto soccorsi a King County, Washington.

I pazienti eleggibili ricevevano il raffreddamento pre-ospedaliero attraverso l'infusione di soluzione fisiologica a 4 °C fino a 2 litri (appena raggiunto ROSC) tramite una linea endovenosa periferica, con calibro 18 CH o superiore, mediante un *set* per infusione *standard* con sacco a pressione gonfiato a 300 mmHg, con l'intento di raggiungere una temperatura inferiore a 34 °C.

Se il paziente manifestava arresti ricorrenti durante il trasporto, l'infusione veniva interrotta fino a quando non si ristabiliva di nuovo la circolazione.

Il consenso informato scritto era stato ottenuto dal parente più prossimo o da un rappresentante legale di ciascun paziente dopo il ricovero ospedaliero e, in una fase successiva, da ogni paziente che aveva riacquisito lo stato di coscienza.

**Risultati:** Quasi il 50% di tutti i pazienti (con ritmo defibrillabile o non defibrillabile) aveva ricevuto 2 litri di soluzione fisiologica a 4 °C.

I pazienti randomizzati al raffreddamento pre-ospedaliero e che avevano ricevuto il raffreddamento anche in ospedale, avevano raggiunto una temperatura *target* in 4.2 ore (IC 95% 3.8-4.6 ore) rispetto a 5.5 ore nei pazienti che avevano ricevuto solo il raffreddamento ospedaliero (IC 95% 5.0-6.0 ore) con un valore di  $p < 0.001$  suggerendo che, fuori

dall'ospedale, il tempo di raffreddamento si era ridotto di oltre 1 ora. Anche nei pazienti con iniziale ritmo non defibrillabile era stato osservato un effetto simile.

Analisi dei pazienti con ritmo defibrillabile: l'intervento aveva ridotto la temperatura media di 1.20 °C (IC 95% da -1.33 a -1.07°C) all'ammissione in ospedale. Il 26% dei pazienti del gruppo sperimentale aveva una temperatura inferiore a 34 °C all'ammissione in ospedale. Il 62.7% dei pazienti del gruppo sperimentale e il 64.3% dei pazienti del gruppo di controllo era sopravvissuto fino alla dimissione (p = 0.69). La proporzione di pazienti che si svegliava dal coma era superiore alla proporzione dei pazienti morti senza risveglio; comunque non c'erano state differenze significative tra i due gruppi. Il 57.5% dei pazienti del gruppo sperimentale aveva ottenuto un recupero neurologico completo o un lieve deterioramento rispetto al 61.9% dei pazienti del gruppo controllo (p = 0.69)

Analisi dei pazienti con ritmo non defibrillabile: l'intervento aveva ridotto di 1.30 °C (IC 95% da -1.40 a -1.20°C) la temperatura media all'ammissione in ospedale. Il 29% dei pazienti del gruppo sperimentale aveva una temperatura inferiore a 34 °C all'ammissione in ospedale. Il 19.2% dei pazienti del gruppo sperimentale e il 16.3% dei pazienti del gruppo di controllo era sopravvissuto alla dimissione (p = 0.30). La maggior parte dei pazienti era morta senza risvegliarsi dal coma, ma comunque non c'erano state differenze significative tra i due gruppi. Il 14.4% dei pazienti del gruppo sperimentale aveva avuto un recupero neurologico completo o un lieve deterioramento rispetto al 13.4% del gruppo di controllo.

**Conclusioni:** Il raffreddamento precoce extraospedaliero mediante infusione rapida con soluzione fisiologica a 4 °C aveva ridotto la temperatura interna di oltre 1 °C e aveva ridotto il tempo per raggiungere la temperatura *target* di oltre 1 ora. Tuttavia, non aveva migliorato la sopravvivenza o l'esito neurologico alla dimissione.

La rapida somministrazione di liquidi era associata a tassi più elevati di arresto e di edema polmonare transitorio durante il trasporto.

I risultati del presente studio non supportavano l'uso routinario di liquidi endovenosi freddi in ambito extraospedaliero.

- ✓ Garrett, J. S., Studnek, J. R., Blackwell, T., Vandeventer, S., Pearson, D. A., Heffner, A. C., & Reades, R. (2011). The association between intra-arrest

therapeutic hypothermia and return of spontaneous circulation among individuals experiencing out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation.*, 82(1), 21–25.

**Disegno di studio:** Studio osservazionale retrospettivo di esperienze individuali.

**Obiettivo:** Valutare l'associazione tra ipotermia terapeutica intra-arresto e tasso di ROSC nei pazienti con arresto cardiaco extraospedaliero.

**Popolazione e contesto:** Questa analisi è stata condotta dal 1° ottobre 2008 al 30 settembre 2009.

I pazienti inclusi erano soggetti che avevano avuto un arresto cardiaco extraospedaliero non traumatico con almeno 18 anni di età.

I criteri di esclusione prevedevano: donne gravide, pazienti con arresto cardiaco secondario ad annegamento, DNR, segni di morte definiti come lividi, *rigor mortis* o qualsiasi stadio di decomposizione.

Durante il periodo di studio, 573 pazienti avevano soddisfatto i criteri di inclusione. Di questi, 31 erano stati esclusi per mancanza di dati. Dei restanti 542 pazienti, 208 avevano ricevuto l'ipotermia intra-arresto mentre i restanti 334 no.

**Intervento:** Ai pazienti del gruppo sperimentale veniva infusa soluzione fisiologica a 4 °C immediatamente dopo il posizionamento di una linea endovenosa o intraossea per un massimo di 2 litri.

Il consenso informato scritto era stato ottenuto dal parente più prossimo o da un rappresentante legale di ciascun paziente dopo il ricovero ospedaliero e, in una fase successiva, da ogni paziente che aveva riacquisito lo stato di coscienza.

**Outcome:** Gli *outcome* primari valutavano:

- il tasso di ROSC;
- il tasso di sopravvivenza al ricovero ospedaliero e alla dimissione ospedaliera.

Lo stato neurologico al momento della dimissione era definito dalla scala CPC. I punteggi CPC di 1 e 2 erano considerati un buon esito neurologico; mentre i punteggi di 3, 4 e 5 erano considerati come uno scarso esito neurologico.

L'*outcome* secondario valutava la quantità di soluzione fisiologica infusa.

**Risultati:** Era stata somministrata una media di 548 ml di soluzione fisiologica fredda ai pazienti del gruppo del raffreddamento intra-arresto.

Il 36.5% dei pazienti che aveva ricevuto l'ipotermia intra-arresto, aveva raggiunto ROSC pre-ospedaliero rispetto al 26.9% che aveva ricevuto il raffreddamento ospedaliero ( $p = 0.018$ ).

Complessivamente, il 30.6% dei pazienti aveva raggiunto ROSC pre-ospedaliero, il 25.3% era sopravvissuto al ricovero in ospedale e il 12.2% era sopravvissuto alla dimissione ospedaliera, di cui il 9.4% con un buon esito neurologico.

In questo studio l'OR del tasso di ROSC nei pazienti con ipotermia intra-arresto, rispetto al gruppo di raffreddamento ospedaliero, era 1.83, indipendentemente dalla quantità di liquido somministrato (IC 95% 1.19–2.81). Tuttavia, nel sottogruppo di pazienti che avevano ricevuto più di 700 ml di soluzione fisiologica fredda aveva un valore OR di 2.4 (IC 95% 1.41–4.24).

**Conclusioni:** Questo studio retrospettivo ha dimostrato che l'utilizzo routinario di soluzione fisiologica a 4 °C durante l'arresto cardiaco è fattibile in ambito pre-ospedaliero ed è associato ad un tasso maggiore di ROSC, indipendentemente dal ritmo iniziale.

Anche se è improbabile che 300 ml abbiano avuto un effetto significativo sulla temperatura corporea interna, la probabilità di raggiungere ROSC dopo 250–500 ml di soluzione fisiologica a 4 °C era maggiore rispetto a coloro che non avevano ricevuto il raffreddamento pre-ospedaliero. Una possibile spiegazione di questo fenomeno era legata al fatto che il potenziale beneficio non era correlato all'abbassamento della temperatura corporea interna, ma piuttosto alla temperatura intra-cardiaca. Di conseguenza, volumi di liquidi non in grado di abbassare la temperatura corporea interna durante l'arresto cardiaco potrebbero migliorare il tasso del ROSC.

- ✓ Škulec, R., Truhlář, A., Šeblová, J., Dostál, P., & Černý, V. (2010). Pre-hospital cooling of patients following cardiac arrest is effective using even low volumes of cold saline. *Critical Care: the Official Journal of the Critical Care Forum.*, 14(6).

**Disegno di studio:** Studio osservazionale prospettico multicentrico con un gruppo di controllo retrospettivo.

**Obiettivo:** Valutare l'efficacia del raffreddamento pre-ospedaliero utilizzando una dose *target* di 15-20 ml/kg di soluzione fisiologica fredda a 4 °C.

**Popolazione e contesto:** Lo studio è stato denominato *PRE-COOL (Pre-Hospital Cooling in Cardiac Arrest Patients)*.

Poichè lo studio non era randomizzato e nessun farmaco, procedura terapeutica o diagnostica è stata valutata, non è stato richiesto il consenso informato scritto.

I criteri di inclusione prevedevano: pazienti adulti rianimati dopo arresto cardiaco extraospedaliero con qualsiasi ritmo iniziale, in coma e sottoposti a ventilazione meccanica.

I criteri di esclusione invece: arresto cardiaco di origine traumatica, paziente cosciente dopo una breve RCP, coma di origine diversa dall'arresto cardiaco, edema polmonare acuto, grave emorragia, shock circolatorio (definito come ipotensione insensibile a colloidali, supporto vasopressorio o entrambi), bradicardia grave che richiedeva *pacing* transcutaneo, sepsi grave o shock settico, gravidanza o DNR.

40 pazienti erano stati raffreddati in fase pre-ospedaliera e lo stesso numero di pazienti era stato incluso nel gruppo di controllo.

I pazienti del gruppo di controllo erano stati rianimati l'anno prima dell'inizio dello studio ed erano stati selezionati consecutivamente dalla documentazione sanitaria. Erano stati sottoposti alle manovre *standard* di RCP, inclusa la TTM, ma non avevano ricevuto alcun raffreddamento pre-ospedaliero.

Erano stati applicati gli stessi criteri di inclusione ed esclusione per ridurre al minimo i *bias*.

**Intervento:** Dopo ROSC, era stata effettuata una valutazione iniziale dei segni vitali, compreso l'elettrocardiogramma a 12 derivazioni e la rilevazione temperatura corporea.

I pazienti avevano un accesso endovenoso da dove veniva infusa soluzione fisiologica fredda a 4 °C. La dose raccomandata era compresa tra 15-20 ml/kg.

La temperatura corporea veniva misurata con termometro timpanico.

Durante il trasporto, midazolam e fentanil o sufentanil venivano utilizzati per la sedazione e l'analgesia, mentre il pipecuronio per la paralisi muscolare. Se necessario, veniva infusa in continuo noradrenalina o dopamina per il supporto circolatorio.

Il monitoraggio degli eventi avversi prevedeva l'insorgenza di edema polmonare (durante il trasporto ed entro 12 ore dal ricovero), bradicardia, tachicardia/fibrillazione ventricolare non sostenuta, recidiva di arresto cardiaco, RCP in corso all'arrivo in ospedale e la necessità di supporto vasopressorio per l'ipotensione.

L'esito neurologico era stato valutato tramite l'utilizzo della scala CPC. Punteggi di 1-2 erano considerati un esito neurologico favorevole.

**Outcome:** L'*outcome* primario valutava una diminuzione della temperatura timpanica al ricovero ospedaliero.

Gli *outcome* secondari valutavano:

- la possibilità di raggiungere una temperatura timpanica non superiore a 34 °C al ricovero ospedaliero;
- l'incidenza pre-ospedaliera ed ospedaliera degli eventi avversi post-rianimazione;
- la presenza di un esito neurologico favorevole alla dimissione.

**Risultati:** Nel gruppo con raffreddamento pre-ospedaliero, la somministrazione di 12.6 ± 6.4 ml/kg (1.032 ± 546 ml) di soluzione fisiologica a 4 °C aveva portato ad una diminuzione della temperatura timpanica di 1.4 ± 0.8 °C (36.2 ± 1.5 a 34.7 ± 1.4 °C;  $p < 0.001$ ) in 42.8 ± 19.6 minuti. La diminuzione della temperatura timpanica in seguito alla somministrazione di almeno 12.6 ml/kg di liquido di raffreddamento era più marcata rispetto all'utilizzo di una dose più bassa (-1.8 ± 0.7 rispetto a -1.1 ± 0.7;  $p = 0.008$ ).

Nei pazienti con raffreddamento pre-ospedaliero, il 17.5% aveva raggiunto una temperatura timpanica non superiore a 34 °C, mentre il 52.5% aveva raggiunto una temperatura timpanica di 35 °C. La somministrazione di soluzione fisiologica fredda era correlata linearmente con una diminuzione della temperatura timpanica nel gruppo di raffreddamento pre-ospedaliero ( $p < 0.001$ ).

L'efficacia massima del raffreddamento era stata associata ad un tempo di trasporto da 38 a 60 minuti e ad una somministrazione di 17 ml/kg di soluzione fisiologica fredda.

Non c'era differenza significativa nel tempo dall'arresto all'arrivo in ospedale: 59.6 ± 29.5 minuti nel gruppo di raffreddamento pre-ospedaliero rispetto ai 61.6 ± 23.8 minuti del gruppo di raffreddamento ospedaliero ( $p = 0.746$ ).

L'RCP fornita da astanti era stata associata ad esito neurologico favorevole nel gruppo di raffreddamento pre-ospedaliero (RCP da astanti 53.8%, nessuna RCP da parte di astanti 28.6%;  $p = 0.125$ ), ma non nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (RCP da astanti 23.5%, nessuna RCP da parte di astanti 30.4%;  $p = 0.629$ ).

L'associazione dell'ipotermia pre-ospedaliera con il successivo raffreddamento in ospedale era associato ad un maggior esito neurologico favorevole alla dimissione (52.9% rispetto al 23.9%;  $p = 0.008$ ) nell'intero campione di tutti gli 80 pazienti.

L'analisi multivariata aveva confermato il valore predittivo dell'associazione tra raffreddamento pre-ospedaliero ed ospedaliero per ottenere un esito neurologico favorevole alla dimissione (OR = 4.1; IC 95% 1.1-18.2; p = 0.046). L'altro valore predittivo positivo era la presenza di fibrillazione ventricolare come ritmo iniziale (OR = 4.26; IC 95% 1.1-18; p = 0.039), mentre quello negativo era il tempo dal collasso al ROSC superiore a 22 minuti (OR = 0.21; IC 95% 0.05-0.71; p = 0.019).

Nei due gruppi, era stata osservata un'incidenza comparabile di eventi avversi post-rianimazione.

**Conclusioni:** L'induzione pre-ospedaliera di ipotermia con l'utilizzo di soluzione fisiologica fredda ha dimostrato di essere efficiente, anche con la dose più bassa di liquido di raffreddamento. Questa dose può essere associata con un impatto favorevole sulla stabilità circolatoria subito dopo il ROSC e, quando seguita dalla TTM, può potenzialmente migliorare la prognosi dei pazienti.

- ✓ Castrén, M., Nordberg, P., Svensson, L., Taccone, F., Vincent, J.-L., Desruelles, D., Eichwede, F., Mols, P., Schwab, T., Vergnion, M., Storm, C., Pesenti, A., Pachl, J., Guérisse, F., Elste, T., Roessler, M., Fritz, H., Durnez, P., Busch, H.-J., Inderbitzen, B. & Barbut, D. (2010). Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation*. 2010 Aug 17;122(7):729-36.

**Disegno di studio:** RCT.

**Obiettivo:** Determinare la sicurezza, la fattibilità e l'efficacia del raffreddamento evaporativo trans-nasale con RhinoChill in ambito pre-ospedaliero e valutare se l'associazione tra raffreddamento intra-arresto e raffreddamento ospedaliero possa avere un impatto su esiti clinicamente rilevanti quali: il tasso di ROSC, la sopravvivenza alla dimissione e un esito neurologico favorevole.

**Popolazione e contesto:** Lo studio è stato condotto dal personale dell'emergenza territoriale in 15 luoghi di 5 Paesi europei tra novembre 2008 e giugno 2009.

Le assegnazioni randomizzate sono state generate in un *design* a blocchi permutati con assegnazione 1:1.

Sono stati reclutati soggetti adulti di 18 anni in arresto cardiaco extraospedaliero sottoposti a RCP entro 20 minuti dal collasso. Il tempo del collasso era stato stimato dall'equipaggio sulla scena dopo aver ottenuto informazioni da astanti.

Erano stati esclusi pazienti traumatici, con *overdose* di droga, accidenti cerebrovascolari, coagulopatia nota, asfissia o con ossigeno supplementare, elettrocuzione, ipotermici, avevano raggiunto il ROSC prima della randomizzazione, DNR o con un'ostruzione nasale. Nei pazienti con tachicardia ventricolare senza polso o fibrillazione ventricolare, veniva reperito un accesso venoso dopo la prima scarica. Le vie aeree venivano assicurate attraverso intubazione endotracheale.

ROSC era stato definito come un ritmo organizzato con polso palpabile sostenuto per almeno 20 minuti.

**Intervento:** I pazienti venivano sottoposti a *screening* per l'idoneità. Erano state fornite buste numerate in sequenza che contenevano l'assegnazione al trattamento. Una volta risultati eleggibili veniva aperta la busta. Il raffreddamento doveva essere continuato fino al raffreddamento sistemico in ospedale. I pazienti di entrambi i gruppi erano stati raffreddati secondo gli *standard* istituzionali.

Al momento del ROSC e al ricovero, veniva misurata la temperatura con un termometro timpanico ThermoScan. Era stato suggerito l'utilizzo del termometro timpanico per dare la migliore approssimazione della temperatura cerebrale media. La temperatura interna era stata registrata per via rettale, vescicale o intravascolare.

Il personale dell'emergenza territoriale e quello ospedaliero non erano in cieco durante il trattamento dato che il gruppo di controllo non riceveva falsi cateteri intra-nasali. La valutazione neurologica prima della dimissione doveva essere eseguita da medici in cieco.

Il consenso alla partecipazione dello studio era stato ottenuto da un rappresentante legale del paziente mentre ai pazienti che avevano riacquisito la normale funzione neurologica era stato chiesto di fornire il loro consenso scritto per l'utilizzo dei dati.

**End point:** Gli *end point* di sicurezza riguardavano:

- tutti gli eventi avversi entro 24 ore e fino al giorno 7;
- durata in terapia intensiva e tempo trascorso con ventilazione meccanica.

Gli *end point* di efficacia includevano:

- la velocità di raffreddamento (la temperatura al ROSC all'arrivo ospedale e tempo per raggiungere la temperatura target di 34 °C);

- tasso ROSC;
- tasso di sopravvivenza alla dimissione;
- esito neurologico favorevole.

Un buon esito neurologico era stato definito come CPC pari a 1 (buon recupero) o 2 (disabilità moderata). Invece, valori di 3 (disabilità grave), 4 (stato vegetativo) o 5 (morte) erano indici di esito neurologico sfavorevole.

**Risultati:** Le temperature timpaniche medie al ROSC non erano significativamente diverse tra i gruppi (35.5 °C nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto a 35.8 °C nel gruppo di raffreddamento ospedaliero;  $p = 0.40$ ). La temperatura timpanica era diminuita di 1.3°C dal ROSC all'arrivo in ospedale (26 minuti).

All'arrivo in ospedale, la temperatura timpanica media era significativamente più bassa nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto al gruppo di raffreddamento ospedaliero (34.2 °C rispetto a 35.5 °C;  $p = 0.001$ ). La temperatura interna media era significativamente più bassa nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto al gruppo di raffreddamento ospedaliero (35.1 °C rispetto a 35.8 °C;  $p = 0.01$ ).

La temperatura timpanica di 34 °C era stata raggiunta con una mediana di 102 minuti nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto ai 291 minuti nel gruppo di raffreddamento ospedaliero ( $p = 0.03$ ). Il tempo mediano per raggiungere la temperatura *target* era 155 minuti nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto a 284 minuti nel gruppo di raffreddamento ospedaliero.

Nei pazienti sopravvissuti fino all'arrivo in ospedale ( $n = 75$ ), il raffreddamento trans-nasale era stato avviato entro una mediana di 26 minuti dal collasso, mentre la TTM era iniziata 125 minuti dopo il collasso. Nel gruppo di raffreddamento ospedaliero ( $n = 42$ ), la TTM era stata avviata 113 minuti dopo il collasso.

La durata mediana del raffreddamento trans-nasale era di 32 minuti e di 62 minuti per coloro che avevano raggiunto ROSC.

Il volume del liquido di raffreddamento utilizzato era 1100 ml e 2000 ml per coloro che avevano raggiunto il ROSC.

Non ci sono state differenze significative nella proporzione di pazienti che avevano raggiunto ROSC (37.6% nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto a 42.6% nel gruppo di raffreddamento ospedaliero;  $p = 0.48$ ).

Tra i pazienti ricoverati vivi in ospedale, non c'era una differenza statisticamente significativa tra i gruppi riguardo la sopravvivenza alla dimissione (43.8% nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto a 31.0% nel gruppo di raffreddamento ospedaliero;  $p = 0.26$ ;  $RR = 1.4$ ). Tuttavia, nel sottogruppo di pazienti in cui era stata avviata la RCP entro 10 minuti, il tasso di sopravvivenza alla dimissione era statisticamente diverso tra i gruppi (56.5% nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto al 29.4% nel gruppo di raffreddamento ospedaliero;  $p = 0.04$ ;  $RR = 1.9$ ).

Tra tutti i pazienti ammessi in ospedale non c'era differenza significativa riguardo la prognosi neurologica alla dimissione (34.4% nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto al 21.4% nel gruppo di raffreddamento ospedaliero;  $p = 0.21$ ;  $RR = 1.6$ ). Ciò nonostante, nei pazienti a cui era stata eseguita la RCP entro 10 minuti dal collasso, la prognosi neurologica favorevole alla dimissione era più alta nei pazienti del gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto ai pazienti del gruppo di raffreddamento ospedaliero (43.5% rispetto a 17.6% rispettivamente;  $p = 0.03$ ;  $RR = 2.5$ ).

Non c'è stato alcun aumento di incidenza di eventi avversi gravi entro 7 giorni. Tra gli eventi avversi correlati al dispositivo, lo sbiancamento nasale era l'evento più comune. L'epistassi si era verificata in tre pazienti ed in un paziente era risultata particolarmente grave (vista la coagulopatia sottostante secondaria a insufficienza epatica). L'enfisema periorbitale si era verificato in un solo paziente e si era risolto spontaneamente entro 24 ore.

**Conclusioni:** Il raffreddamento pre-ospedaliero per evaporazione trans-nasale intra-arresto è fattibile e sicuro ed è associato ad un significativo miglioramento degli intervalli di tempo necessari per raffreddare i pazienti.

Nel presente studio, non è stato rilevato un miglioramento nel tasso di ROSC. Tuttavia, il raffreddamento nasale precoce e la RCP hanno influenzato favorevolmente l'esito. Non sono stati raccolti dati sulla sopravvivenza a lungo termine; quindi, i risultati avrebbero potuto risultare diversi se i pazienti fossero stati seguiti dopo la dimissione.

### 3.3 Sintesi dei risultati.

Device	Effetti ipotermia pre-ospedaliera	Risultati	Studi
RhinoChill (sistema evaporativo trans-nasale)	Esito neurologico favorevole alla dimissione	Il 25.3% dei pazienti del gruppo di raffreddamento pre-ospedaliero aveva CPC 1 rispetto al 16.2% nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (p = 0.04).	Taccone, F. S., Hollenberg, J., Forsberg, S., Truhlar, A., Jonsson, M., Annoni, F., Gryth, D., Ringh, M., Cuny, J., Busch, H.-J., Vincent, J.-L., Svensson, L. & Nordberg, P. (2021).
		Il 36.4% dei pazienti del gruppo di raffreddamento pre-ospedaliero aveva CPC 1-2 alla dimissione rispetto al 23.6% del gruppo di raffreddamento ospedaliero (p = 0.02).	
	Nei pazienti con iniziale ritmo defibrillabile, il 34.2% nel gruppo di raffreddamento pre-ospedaliero aveva ottenuto un esito neurologico favorevole rispetto al 24% nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (p = 0.049).		
	Tempo per raggiungere la temperatura <i>target</i>	La percentuale dei pazienti con CPC 1 a 90 giorni era 20.7% nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto al 11.3% del gruppo di raffreddamento ospedaliero (p = 0.023).	Awad, A., Taccone, F. S., Jonsson, M., Forsberg, S., Hollenberg, J., Truhlar, A., Ringh, M., Abella, B. S., Becker, L. B., Vincent, J.-L., Svensson, L. & Nordberg, P. (2020).
		Nei pazienti con iniziale ritmo defibrillabile, il 50.9% dei pazienti del gruppo di raffreddamento intra-arresto aveva CPC 1-2 rispetto al 29.8% nel gruppo raffreddamento ospedaliero (p = 0.039). Invece, la percentuale di pazienti con CPC 1 era 47.4% nel gruppo di raffreddamento intra-arresto e 21.1% nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (p = 0.008).	
		Il tempo per raggiungere la temperatura <i>target</i> era di 105 minuti nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto a 182 minuti nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (p < 0.001).	Nordberg, P., Taccone, F. S., Truhlar, A., Forsberg, S., Hollenberg, J., Jonsson, M., Cuny, J., Goldstein, P., Vermeersch, N., Higuete, A., Jimenés, F. C., Ortiz, F. R., Williams, J., Desruelles, D., Creteur, J., Dillenbeck, E., Busche, C., Busch, H.-J., Ringh, M., Konrad, D., Peterson, J., Vincent, J.-L. & Svensson, L. (2019).

	Riduzione temperatura all'ammissione in ospedale per raggiungere la temperatura <i>target</i>	Nei pazienti del gruppo di raffreddamento intra-arresto, la temperatura timpanica era 34.2 °C rispetto a 35.5 °C nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (p = 0.001).	NICE (2014).
		Raggiunto ROSC, la temperatura timpanica del gruppo di raffreddamento intra-arresto era 35.7 °C, mentre quella del gruppo di raffreddamento ospedaliero era 36.0 °C. All'arrivo in ospedale, ad un tempo medio di 25 minuti dopo ROSC, la temperatura timpanica media era 34.6 °C (riduzione di 1.1 °C) nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto a 35.8 °C (riduzione di 0.2 °C) nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (p < 0.001).	Nordberg, P., Taccone, F. S., Truhlar, A., Forsberg, S., Hollenberg, J., Jonsson, M., Cuny, J., Goldstein, P., Vermeersch, N., Higuete, A., Jimenés, F. C., Ortiz, F. R., Williams, J., Desruelles, D., Creteur, J., Dillenneck, E., Busche, C., Busch, H.-J., Ringh, M., Konrad, D., Peterson, J., Vincent, J.-L. & Svensson, L. (2019).
Fluidi endovenosi freddi	Tempo per raggiungere la temperatura <i>target</i>	Tra i pazienti randomizzati al raffreddamento pre-ospedaliero e che avevano ricevuto il raffreddamento anche in ospedale, la temperatura <i>target</i> era stata raggiunta in 4.2 ore rispetto alle 5.5 ore nei pazienti che avevano ricevuto solo il raffreddamento ospedaliero (p < 0.001).	Kim, F., Nichol, G., Maynard, C., Hallstrom, A., Kudenchuk, P. J., Rea, T., Copass, M. K., Carlbom, D., Deem, S., Longstreth Jr, W. T., Olsufka, M. & Cobb, L. A. (2014).
		La temperatura timpanica di 34 °C era stata raggiunta con una mediana di 102 minuti nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto ai 291 minuti nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (p = 0.03).	Castrén, M., Nordberg, P., Svensson, L., Taccone, F., Vincent, J.-L., Desruelles, D., Eichwede, F., Mols, P., Schwab, T., Vergnion, M., Storm, C., Pesenti, A., Pachl, J., Guérisse, F., Elste, T., Roessler, M., Fritz, H., Durnez, P., Busch, H.-J., Inderbitzen, B. & Barbut, D. (2010).
	Tasso di ROSC	Il 36.5% dei pazienti del gruppo di raffreddamento pre-ospedaliero aveva raggiunto ROSC rispetto al 26.9% del gruppo di controllo (p = 0.018).	Garrett, J. S., Studnek, J. R., Blackwell, T., Vandeventer, S., Pearson, D. A., Heffner, A. C., & Reades, R. (2011).
	Esito neurologico favorevole alla dimissione	Il 52.9% dei pazienti del gruppo pre-ospedaliero aveva CPC 1-2 alla dimissione rispetto al 23.9% del gruppo di raffreddamento ospedaliero (p = 0.008).	Škulec, R., Truhlář, A., Šeblová, J., Dostál, P., & Černý, V. (2010).
La presenza di fibrillazione ventricolare come ritmo iniziale (p = 0.039) e il tempo dall'arresto al ROSC inferiore a 22 minuti (p = 0.019) aveva determinato una prognosi neurologica migliore nei pazienti del gruppo di raffreddamento pre-ospedaliero. Nei pazienti a cui era stata eseguita la RCP entro 10 minuti dal collasso, il valore di CPC 1-2 era maggiormente presente nei pazienti del gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto ai pazienti del		Castrén, M., Nordberg, P., Svensson, L., Taccone, F., Vincent, J.-L., Desruelles, D., Eichwede, F., Mols, P., Schwab, T., Vergnion,	

		gruppo di raffreddamento ospedaliero (p = 0.03).	M., Storm, C., Pesenti, A., Pachl, J., Guérisse, F., Elste, T., Roessler, M., Fritz, H., Durnez, P., Busch, H.-J., Inderbitzen, B. & Barbut, D. (2010).
Riduzione temperatura all'ammissione in ospedale per raggiungere la temperatura <i>target</i>		La temperatura mediana al ricovero in ospedale era 33.9 °C nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto ai 35 °C nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (p = 0.025).	Debaty, G., Maignan, M., Savary, D., Koch, F.-X., Ruckly, S., Durand, M., Picard, J., Escallier, C., Chouquer, R., Santre, C., Minet, C., Guergour, D., Hammer, L., Bouvaist, H., Belle, L., Adrie, C., Payen, J.-F., Carpentier, F., Gueugniaud, P.-Y., Danel, V. & Timsit, J.-F. (2014).
		La temperatura mediana era diminuita di 1.7 °C nel gruppo di raffreddamento intra-arresto rispetto ai 0.7 °C del gruppo di raffreddamento ospedaliero (p = 0.015).	
		Nei pazienti con iniziale ritmo defibrillabile, il raffreddamento pre-ospedaliero aveva ridotto la temperatura media di 1.20 °C (IC 95% da -1.33 a -1.07 °C).	Kim, F., Nichol, G., Maynard, C., Hallstrom, A., Kudenchuk, P. J., Rea, T., Copass, M. K., Carlbom, D., Deem, S., Longstreth Jr, W. T., Olsufka, M. & Cobb, L. A. (2014).
		Nei pazienti con iniziale ritmo non defibrillabile, il raffreddamento pre-ospedaliero aveva ridotto la temperatura media di 1.30 °C (IC 95% da -1.40 a -1.20 °C).	
		La somministrazione di 12.6 ± 6.4 ml/kg di soluzione fisiologica a 4 °C aveva portato ad una diminuzione della temperatura timpanica di 1.4 ± 0.8 °C (p < 0.001).	Škulec, R., Truhlář, A., Šeblová, J., Dostál, P., & Černý, V. (2010).
		Il 17.5% dei pazienti del gruppo di raffreddamento pre-ospedaliero aveva raggiunto una temperatura timpanica non superiore a 34 °C, mentre il 52.5% del gruppo di raffreddamento ospedaliero aveva raggiunto una temperatura timpanica di 35 °C (p < 0.001).	
	Raggiunto ROSC, la temperatura timpanica media era 35.5 °C nel gruppo di raffreddamento intra-arresto e 35.8 °C nel gruppo di raffreddamento ospedaliero. All'arrivo in ospedale, la temperatura timpanica media era 34.2 °C nel gruppo di raffreddamento intra-arresto e 35.5 °C nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (p = 0.001).	Castrén, M., Nordberg, P., Svensson, L., Taccone, F., Vincent, J.-L., Desruelles, D., Eichwede, F., Mols, P., Schwab, T., Vergnion, M., Storm, C., Pesenti, A., Pachl, J., Guérisse, F., Elste, T., Roessler, M., Fritz, H., Durnez, P., Busch, H.-J., Inderbitzen, B. & Barbut, D. (2010).	

## CAPITOLO 4 – Discussione e conclusioni

### 4.1 Discussione dei risultati

Tutti i 15 studi ottenuti dal processo di selezione sono risultati eterogenei poiché venivano svolti in Paesi diversi (soprattutto in Europa ed America settentrionale) e analizzavano metodi di raffreddamento diversi. Dall'analisi è emerso che l'ipotermia terapeutica iniziata in ambito pre-ospedaliero può portare effettivamente ad un miglioramento dell'esito neurologico alla dimissione. Questo esito è stato valutato attraverso l'identificazione di 2 macro aree: il sistema evaporativo trans-nasale (RhinoChill) e i fluidi endovenosi freddi. Dagli studi di Taccone (2021) e Awad (2020), è emerso che l'utilizzo di RhinoChill in ambito pre-ospedaliero era in grado di migliorare l'esito neurologico, in particolare in un sottogruppo di pazienti con iniziale ritmo defibrillabile. Anche l'utilizzo dei fluidi endovenosi freddi era in grado di migliorare l'esito neurologico, in particolare in pazienti in cui la RCP era stata iniziata entro 10 minuti dall'arresto (Castrén et al. 2010) o in pazienti che avevano raggiunto ROSC entro 22 minuti dall'arresto (Škulec et al. 2010). Tuttavia, sono emersi ulteriori esiti.

In primo luogo, entrambi i sistemi erano stati in grado di ridurre il tempo per raggiungere la temperatura *target*. Nello studio di Kim (2014), si era osservata una differenza di 1 ora e 18 minuti nel raggiungere la temperatura *target* tra il gruppo che riceveva il raffreddamento pre-ospedaliero e il gruppo che riceveva il raffreddamento ospedaliero (utilizzando fluidi endovenosi). Anche nello studio di Castrén (2010), si era assistito ad una differenza di 3 ore e 9 minuti tra i due gruppi (sempre attraverso l'utilizzo di fluidi endovenosi freddi). Nello studio di Nordberg (2019), l'utilizzo del sistema RhinoChill aveva mostrato una differenza di 1 ora e 17 minuti circa tra il gruppo che riceveva il raffreddamento pre-ospedaliero e il gruppo che riceveva il raffreddamento ospedaliero per raggiungere la temperatura *target*.

In secondo luogo, entrambi i sistemi erano stati in grado di ridurre la temperatura all'ammissione in ospedale così da raggiungere in minor tempo la temperatura *target*. Con l'utilizzo del sistema di RhinoChill, nello studio di Nordberg (2019), si era assistito ad una riduzione di 1.1 °C della temperatura timpanica nel gruppo di raffreddamento intra-arresto (35.7 °C vs 34.6 °C) e ad una riduzione di 0.2 °C nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (36.0 °C vs 35.8 °C). Inoltre, nello studio NICE (2014) si era osservata una differenza di

1.3 °C nella rilevazione della temperatura timpanica media all'ammissione ospedaliera tra i due gruppi. L'utilizzo di endovenosi freddi aveva portato ad una diminuzione della temperatura di 1.7 °C nel gruppo di raffreddamento pre-ospedaliero e di 0.7 °C nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (Debaty et al. 2014). Nello studio di Kim (2014), nei pazienti che avevano ricevuto il raffreddamento pre-ospedaliero, quelli con iniziale ritmo defibrillabile avevano mostrato una riduzione della temperatura media di 1.2 °C e di 1.3 °C nei pazienti con iniziale ritmo non defibrillabile. Nello studio di Škulec (2010), era stato osservato che la somministrazione di  $12.6 \pm 6.4$  ml/kg di soluzione fisiologica a 4 °C aveva portato ad una diminuzione della temperatura timpanica di  $1.4 \pm 0.8$  °C. Inoltre, nello studio di Castrén (2010), si era assistito ad una riduzione di 1.3 °C della temperatura timpanica media nel gruppo di raffreddamento intra-arresto (35.5 °C vs 34.2 °C) e ad una riduzione di 0.3 °C nel gruppo di raffreddamento ospedaliero (35.8 °C vs 35.5 °C). In ultima analisi, lo studio Garrett (2011), aveva mostrato un tasso di ROSC maggiore nel gruppo di raffreddamento pre-ospedaliero rispetto al gruppo che non aveva ricevuto alcun raffreddamento.

#### **4.2 Implicazioni per la pratica**

L'utilizzo dell'ipotermia terapeutica nel trattamento dell'arresto cardiaco è già ampiamente diffuso in ambito ospedaliero. Con questa revisione della letteratura si è voluto dar luce al suo utilizzo nell'ambito dell'emergenza territoriale. Sfortunatamente il territorio offre diverse limitazioni nella gestione dei pazienti per cui si ha bisogno di presidi che permettano l'applicazione di manovre affidabili con risultati concreti e facilmente ottenibili, in modo tale da risparmiare tempo garantendo la migliore *performance* per il paziente. Da quest'analisi, tuttavia, si è dedotto che il raffreddamento può essere attuato anche in questo contesto, in particolare attraverso l'utilizzo del sistema evaporativo transnasale (RhinoChill). Questo presidio è minimamente invasivo, semplice da usare e con pochi effetti collaterali (tra quelli registrati emergevano lievi sanguinamenti dal naso o sbiancamenti del tessuto nasale). Oltre ad aver portato ad un miglioramento dell'esito neurologico, il suo impiego ha permesso di ottenere una riduzione della temperatura corporea all'ammissione in ospedale (così da raggiungere più facilmente la temperatura *target*) e ad una riduzione del tempo per raggiungere la temperatura *target*. Il personale sanitario deve essere consapevole riguardo quando, come e perché usare questa tecnica e, di conseguenza, anche quando non usarla. Ma soprattutto è necessario sviluppare dei

protocolli operativi condivisi ed approvati all'interno dei servizi di emergenza in modo tale che la manovra risulti regolamentata a tutela del paziente. La formazione per la gestione e l'utilizzo di questo presidio è relativamente semplice, il che la rende applicabile da tutti i professionisti sanitari, compreso l'infermiere.

### **4.3 Implicazioni per la ricerca**

Questa revisione della letteratura vuole presentarsi come spunto per sviluppare ulteriori studi, poiché tuttora sono pochi ed insufficienti per poter creare un protocollo univoco. Questa mancanza è legata al fatto che l'evento necessita di essere ancora indagato attraverso nuovi studi con popolazioni più numerose, così che diano la possibilità di randomizzare eventuali assegnazioni al fine di valutare la reale significatività statistica. Per di più, non c'era uniformità tra i protocolli di raffreddamento e di trattamento post-rianimazione, per cui l'applicazione di questa tecnica è risultata parzialmente rispettata. Oltretutto, la valutazione degli esiti neurologici era limitata al *follow-up* della dimissione ospedaliera e questo li ha resi poco esaustivi, visto che la funzione neurologica è in grado di evolvere in un periodo di 6 mesi. A fronte di ciò, è risaputo che non è facile realizzare studi così ampi e con un campione di popolazione numeroso poiché i soggetti eleggibili risultano pochi.

Nonostante siano emersi benefici dall'utilizzo dei fluidi endovenosi freddi, l'ERC (*European Resuscitation Council*) non raccomanda l'utilizzo di quest'ultimi in fase pre-ospedaliera (visti i molteplici effetti collaterali tra cui recidive di arresto ed edema polmonare). Perciò, questa raccomandazione formulata da suddetto ente, motiva la necessità a dover approfondire la procedura in questione.

### **4.4 Conclusioni**

Da questa revisione della letteratura si è dedotto che l'utilizzo dell'ipotermia terapeutica in fase pre-ospedaliera (associata alle manovre *standard* BLS/D) è in grado di migliorare l'esito neurologico nei pazienti con arresto cardiaco. In particolare è emerso che l'utilizzo del sistema evaporativo trans-nasale risulta il metodo meno invasivo e con minimi effetti collaterali per poter indurre il raffreddamento nel territorio (rispetto ai fluidi endovenosi). Tuttavia, l'analisi degli studi ha portato alla valutazione di ulteriori esiti tra cui: una riduzione della temperatura corporea all'ammissione in ospedale e una riduzione del tempo

per raggiungere la temperatura *target*. Questi due esiti risultano fondamentali per poter applicare al meglio questa tecnica nell'ambito dell'emergenza territoriale.

## **Bibliografia**

AHA (2020). Guidelines for RCP and ECC.

Annoni, F., Peluso, L., Fiore, M., Nordberg, P., Svensson, L., Abella, B., Calabro, L., Scolletta, S., Vincent, J.-L., Creteur, J. & Taccone, F. S. (2021). Impact of therapeutic hypothermia during cardiopulmonary resuscitation on neurologic outcome: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.*, 162, 365–371.

Arrich, J., Holzer, M., Havel, C., Warenits, AM. & Herkner, H. (2016). Pre-hospital versus in-hospital initiation of cooling for survival and neuroprotection after out-of-hospital cardiac arrest. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3. Art. No.: CD010570.

Awad, A., Taccone, F. S., Jonsson, M., Forsberg, S., Hollenberg, J., Truhlar, A., Ringh, M., Abella, B. S., Becker, L. B., Vincent, J.-L., Svensson, L. & Nordberg, P. (2020). Time to intra-arrest therapeutic hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients and its association with neurologic outcome: a propensity matched sub-analysis of the PRINCESS trial. *Intensive Care Medicine.*, 46(7), 1361–1370.

Castrén, M., Nordberg, P., Svensson, L., Taccone, F., Vincent, J.-L., Desruelles, D., Eichwede, F., Mols, P., Schwab, T., Vergnion, M., Storm, C., Pesenti, A., Pachl, J., Guérisse, F., Elste, T., Roessler, M., Fritz, H., Durnez, P., Busch, H.-J., Inderbitzen, B. & Barbut, D. Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation.* 2010 Aug 17;122(7):729-36.

Debaty, G., Maignan, M., Savary, D., Koch, F.-X., Ruckly, S., Durand, M., Picard, J., Escallier, C., Chouquer, R., Santre, C., Minet, C., Guergour, D., Hammer, L., Bouvaist, H., Belle, L., Adrie, C., Payen, J.-F., Carpentier, F., Gueugniaud, P.-Y., Danel, V. & Timsit, J.-F. (2014). Impact of intra-arrest therapeutic hypothermia in outcomes of prehospital cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Intensive Care Medicine.*, 40(12), 1832–1842.

Dell'anna, A. M., Scolletta, S., Donadello, K. & Taccone, F. S. (2014). Early neuroprotection after cardiac arrest. *Current Opinion in Critical Care.*, 20(3), 250–258.

DM 739/1994. Profilo professionale dell'infermiere.

ERC (2021). Guidelines.

FNOPI (2019). Codice deontologico delle professioni infermieristiche.

Garrett, J. S., Studnek, J. R., Blackwell, T., Vandeventer, S., Pearson, D. A., Heffner, A. C. & Reades, R. (2011). The association between intra-arrest therapeutic hypothermia and return of spontaneous circulation among individuals experiencing out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation.*, 82(1), 21–25.

Gazzetta Ufficiale. Linee guida su formazione, aggiornamento e addestramento permanente del personale operante nel sistema di emergenza/urgenza.

ILCOR (2019). Target temperature management.

Kim, F., Nichol, G., Maynard, C., Hallstrom, A., Kudenchuk, P. J., Rea, T., Copass, M. K., Carlbom, D., Deem, S., Longstreth Jr, W. T., Olsufka, M. & Cobb, L. A. (2014). Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA Français.*, 311(1), 45–52.

Lindsay, P. J., Buell, D. & Scales, D. C. (2018). The efficacy and safety of pre-hospital cooling after out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care: the Official Journal of the Critical Care Forum.*, 22(1).

Ministero della salute (2022). Organizzazione del sistema di emergenza-urgenza.

MSD Manuals. Arresto cardiaco.

Nolan, Sandroni, C., Andersen, L. W., Böttiger, B. W., Cariou, A., Cronberg, T., Friberg, H., Genbrugge, C., Lilja, G., Morley, P. T., Nikolaou, N., Olasveengen, T. M., Skrifvars, M. B., Taccone, F. S., & Soar, J. (2022). ERC-ESICM guidelines on temperature control after cardiac arrest in adults. *Resuscitation.*, 172, 229–236.

Nordberg, P., Taccone, F. S., Truhlar, A., Forsberg, S., Hollenberg, J., Jonsson, M., Cuny, J., Goldstein, P., Vermeersch, N., Higuete, A., Jimenés, F. C., Ortiz, F. R., Williams, J., Desruelles, D., Creteur, J., Dillenbeck, E., Busche, C., Busch, H.-J., Ringh, M., Konrad, D., Peterson, J., Vincent, J.-L. & Svensson, L. (2019). Effect of Trans-Nasal Evaporative

Intra-arrest Cooling on Functional Neurologic Outcome in Out-of-Hospital Cardiac Arrest: The PRINCESS Randomized Clinical Trial. *JAMA Français.*, 321(17), 1677–1685.

Omairi AM, Pandey S. Targeted Temperature Management. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.

Rao, M. P., Dupre, M. E., Pokorney, S. D., Hansen, C. M., Tyson, C., Monk, L., Pearson, D. A., Nelson, D., Myers, B., Jollis, J. G. & Granger, C. B. (2016). Therapeutic Hypothermia for Patients with Out-of-Hospital Cardiac Arrest in North Carolina. *Prehosp Emerg Care*, 20(5), 630–636.

SIJET (2021). Il sistema di emergenza ospedaliero.

SIS 118 (Società Italiana Sistema 118).

Škulec, R., Truhlář, A., Šeblová, J., Dostál, P. & Černý, V. (2010). Pre-hospital cooling of patients following cardiac arrest is effective using even low volumes of cold saline. *Critical Care: the Official Journal of the Critical Care Forum.*, 14(6).

Taccone, F. S., Hollenberg, J., Forsberg, S., Truhlar, A., Jonsson, M., Annoni, F., Gryth, D., Ringh, M., Cuny, J., Busch, H.-J., Vincent, J.-L., Svensson, L. & Nordberg, P. (2021). Effect of intra-arrest trans-nasal evaporative cooling in out-of-hospital cardiac arrest: a pooled individual participant data analysis. *Critical Care: the Official Journal of the Critical Care Forum.*, 25(1).

The RHINOCHILL intranasal cooling system for reducing temperature after cardiac arrest: Advice. *NICE*. (2014)

Yu, T., Longhini, F., Wu, R., Yao, W., Lu, W. & Jin, X. (2015). The role of the induction of mild hypothermia in adult patient outcomes after cardiac arrest: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *The Journal of International Medical Research.*, 43(4), 471–482.

## ALLEGATI

Allegato 1: tabella di sintesi della ricerca degli studi.

Banche dati	Parole chiave	n° documenti trovati	n° documenti selezionati	Titolo, Anno, Autori
PubMed	<i>pre hospital hypothermia AND out of hospital cardiac arrest AND neurologic outcome</i>	63	3	<p>Lindsay, P. J., Buell, D. &amp; Scales, D. C. (2018). The efficacy and safety of pre-hospital cooling after out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. <i>Critical Care: the Official Journal of the Critical Care Forum.</i>, 22(1).</p> <p>Yu, T., Longhini, F., Wu, R., Yao, W., Lu, W. &amp; Jin, X. (2015). The role of the induction of mild hypothermia in adult patient outcomes after cardiac arrest: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. <i>The Journal of International Medical Research.</i>, 43(4), 471–482.</p> <p>Škulec, R., Truhlář, A., Šeblová, J., Dostál, P. &amp; Černý, V. (2010). Pre-hospital cooling of patients following cardiac arrest is effective using even low volumes of cold saline. <i>Critical Care: the Official Journal of the Critical Care Forum.</i>, 14(6).</p>
	<i>intra arrest therapeutic hypothermia AND out of hospital cardiac arrest AND neurologic outcome</i>	23	4	<p>Awad, A., Taccone, F. S., Jonsson, M., Forsberg, S., Hollenberg, J., Truhlar, A., Ringh, M., Abella, B. S., Becker, L. B., Vincent, J.-L., Svensson, L. &amp; Nordberg, P. (2020). Time to intra-arrest therapeutic hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients and its association with neurologic outcome: a propensity matched sub-analysis of the PRINCESS trial. <i>Intensive Care Medicine.</i>, 46(7), 1361–1370.</p> <p>Debaty, G., Maignan, M., Savary, D., Koch, F.-X., Ruckly, S., Durand, M., Picard, J., Escallier, C., Chouquer, R., Santre, C., Minet, C., Guergour, D., Hammer, L., Bouvaist, H., Belle, L., Adrie, C., Payen, J.-F., Carpentier, F., Gueugniaud, P.-Y., Danel, V. &amp; Timsit, J.-F. (2014). Impact of intra-arrest therapeutic hypothermia in outcomes of prehospital cardiac arrest: a randomized controlled trial. <i>Intensive Care Medicine.</i>, 40(12), 1832–1842.</p>

				<p>Dell'anna, A. M., Scolletta, S., Donadello, K. &amp; Taccone, F. S. (2014). Early neuroprotection after cardiac arrest. <i>Current Opinion in Critical Care.</i>, 20(3), 250–258.</p> <p>Castrén, M., Nordberg, P., Svensson, L., Taccone, F., Vincent, J.-L., Desruelles, D., Eichwede, F., Mols, P., Schwab, T., Vergnion, M., Storm, C., Pesenti, A., Pacht, J., Guérisse, F., Elste, T., Roessler, M., Fritz, H., Durnez, P., Busch, H.-J., Inderbitzen, B. &amp; Barbut, D (2010). Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). <i>Circulation.</i> 2010 Aug 17;122(7):729-36.</p>
	<i>intra arrest therapeutic hypothermia AND out of hospital cardiac arrest AND device</i>	9	1	Taccone, F. S., Hollenberg, J., Forsberg, S., Truhlar, A., Jonsson, M., Annoni, F., Gryth, D., Ringh, M., Cuny, J., Busch, H.-J., Vincent, J.-L., Svensson, L. & Nordberg, P. (2021). Effect of intra-arrest trans-nasal evaporative cooling in out-of-hospital cardiac arrest: a pooled individual participant data analysis. <i>Critical Care: the Official Journal of the Critical Care Forum.</i> , 25(1).
Cochrane Library	<i>pre hospital hypothermia AND out of hospital cardiac arrest AND neurologic outcome</i>	18	1	Arrich, J., Holzer, M., Havel, C., Warenits, AM. & Herkner, H. (2016). Pre-hospital versus in-hospital initiation of cooling for survival and neuroprotection after out-of-hospital cardiac arrest. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , Issue 3. Art. No.: CD010570.
NICE	<i>pre hospital hypothermia AND out of hospital cardiac arrest AND neurologic outcome</i>	2	1	The RHINOCHILL intranasal cooling system for reducing temperature after cardiac arrest: Advice. <i>NICE.</i> (2014)
Scopus	<i>intra arrest therapeutic hypothermia AND out of hospital cardiac arrest AND neurologic outcome</i>	10	2	<p>Annoni, F., Peluso, L., Fiore, M., Nordberg, P., Svensson, L., Abella, B., Calabro, L., Scolletta, S., Vincent, J.-L., Creteur, J. &amp; Taccone, F. S. (2021). Impact of therapeutic hypothermia during cardiopulmonary resuscitation on neurologic outcome: A systematic review and meta-analysis. <i>Resuscitation.</i>, 162, 365–371.</p> <p>Garrett, J. S., Studnek, J. R., Blackwell, T., Vandeventer, S., Pearson, D. A.,</p>

				Heffner, A. C. & Reades, R. (2011). The association between intra-arrest therapeutic hypothermia and return of spontaneous circulation among individuals experiencing out of hospital cardiac arrest. <i>Resuscitation.</i> , 82(1), 21–25.
Tripdatabase	<i>pre hospital hypothermia AND out of hospital cardiac arrest AND neurologic outcome</i>	264	1	Rao, M. P., Dupre, M. E., Pokorney, S. D., Hansen, C. M., Tyson, C., Monk, L., Pearson, D. A., Nelson, D., Myers, B., Jollis, J. G. & Granger, C. B. (2016). Therapeutic Hypothermia for Patients with Out-of-Hospital Cardiac Arrest in North Carolina. <i>Prehosp Emerg Care</i> , 20(5), 630–636.
JAMA	<i>intra arrest therapeutic hypothermia AND out of hospital cardiac arrest AND neurologic outcome</i>	14	1	Kim, F., Nichol, G., Maynard, C., Hallstrom, A., Kudenchuk, P. J., Rea, T., Copass, M. K., Carlbom, D., Deem, S., Longstreth Jr, W. T., Olsufka, M. & Cobb, L. A. (2014). Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. <i>JAMA Français.</i> , 311(1), 45–52.
	<i>intra arrest therapeutic hypothermia AND out of hospital cardiac arrest AND device</i>	9	1	Nordberg, P., Taccone, F. S., Truhlar, A., Forsberg, S., Hollenberg, J., Jonsson, M., Cuny, J., Goldstein, P., Vermeersch, N., Higuete, A., Jimenés, F. C., Ortiz, F. R., Williams, J., Desruelles, D., Creteur, J., Dillennebeck, E., Busche, C., Busch, H.-J., Rinh, M., Konrad, D., Peterson, J., Vincent, J.-L. & Svensson, L. (2019). Effect of Trans-Nasal Evaporative Intra-arrest Cooling on Functional Neurologic Outcome in Out-of-Hospital Cardiac Arrest: The PRINCESS Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Français.</i> , 321(17), 1677–1685.

Allegato 2: *flowchart* selezione degli studi.

