



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA**

**DIPARTIMENTO DI SPECIALITÀ MEDICO-CHIRURGICHE,
SCIENZE RADIOLOGICHE E SANITÀ PUBBLICA**

Corso di Laurea in Infermieristica

Elaborato Finale

**EFFICACIA CLINICA DELL'IPOTERMIA TERAPEUTICA
INDOTTA POST ARRESTO CARDIACO**

Referente:

Dott. Gianluca De Giuli

Laureando:

Giuseppe Ghislotti

Matricola n. 716496

Anno Accademico 2018/2019

INDICE

1. PREMESSA.....	1
2. CORPO CENTRALE TEORICO DI RIFERIMENTO	
2.1 Arresto cardiaco: epidemiologia, fisiopatologia e trattamento.....	4
2.2 La sindrome post arresto cardiaco.....	9
2.3 L'ipotermia terapeutica.....	12
2.4 Criteri di inclusione ed esclusione.....	13
2.5 Fisiopatologia degli effetti cellulari, molecolari e sistemici dell'HT.....	14
2.6 Fisiopatologia della termoregolazione	23
2.7 Metodi di raffreddamento.....	25
2.8 Procedura e fasi dell'ipotermia (Induzione - Mantenimento – Rewarming)	27
2.9 Competenze infermieristiche del caso	29
2.10 Estubazione e Weaning.....	33
3. MATERIALI E METODI.....	36
4. ANALISI E DISCUSSIONE DEI RISULTATI.....	41
5. CONCLUSIONI.....	47
6. BIBLIOGRAFIA.....	50
7. ALLEGATI.....	56
8. RINGRAZIAMENTI.....	57

1. PREMESSA

L'idea di sviluppare questa tesi nasce dall'incontro tra la mia personale passione per l'area critica ed in particolare per le procedure di primo soccorso e l'idea del mio referente, il dott. Gianluca De Giuli, che in quest'anno accademico ha condotto la docenza del modulo infermieristica in terapia intensiva. Nella mia personale formazione mi sono sempre interessato ed addestrato molto sulla gestione di un arresto cardiaco, un evento critico e acuto che necessita di un'assistenza infermieristica pronta, dinamica e "aggressiva". Tuttavia non avevo mai indagato in che cosa consistesse nello specifico la gestione clinica di un paziente con la ripresa spontanea del circolo post arresto cardiaco, il famoso ultimo anello della famosa catena di sopravvivenza di cui tanto si parla nel mondo del soccorso ma che in pochi conoscono veramente nello specifico ed è per questo che ho colto subito l'opportunità di approfondire questo argomento. Negli ultimi anni l'ipotermia terapeutica (32°C - 34°C) è stata raccomandata per limitare i danni cerebrali secondari ad arresto cardiaco in pazienti con ripresa spontanea della circolazione. Questo trattamento come vedremo non è esente da complicanze e le nuove evidenze non ne riconoscono più l'efficacia clinica, ma orientano il trattamento verso un mantenimento dei valori fisiologici della temperatura, ossia nella gestione mirata dell'isotermia o temperatura target. Inoltre le raccomandazioni indicano che la temperatura corporea non deve mai superare i 37,0° per un discorso neuroprotettivo. Questa tesi è redatta con l'obiettivo di confrontare i due metodi rispettivamente l'outcome finale, ossia una soddisfacente riabilitazione neurologica del paziente. L'elaborato consiste in una revisione della letteratura e la sua struttura è così organizzata:

-Nel primo capitolo è enunciata in modo approfondito la rassegna critica delle conoscenze disponibili rispetto all'argomento, costituita per la maggior parte dalla rielaborazione di articoli scientifici evidenziati grazie alla ricerca bibliografica con lo scopo di fornire un quadro teorico sulla patologia dell'arresto

cardiaco e la gestione di un paziente con ripresa del circolo per mezzo dell'induzione ipotermica a scopo terapeutico oltre che la spiegazione della metodica operativa del trattamento, analizzando i criteri di eleggibilità e di esclusione al trattamento, le fasi della procedura, i metodi di raffreddamento, le possibili complicanze per far meglio conoscere gli effetti del trattamento e la gestione infermieristica di monitoraggio;

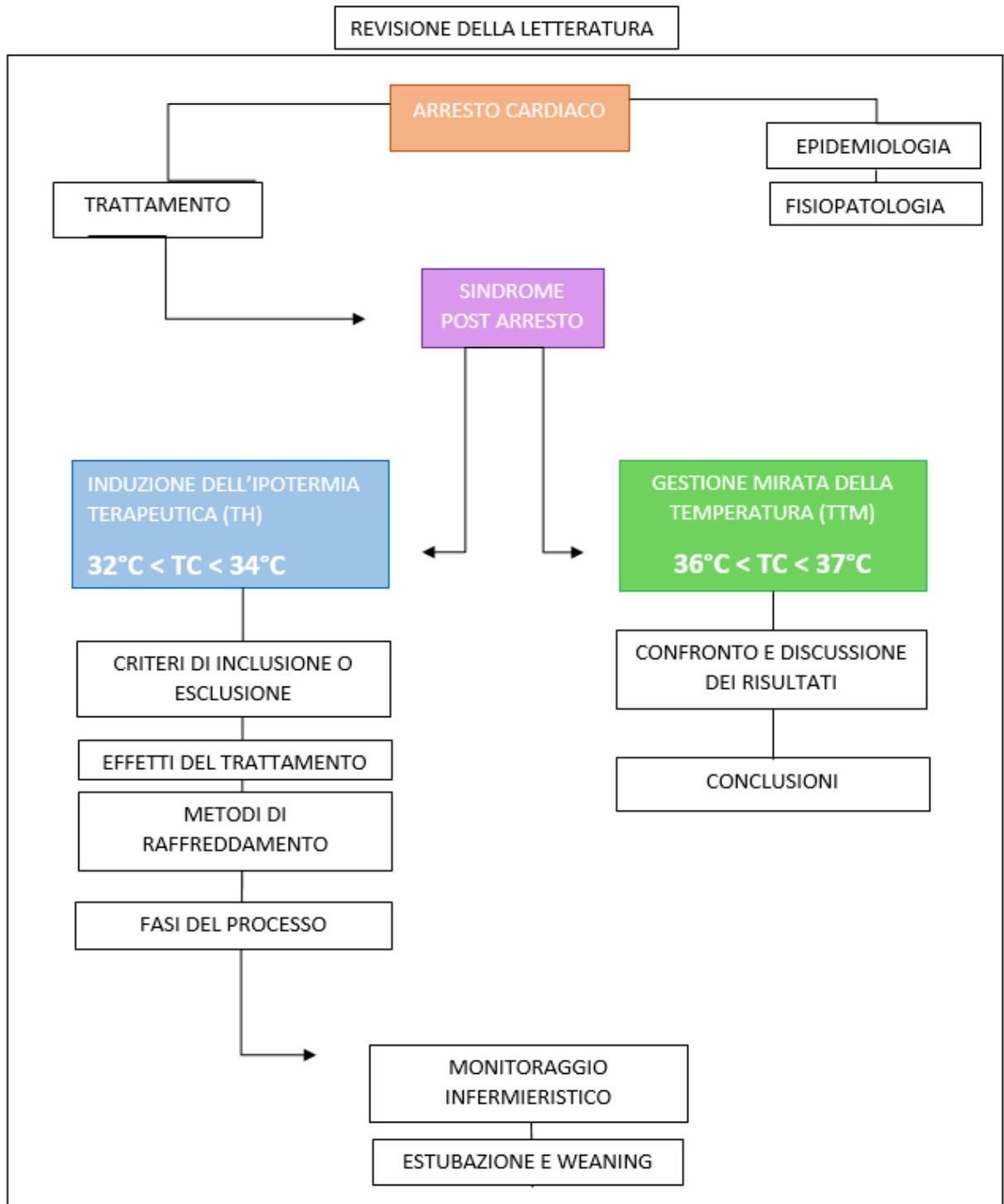
-Il secondo capitolo contiene l'obbiettivo dell'elaborato e la descrizione dettagliata del metodo con cui è stata affrontata la ricerca bibliografica su alcune banche dati;

-Nel terzo capitolo vengono analizzati e rielaborati i dati più recenti relativi alle evidenze della letteratura a disposizione ad oggi sull'argomento;

-Il quarto ed ultimo capitolo è costituito dalle conclusioni che ho potuto trarre da questo studio e derivanti dalla rielaborazione dei risultati.

I limiti dello studio sono stati dati dal fatto che essendo un tema di continua e recente discussione, i risultati sperimentali analizzati potrebbero ulteriormente evolvere in breve tempo. Inoltre purtroppo non si dispone ancora di una quantità di dati sufficienti per delineare con precisione il modello italiano di assistenza relativo a questo trattamento.

A seguito la mappa concettuale riassuntiva dell'elaborato da me redatto.



Mapa concettuale

2.1 ARRESTO CARDIOCIRCOLATORIO: EPIDEMIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA E TRATTAMENTO

Nei paesi industrializzati l'arresto cardiaco costituisce una delle più importanti cause di mortalità ed è prevalentemente dovuto a cardiopatia ischemica: secondo i dati epidemiologici nordamericani e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità l'ACC avrebbe un'incidenza pari a 1/1000 abitanti/anno. In Italia, secondo le stime dell'ISTAT (2012), le morti improvvise sarebbero circa 57000 per anno, pari al 10,2% della mortalità complessiva annua. L'evento che più frequentemente causa l'arresto cardiaco è la fibrillazione ventricolare, un'aritmia fatale indotta da eventi ischemici acuti; meno frequentemente le cause possono essere non cardiache (come ad esempio il tamponamento cardiaco, l'embolia polmonare, il pneumotorace iperteso, la rottura dell'aorta, la rottura di cuore, l'ostruzione delle vie aeree, eventi neurologici, ecc...). In un arresto cardiaco si assiste all'interruzione dell'attività meccanica o elettrica del cuore con rapida perdita della conoscenza (entro 10 - 15 secondi) a causa dell'anossia cerebrale; segue quindi tempestivamente l'assenza di respirazione spontanea, convulsioni, contratture muscolari e talora scosse tonico-cloniche, tetraplegia flaccida, assenza di polso, cianosi pallida e midriasi pupillare. Nel 25-50% dei casi il ritmo di esordio dell'arresto cardiaco è la fibrillazione ventricolare (FV) o una tachicardia ventricolare (TV). Negli altri casi è riscontrabile asistolia o attività elettrica cardiaca senza polso (PEA), intendendo con quest'ultimo termine la presenza di un ritmo cardiaco diverso dalla FV o TV in assenza di circolazione sanguigna apprezzabile. A differenza dell'asistolia e della PEA, la fibrillazione ventricolare e la tachicardia ventricolare possono essere trattate efficacemente con la defibrillazione elettrica e vengono pertanto indicate come "ritmi della salvezza". Un ritmo inizialmente non defibrillabile è nella maggior parte dei casi predittivo di una prognosi infausta. Il processo ipotermico, come vedremo, migliora poco significativamente l'esito finale (Frydland M, 2015).

Il danno cerebrale causato dall'arresto, di norma, diventa irreversibile entro circa 6-10 minuti. L'ACC non sempre si verifica in un ambiente sanitario "protetto" come l'ospedale, ma può insorgere in qualunque luogo o momento del giorno e in varie condizioni ambientali: la quasi totalità degli arresti cardiaci avvengono infatti in

ambiente extra-ospedaliero in assenza di personale sanitario addestrato. In questi casi, come insegnano le più recenti linee guida sulla rianimazione cardiopolmonare (ERC 2015), la probabilità di sopravvivenza dipende dalla rapida attivazione delle manovre di rianimazione e dall'effettuazione della defibrillazione precoce entro i 3-5 minuti dall'arresto, l'unica terapia in grado di interrompere questo ritmo caotico e far ripartire meccanicamente il cuore; la sopravvivenza è quindi direttamente correlata alla presenza di testimoni ma soprattutto al ritmo riscontrato dai soccorritori: i ritmi defibrillabili (fibrillazione/tachicardia ventricolare) sono correlati ad una maggiore probabilità di sopravvivenza. L'assenza del corretto trattamento diminuisce la possibilità di sopravvivenza ogni minuto del 10-12%. La sopravvivenza è bassissima, intorno al 2%; sale tra al 20-35% in caso di defibrillazione precoce, al 50% se la defibrillazione è erogata entro 5 minuti. Almeno l'80% dei pazienti che inizialmente sopravvive ad un arresto cardiaco rimane in coma post-anossico per periodi più o meno prolungati, circa il 40% entra in uno stato vegetativo persistente e la mortalità ad un anno di distanza è pari all'80% (Arrich J 2016).

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

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

compressioni; ciò permette di rallentare la velocità di deterioramento dei tessuti (in particolare cervello e cuore) raddoppiando la possibilità di sopravvivenza;

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

L'ipotermia terapeutica indotta fa parte di quest'ultimo anello della catena ed è una tecnica comprovata da studi, che contribuisce a migliorare l'outcome neurologico nel paziente rianimato da un arresto cardiocircolatorio (Derwall M., 2014). La fase post ripresa comincia non appena ottenuto il ROSC (ripristino spontaneo della circolazione sanguigna). Tra i pazienti inizialmente rianimati con successo il problema da trattare è il danno anossico cerebrale creatosi nell'evento: esso rappresenta la principale causa di morbidità e mortalità. A livello dell'encefalo infatti si instaura velocemente un quadro di deperimento delle scorte di ossigeno e di energia metabolica (ATP): ciò contrasta e rallenta le funzioni neuronali contribuendo all'anossia cerebrale. La fisiologia del tessuto neuronale infatti è estremamente correlata alla presenza di ossigeno al punto che alcune cellule cominciano a morire dopo circa 4 minuti l'interruzione della perfusione delle stesse. Con il passare dei secondi possono verificarsi lesioni irreversibili a seconda dell'area di privazione. Dopo una decina di minuti circa, salvo rari casi, tutto il tessuto cerebrale risulterà danneggiato e l'individuo non trattabile (Koopmans M 2015). Il normale fabbisogno

di sangue del tessuto cerebrale corrisponde al 15-20% del volume di sangue pompato dal cuore. In termini di quantità d'ossigeno si parla di circa 3,3 ml al minuto ogni 100 g di tessuto cerebrale (Yan Y., 2010). È di fondamentale importanza quindi ripristinare la normale funzionalità cardiaca nel minor tempo possibile: se ciò non avviene, i sintomi sopracitati dell'ipossia cerebrale si manifesteranno in modo irremovibile. Durante l'arresto cardiaco dal punto di vista fisiopatologico si determinano più eventi concatenati fra loro: fermandosi il meccanismo circolatorio e non arrivando più ossigeno, si attivano i metaboliti energetici che attraverso la demolizione del glicogeno forniscono energia fino all'esaurimento; contemporaneamente si ha un crollo della pressione arteriosa fino ad arrivare alla totale sospensione del flusso sanguigno quando essa si bilancia con la pressione venosa. Anche lo smaltimento di anidride carbonica si ferma a causa della compromissione della funzionalità respiratoria. In condizioni normali le risorse sufficienti di ossigeno e di glucosio consentono al cervello di accontentare le proprie richieste metaboliche, producendo energia sotto forma di ATP attraverso vari meccanismi, in primis per mezzo del ciclo di Krebs, che tuttavia durante un arresto cardiocircolatorio si blocca. Il primo cambiamento a livello dei neuroni è il blocco del meccanismo di fosforilazione ossidativa mitocondriale causato dal deficit di ossigeno, con il conseguente passaggio del metabolismo dall'aerobio all'anaerobio e con una graduale riduzione dell'ATP. La definitiva insufficienza di energia conduce all'accumulo di sostanze (quali adenosina, lattati e idrogenioni) e all'alterazione delle pompe ioniche che rompono l'equilibrio omeostatico cellulare garantito dall'attività della pompa sodio-potassio (Na/K), la quale mantiene la concentrazione extracellulare del potassio bassa e del sodio alta rispetto alle concentrazioni intracellulari. A causa dell'esaurimento dell'ATP, la pompa non riesce più a realizzare correttamente il proprio compito portando così ad un accumulo intracellulare di sodio che causa turgore osmotico cellulare e di conseguenza, uno stato di edema cerebrale. Per compensare l'alta pressione intracranica e l'eccessivo accumulo di sodio si assiste quindi ad un aumento dell'accumulo di calcio nel citoplasma con la conseguente attivazione di una cascata eccitotossica: si liberano così amminoacidi eccitatori come l'aspartato e il glutammato che normalmente sono i neurotrasmettitori più numerosi nel cervello,

ma che in questo caso si espongono a livelli tossici favorendo la morte neuronale. L'esposizione al glutammato si divide in due fasi: nella prima in seguito all'esposizione, si amplifica il rigonfiamento osmotico cellulare sodio-dipendente mentre nella seconda fase per mezzo dell'attivazione di specifici recettori si verifica un enorme accumulo di calcio, il quale rappresenta un determinante decisamente incisivo per la tossicità cellulare in quanto potenzia i meccanismi lesivi fino alla morte cellulare innescando degli enzimi come il famoso xantina-ossidasi che produce un anione superossido, fonte di radicali liberi dell'ossigeno, anch'essi particolarmente tossici per l'organismo. Con il continuo protrarsi nel tempo dell'ischemia, sopraggiunge la necrosi, stadio finale di morte cellulare. Tuttavia questo susseguirsi di reazioni dell'organismo può fortunatamente fermarsi in qualunque fase nel caso in cui venisse ripristinato il flusso sanguigno, in limiti di tempo ovviamente non troppo dilatati cioè prima del momento in cui la degenerazione neuronale non abbia raggiunto l'irreversibilità. Non appena viene ripristinato il circolo spontaneo per esito di un processo rianimatorio ben riuscito, si sviluppa nel cervello un complesso automatismo che conduce ad una lesione secondaria da riperfusione con seguente declino neuronale a cui si aggiunge un drastico declino della funzionalità cerebrale definita *sindrome da riperfusione*.

Tale stato clinico evidenzia un aumento del flusso sanguigno cerebrale che supera anche di molto quello che è il fabbisogno metabolico normale, motivo per cui la sindrome si definisce anche con "iperperfusione cerebrale". È chiaro quindi che alla luce di tutte queste variabili, i pazienti ripresi da un arresto cardiaco extraospedaliero che non riprendono coscienza contraggono un alto rischio di mortalità e molto spesso anche una prognosi neurologica svantaggiosa. Perciò il processo di ospedalizzazione deve essere tempestivo per alzare la probabilità di raggiungere un esito positivo. In numerose circostanze, le linee guida internazionali di poco tempo fa (Bernard 2002) raccomandavano l'ipotermia terapeutica; tuttavia più recentemente si sta determinando quale sia il target termico correlato al miglior risultato: in questo redatto verranno approfondite le evidenze più recenti relative a questo trattamento post-rianimatorio. L'obiettivo principe ovviamente è il ripristino della funzione neurologica correlata al raggiungimento di un'emodinamica stabile, di modo che il paziente ritorni più facilmente ad una vita normale con un rischio

minore di sviluppare ulteriori complicanze di questo tipo. Appena riacquistata una pressoché normale attività cardiaca si instaura un profondo squilibrio nelle funzioni vitali che, se non supportate, possono riportare ad un ulteriore arresto o a lesioni neurologiche permanenti. Il ritorno del flusso ematico può innescare un insieme di reazioni biochimiche che possono evolvere in altri danni neurologici.

2.2 LA SINDROME POST ARRESTO CARDIACO

Circa il 70% dei pazienti rianimati con successo da arresto cardiaco muore prima della dimissione ospedaliera a causa di una condizione fisiopatologica detta “sindrome post-arresto cardiaco”, ben descritta e definita dall’International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). La sindrome post-ACC è una particolare evoluzione fisiopatologica che interessa tutti gli organi. Oltre alla lesione ischemica causata dall’ACC stesso, al momento del ripristino del circolo spontaneo si stabiliscono ulteriori eventi dannosi imputabili alla riperfusione sistemica ed alla riossigenazione. Proprio per questo motivo è importantissimo mantenere l’omeostasi del sistema cardiorespiratorio e del metabolismo dell’organismo per scongiurare ulteriori lesioni organiche. Per questo motivo, come vedremo nel prossimo paragrafo, il controllo e mantenimento della temperatura del paziente risulta essere fondamentale. Nel frattempo analizziamo gli elementi principali della sindrome post-ACC (Mentzelopoulos S.D.,2017):

- la disfunzione cerebrale conseguente al danno post-anossico conduce ad alterazioni dell’autoregolazione della perfusione, edema cerebrale e neurodegenerazione; i meccanismi che sono alla base del danno cerebrale da ischemia sono complessi ed includono come già detto la formazione di radicali liberi (ROI), l’attivazione di proteasi, la perdita dell’omeostasi del calcio e l’attivazione di processi che portano ad apoptosi. Durante la fase ischemica (not low) gli elementi che innescano il danno tissutale sono l’ipossia con blocco della fosforilazione ossidativa mitocondriale, la conseguente marcata diminuzione dell’ATP cellulare (sintetizzabile solo attraverso la poco efficiente via della glicolisi anaerobia), l’acidosi intracellulare, il deficit delle pompe ioniche, il rilascio di glutammato, la

perossidazione cellulare e la morte cellulare. Con il reintegro della produzione di ATP, le cellule possono reagire al danno esprimendo immediatamente dei geni precoci mediante un meccanismo che coinvolge sia i sistemi di sussistenza cellulari che di apoptosi. Nella fase di ri-perfusione (reflow) il perpetuarsi e l'amplificarsi di eventi iniziati durante il periodo ischemico causa ulteriori effetti deleteri sistemici proporzionali alla durata dell'ischemia ma dipendenti anche da altri fattori come concentrazione di ossigeno, pH, e ultima ma non meno importante come vedremo, la temperatura (il rischio di outcome sfavorevole difatti cresce di 2,7 volte per ogni grado centigrado di temperatura oltre i 37° C) (Bro-Jeppesen J. 2013). Quindi il danno ischemico cerebrale dopo ACC è in parte incompleto e reversibile poiché è nelle ore successive all'arresto che diviene irreversibile. L'iniziale danno ischemico e successivamente quello da ri-perfusione, scatenano una risposta infiammatoria cronica che conduce ad un circolo vizioso fino ad una lenta e progressiva neurodegenerazione (Iordanova B. 2017).

- la disfunzione miocardica conseguente a sindromi coronariche acute e lo *stunning* miocardico post-rianimazione causano ipocinesia globale; è un fenomeno trattabile e potenzialmente reversibile. Più precisamente il termine "*myocardial stunning*" è utilizzato per descrivere la disfunzione contrattile miocardica regionale successiva all'occlusione di un vaso coronarico e spiega bene la disfunzione miocardica globale che si verifica dopo la ripresa di circolo post-arresto caratterizzata da deficit sistolico (e quindi una ridotta FE) e diastolico ventricolare sinistro e destro (con l'aumento delle pressioni di riempimento ventricolari); l'instabilità emodinamica che spesso ne consegue può essere estremamente severa: se persiste anche nelle 24 ore successive al ROSC ha un significato prognostico molto sfavorevole. L'approccio terapeutico deve essere aggressivo considerando che, superata la fase acuta, l'outcome funzionale a lungo termine è buono. La dobutamina (5-10 mcg/kg/min) è il farmaco di scelta per il supporto emodinamico in presenza di disfunzione miocardica post -arresto cardiaco (Mongardon N., 2013).

- lo stato infiammatorio sistemico che segue all'insulto ischemico e alla successiva ri-perfusione nei distretti dove la vaso-regolazione era compromessa, conduce ad

un aumento della coagulazione, soppressione surrenale, alterato apporto e utilizzo di ossigeno ai tessuti e quindi ridotta resistenza alle infezioni. L'arresto cardiaco infatti rappresenta lo stato di shock più severo possibile durante il quale i processi di trasporto dell'ossigeno e dei substrati energetici e la rimozione dei cataboliti cessano immediatamente. La CPR corregge solo parzialmente questa condizione assicurando una gittata cardiaca ed un trasporto dell'ossigeno molto inferiori al normale e compensati solo in parte da un aumento dell'estrazione di ossigeno da parte dei tessuti (Wada T., 2018).

Questa condizione può persistere anche dopo il ROSC a causa della disfunzione miocardica, dell'instabilità emodinamica e dell'alterazione del microcircolo.

La sindrome da ischemia-riperfusion presenta alcune importanti analogie con la sepsi: i globuli bianchi, introdotti dall'iperflusso sanguigno ripristinato nella zona lesionata, aumentano in modo considerevole sia a livello organico che cerebrale i livelli sierici dei vari fattori infiammatori quali recettori solubili, endotossine, citochine, interleuchine e il TNF α (il fattore di necrosi tumorale). Il passaggio dei globuli bianchi attraverso l'endotelio è permesso grazie all'attivazione dei meccanismi del complemento e della chemiotassi. L'espressione di citochine nel cervello agisce per attirare ed introdurre altri leucociti i quali, molto probabilmente, collaborano alla lesione organica post arresto ostruendo i piccoli vasi e capillari della microcircolazione e rilasciando enzimi litici (Jou C.,2018).

A causa del reintegro per mezzo del flusso ematico, ossigeno ed elementi cellulari danneggiano le proteine cellulari, il DNA e la membrana plasmatica delle cellule appartenenti al tessuto rivascolarizzato; questo meccanismo viene chiamato *paradosso dell'ossigeno*; le endotossine sono invece responsabili del fenomeno di "tolleranza" ovvero della depressione globale della funzione leucocitaria che da un lato può proteggere da una risposta pro-infiammatoria esagerata ma d'altro può giungere sino all'immunoparalisi con elevato rischio di infezioni nosocomiali. L'attivazione della cascata della coagulazione senza un'adeguata attivazione dei processi fibrinolitici endogeni è alla base dei disordini del microcircolo che si osservano dopo la ri-perfusione. Non è quindi sbagliato affermare che sono qui presenti i connotati della SIRS (sindrome da risposta infiammatoria sistemica).

•la persistenza della causa dell'ACC che può essere cardiaca, polmonare, infettiva, ipovolemica, tossica o di origine trombotica. Ognuna delle componenti della sindrome post-AC è potenzialmente trattabile. La severità della sindrome tuttavia non è uniforme ma varia da paziente a paziente e dipende dalla durata dell'ACC, dalle cause che l'hanno innescato e dallo stato di salute del paziente prima dell'arresto (comorbidità). La disfunzione miocardica prevale nelle prime ore e nei primi giorni post-ACC ed è la causa principale di morte precoce dopo rianimazione. Il danno cerebrale incide maggiormente sull'esito finale dei pazienti post-AC al punto da rappresentarne la causa principale. Altri fattori che possono concorrere a danneggiare il cervello sono l'ipertermia, l'iperglicemia e le convulsioni.

2.3 L'IPOTERMIA TERAPEUTICA

L'ipotermia terapeutica si inserisce nell'ambito dei trattamenti più utilizzati fino ad oggi per limitare e trattare tutti i fenomeni negativi precedentemente descritti, rivestendo un ruolo centrale nella neuroprotezione e dimostrandosi efficace nel ridurre la mortalità nelle strutture intensive. Per ipotermia terapeutica si intende l'induzione intenzionale di un calo della temperatura corporea del paziente nell'intervallo 32-34°C per prevenire le lesioni neurologiche che insorgono in seguito all'arresto (Ken Zafren 2019). È importante specificare che sia *“terapeutica”* e *“indotta”* per contraddistinguerla dall'ipotermia *“accidentale”*, naturale e incontrollata, in quanto la tipologia che prendiamo in analisi è appunto attuata e controllata dal personale sanitario mediante il raffreddamento artificiale con il fine di evitare o comunque moderare la lesione neurologica. Essa si classifica su vari livelli in base al target termico:

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

In questa trattazione sarà presa in considerazione solamente l'ipotermia lieve, l'unica tipologia inducibile a scopo terapeutico tra quelle sopracitate mentre le

restanti si definiscono accidentali poiché per temperature inferiori ai 32°C cresce esponenzialmente il rischio di contrarre aritmie fatali.

2.4 CRITERI DI ESCLUSIONE ED INCLUSIONE

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

- Nell'arresto presentavano qualsiasi ritmo patologico defibrillabile (come FV e TVSP). Molte evidenze hanno tra l'altro evidenziato l'effetto positivo ipotermico sul recupero neurologico finale anche in quei casi che si presentano con un ritmo non defibrillabile seppur con un'efficacia diminuita rispetto agli altri casi perché i ritmi non defibrillabili spesso rappresentano il deterioramento tempo dipendente della FV (Derwall M.,2013);

- Hanno ricevuto un trattamento rianimatorio entro 15-20 minuti dall'ACC;

- Sono stati ripresi dall'arresto entro un'ora;

- Permangono nello stato comatoso dopo la ripresa del circolo con un valore inferiore o uguale ad 8 punti della GCS (Glasgow Coma Scale);

- Presentano la pressione sistolica maggiore di 80 mmHg dopo almeno 5 minuti dal ROSC;

Al contrario sono esclusi dal trattamento quei casi in cui:

- L'ACC sia sopraggiunto in presenza di una grave emorragia o comunque il paziente abbia una coagulopatia nota non indotta da farmaci;

- L'ACC sia durato meno di 5 minuti e siano assenti delle lesioni cerebrali irreversibili o comunque le normali funzioni cerebrali si siano ripristinate immediatamente;

- Il paziente sia già in possesso di una prognosi terminale o abbia una prognosi scadente poiché in questo caso non si otterrebbe un miglioramento della qualità e un significativo prolungamento di vita;
- Il paziente presenti una grave lesione emorragica cerebrale e/o si trovasse già in uno stato di coma preesistente al momento dell'arresto;
- La paziente sia gravida poiché potrebbero verificarsi delle manifestazioni avverse sul feto;
- Le procedure di rianimazione si siano prolungate per tempi superiori all'ora, in quanto le evidenze dichiarano delle bassissime probabilità di sopravvivenza e di ripristino delle funzioni vitali normali;
- L'anamnesi recente riporti una storia di chirurgia maggiore a meno di 72 ore dall'arresto;
- Sia in atto una grave infezione sistemica;
- Il paziente sia un stato vittima di un trauma maggiore e/o ustioni estese su gran parte del corpo.
- I tempi dal ripristino del circolo spontaneo siano maggiori di 6-8 ore.

2.5 FISIOPATOLOGIA DEGLI EFFETTI CELLULARI, MOLECOLARI E SISTEMICI DELL'IPOTERMIA TERAPEUTICA

Durante la seconda metà del novecento si svolsero le prime indagini cliniche su questa procedura: si giustificava questo trattamento solo perché era pensiero comune che rallentasse il metabolismo cerebrale diminuendo le richieste metaboliche e quindi il fabbisogno di ossigeno, glucosio ed altri metaboliti. Ciò nonostante la procedura delinea un'efficacia solamente circoscritta. Il metabolismo del cervello cala tra il 5% e l'8% per ogni riduzione di 1 °C della temperatura corporea nel corso del raffreddamento: nello specifico si è evidenziato che il fabbisogno cerebrale di ossigeno si riduce con il raffreddamento del 6% circa per ogni grado di abbassamento (con una parallela riduzione della produzione di anidride carbonica); ciò potrebbe contribuire a rallentare il rilascio di aminoacidi eccitatori e radicali liberi oltre che un abbassamento dell'apoptosi durante l'ischemia

secondaria all'arresto grazie all'inibizione dell'enzima caspasi responsabile dell'innescò della morte cellulare programmata. Praticamente l'arresto della formazione di radicali liberi e quindi la diminuzione della loro quantità, è associato direttamente alla diminuzione della temperatura corporea perché si nota un'attenuazione dei livelli extracellulari di glutammato e dopamina, una soppressione dello stress ossidativo mediante rallentamento della produzione dell'anione superossido e una modulazione dell'omeostasi ionica del calcio con conseguente riduzione del precedente quadro di eccitotossicità neuronale.

Nonostante questo processo non inibisca completamente la formazione di tali strutture tossiche, esso ne riduce nettamente la loro generazione promuovendo la ricostituzione cellulare. Altri studi (Dankiewicz J., 2017) hanno dimostrato che il raffreddamento inibisce il processo infiammatorio causato dall'ischemia e la liberazione di citochine pro-infiammatorie diminuendo quindi la formazione di ossido nitrico, uno dei principali fattori determinanti la lesione cerebrale in circostanze di ipossia tissutale; inoltre c'è una progressione positiva nel metabolismo glucosidico reso in precedenza passivo a causa dall'ischemia-riperfusione.

L'ipotermia limita anche in modo rilevante la degenerazione della barriera ematoencefalica riducendo la permeabilità dei vasi dopo la riperfusione e abbassando anche l'eventualità di sviluppo dell'edema cerebrale creatosi; difatti il danno alle membrane cellulari e il blocco delle varie pompe ioniche e delle funzioni dei mitocondri suscitano l'acidosi, un elemento non banale che potrebbe indurre meccanismi potenzialmente dannosi all'encefalo. L'induzione del raffreddamento causa a livello sistemico una serie di fenomeni fisiopatologici che ora verranno qui esposti; ovviamente più l'abbassamento termico è marcato, maggiori saranno i cambiamenti che possono instaurarsi nel sistema corporeo. Nel corso delle variazioni di temperatura si potrebbero originare delle complicanze che, se non adeguatamente mitigate, comprometterebbero come già detto i potenziali effetti benefici. Molti di essi possono essere prevenuti o trattati grazie a un elevato standard qualitativo di cure intensive. Ecco quindi cosa accade a livello sistemico nei vari distretti corporei:

Effetti cardiovascolari ed emodinamici

In primis nel corso dell'induzione ipotermica a causa dell'aumento del rilascio di adrenalina e noradrenalina si instaura un crescente fabbisogno di ossigeno nel tessuto miocardico, la cui conseguenza è quella di aumentare la gittata del cuore e la frequenza cardiaca: per questo inizialmente il ritmo cardiaco è tachicardico sinusale, verosimilmente causato dall'aumento del ritorno venoso e dalla crescita dell'attività del sistema nervoso simpatico. Solo in seguito, grazie al rallentamento metabolico, la frequenza rallenta sempre più fino a diventare bradicardica (la frequenza cardiaca media si attesta intorno ai 45-50 bpm). Essa così conduce ad un abbassamento della gittata che tuttavia non causa problemi di perfusione dato che essendo diminuito il tasso metabolico, il rapporto tra le richieste e le risorse presenti è più che sufficiente. In poche parole questo trattamento non crea alterazioni alla contrattilità miocardica né determina ipotensione se si mantiene una condizione di normovolemia. La pressione arteriosa resta quindi stabile o leggermente aumentata mentre la portata cardiaca si ridimensiona del 30-40% come effetto diretto della bradicardia. Sono ovviamente presenti dei rischi di danno miocardico in pazienti cardiopatici durante le primissime risposte del sistema cardiocircolatorio specialmente nella fase precoce quando fisiologicamente la frequenza cardiaca aumenta e con essa il consumo d'ossigeno in risposta all'abbassamento di temperatura. Superata la prima fase di stress tuttavia la maggioranza delle evidenze dimostrano che il trattamento ipotermico, condotto durante o a seguito di un infarto miocardico, può ridurre per porzioni anche abbastanza estese di tessuto le dimensioni della zona infartuata. Variazioni dell'ECG sono comuni soprattutto alla luce dell'arresto cardiaco subito ma il raffreddamento ipotermico lieve utilizzato in rianimazione non induce aritmie, anzi, l'evidenza afferma che esse possono essere prevenute ed eventualmente trattate più facilmente in condizioni di raffreddamento (Rittenberger J.C.,2015). Dal punto di vista elettrocardiografico le modifiche più importanti sono costituite da un allungamento dell'intervallo PR, dell'intervallo QT e da un allargamento del complesso QRS; per temperature così basse l'aritmia più frequente che si manifesta è la fibrillazione atriale che in caso di temperature ulteriormente più basse (ossia inferiori a 28°C) può essere accompagnata da flutter o fibrillazione ventricolare. È

importante per questo non abbassare la temperatura corporea al di sotto dei 30°C, poiché al di sotto di tale limite, il rischio di aritmie minacciose o addirittura fatali cresce esponenzialmente. Dal punto di vista aritmico il raffreddamento sembra comunque avere un effetto di protezione grazie alla stabilità conferita alle membrane cellulari e sembra inoltre incrementare l'incidenza di successo della defibrillazione, diminuendo il numero di shock necessari ad ottenere il ROSC e riducendo l'outcome asistolico post defibrillazione. A tali temperature tuttavia la risposta ai farmaci antiaritmici e alla scarica elettrica come strumento di cardioversione si è dimostrata alquanto limitata, anche per il potenziale rischio di evoluzione in fibrillazione ventricolare (Schmidt-Schweda S. 2013).

L'induzione ipotermica può inoltre generare vasocostrizione a livello periferico con una marcata diminuzione del letto vascolare ed una conseguente crescita della pressione venosa centrale (PVC) e ipoperfusione periferica. L'aumento del ritorno venoso si associa nel corso del trattamento all'attivazione del peptide natriuretico atriale, alla diminuzione dei livelli di ormone antidiuretico per effetto dell'ipotermia sull'ipofisi portando ad uno stato di poliuria ("cold diuresis") e quindi ad uno stato di ipovolemia e quindi ipotensione, situazione che può essere accentuata negli assistiti trattati con diuretici osmotici come il mannitolo.

Durante l'infusione di liquidi freddi per indurre l'abbassamento di temperatura è stato comunque evidenziato attraverso delle ricerche invasive ed ecocardiografiche che la stabilità emodinamica è sempre comunque mantenuta.

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

Produzione di CO₂

L'ipotermia riduce la produzione di anidride carbonica e ne altera la solubilità nel sangue. Alcuni studiosi ne hanno studiato gli effetti concludendo che un basso livello di normocapnia è associata ad una riduzione della perfusione e dell'ossigenazione dell'encefalo e che, viceversa, un livello superiore di pCO₂ aumenta ulteriormente la perfusione e diminuisce i valori dei lattati a livello cerebrale. Si è quindi stabilito necessario un controllo rigoroso dei parametri ventilatori anche alla luce del fatto che l'emogasanalizzatore nei pazienti in ipotermia sottostima il pH; si è dimostrato che il pH reale è maggiore di 0,012 per ogni °C minore di 37°C. Anche la pO₂ e la pCO₂ risultano sovrastimate: la pO₂ reale è più bassa di 5 mmHg per ogni °C minore di 37, mentre la pCO₂ reale è più bassa di 2 mmHg per ogni °C minore di 37.

Coagulazione

L'ipotermia lieve può implicare una leggera coagulopatia poiché quando la temperatura scende sotto i 35°C si evidenzia una diminuzione dell'attività e della conta piastrinica (si è studiato che diminuisce di circa il 10% per ogni grado centigrado al di sotto dei 37°C); da studi in vitro si è addirittura osservato che per temperature ancora più basse (inferiori ai 33°C) anche la cascata coagulativa può essere deteriorata.

Evidenze cliniche tuttavia sono unanimi nell'affermare che eventuali complicanze emorragiche correlate all'ipotermia siano molto rare (pur non avendo incluso in questi studi i pazienti con grave sanguinamento in corso) e peraltro non aumenti in modo notevole neppure nei pazienti trattati con farmaci trombolitici eparinoidi (Wada T. 2018). Nel caso invece di assistiti con sanguinamento acuto in atto o comunque con alto rischio di contrarlo è indicato sempre valutare il rapporto tra rischi e benefici proporzionando target termico (36°C - 32°C) in base al rischio specifico del singolo. In ogni caso le modifiche della coagulazione sono reversibili poiché si normalizzano semplicemente con il processo di riscaldamento.

Non è da sottostimare, infine, la probabilità che la lesione derivata dall'arresto cardiaco possa causare lo sviluppo di microtrombi e che questo processo possa essere smorzato dall'effetto anticoagulante del raffreddamento.

Altri effetti metabolici

Nell'ambito del metabolismo glicemico invece si assiste ad un abbassamento della sensibilità all'insulina e della produzione ormonale stessa da parte del pancreas di essa provocando iperglicemia. Come ben sappiamo essa è accostata ad una crescita del numero di infezioni, dei casi di insufficienza renale e di altre complicanze; dall'altro lato invece l'attento controllo e mantenimento della curva glicemica è connesso ad una diminuzione della mortalità.

Al contrario, nel corso dello stadio di riscaldamento si possono osservare crisi ipoglicemiche per il meccanismo opposto. L'ipotermia causa anche una leggera acidosi in risposta dell'aumento del metabolismo lipidico e alla generazione di glicerolo, acidi grassi liberi, chetoni e lattati. Con la vasocostrizione periferica causata dal raffreddamento, si riduce il letto vascolare e cresce la pressione venosa centrale determinando così un incremento della diuresi anche a causa della brusca diminuzione del riassorbimento idro-elettrolitico a livello del dotto collettore e del tubulo. La diuresi nel corso del raffreddamento, in aggiunta agli scambi che si verificano tra i compartimenti intracellulari ed extracellulari, può subire delle alterazioni legate alla quantità plasmatica di elettroliti poiché la perdita di essi è potenziata dalla poliuria: il raffreddamento difatti influenza anche l'abbinamento del passaggio intracellulare degli elettroliti e prendendo anche in considerazione l'eventuale presenza di una disfunzione tubulare renale creatasi con l'ischemia, è facile che si possa verificare una deplezione di magnesio, calcio, potassio e fosfati. Si è dimostrato a livello clinico che l'ipofosfatemia sembra essere rapportata all'aumento del rischio di infezioni e di disfunzioni respiratorie mentre, come è ben noto, l'ipopotassiemia può dare origine ad aritmie anche pericolose. Nel corso del riscaldamento invece vi è potenzialmente il rischio di iperpotassiemia indotta dal rilascio dello ione prima immagazzinato a livello cellulare; questa complicanza sarebbe tuttavia prevenibile mediante un lento e controllato riscaldamento. È importante quindi attuare un preciso monitoraggio ed un eventuale correzione del livello degli elettroliti in particolare nel corso delle fasi di variazione della temperatura. Lo stato volemico del paziente si deve quindi analizzare e modificare con enorme attenzione prendendo in considerazione le previsioni dell'eventuale

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

Brivido e curarizzazione

Durante il trattamento i vasi periferici sono costretti in particolare a livello cutaneo a causa della crescita dei valori plasmatici di norepinefrina e all'attivazione del sistema nervoso simpatico: così si possono verificare i brividi, improvvise ed involontarie contrazioni muscolari del tutto fisiologiche in risposta all'abbassamento termico che di fatto velocizzano il metabolismo energetico per produrre calore contrastando l'abbassamento di temperatura. Ciò inoltre può indurre potenzialmente una crescita netta del fabbisogno di ossigeno da parte dell'organismo, conseguenza non auspicabile in pazienti con lesioni cerebrali.

In pazienti intubati e ventilati il brivido può essere combattuto attraverso la sedazione farmacologica e in alternativa con l'uso di miorilassanti (come ad esempio curari) e magnesio solfato. In particolare il fenomeno di curarizzazione è essenziale durante le fasi di induzione e riscaldamento anche se durante il mantenimento può risultare inutile in quanto i brividi solitamente si interrompono sotto i 33°C o comunque si possono arrestare con la semplice somministrazione di farmaci sedativi, analgesici e magnesio; quest'ultimo, se mantenuto ad una concentrazione plasmatica di 2 mmol/L, sembra svolgere un ruolo alquanto rilevante nel prevenire lesioni da riperfusion e poiché diminuisce i brividi favorendo la vasodilatazione cutanea oltre che la riduzione del danno cerebrale; ha quindi una funzione neuroprotettiva oltre che antiaritmica. Possibilmente l'uso di farmaci miorilassanti si deve limitare per vari motivazioni: in primis perché i curari fermano il brivido nei distretti periferici ma non in quello centrale; inoltre tale somministrazione potrebbe coprire uno stato di insufficiente sedazione del paziente o comunque una reale attività epilettica in corso (da individuarsi anticipatamente poiché le crisi epilettiche sono reazioni comuni nei pazienti con lesioni cerebrali e aumentano il consumo di ossigeno a livello cerebrale del 300%, anche se di fatto l'ipotermia si è dimostrata particolarmente efficace nel ridimensionare l'epilessia). Infine l'utilizzo dilazionato di paralizzanti neuromuscolari intensifica in modo significativo il rischio di sviluppare una sindrome da immobilizzazione.

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

Clearance e metabolismo dei farmaci

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

influisce in modo significativo l'assorbimento dei farmaci a lunga emivita metabolizzati a livello epatico.

Infezioni

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

sostituire tempestivamente gli accessi venosi inseriti in emergenza, gestire i devices in asepsi, prevenire l'insorgenza delle lesioni da pressione e se già presenti, medicarle secondo i protocolli, eseguire una frequente ed adeguata igiene orale mantenendo la testa del paziente a 30° sul piano orizzontale per diminuire l'incidenza di "microinalazioni" e broncoaspirare le secrezioni respiratorie qualora ve ne sia la necessità.

Nutrizione

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

2.6 FISIOPATOLOGIA DELLA TERMOREGOLAZIONE

La temperatura corporea normale riflette l'equilibrio tra la produzione di calore e la dispersione di calore. Il setpoint normale per la temperatura interna umana è di $36,7 \pm 0,5$ ° C; normalmente la temperatura del corpo umano varia nel corso della giornata seguendo un ritmo circadiano scendendo di qualche decimo al mattino e salendo poi la sera.

Il calore è generato dal metabolismo cellulare energetico mediante processi ossidativi (soprattutto nei muscoli, nel cuore e nel fegato) mentre viene disperso dalla pelle, dai polmoni e dal tratto gastrointestinale attraverso i vari processi relativi (principalmente mediante irraggiamento e conduzione, ed in misura minore dall'evaporazione, convezione ed eliminazione urinaria e intestinale). Il corpo umano mantiene questa temperatura quando possibile usando meccanismi autonomi per regolare la termodispersione. L'ipotalamo, una struttura centrale

all'interno del cervello che si divide in varie porzioni, normalmente riceve input dai recettori termici centrali (che misurano la temperatura del sangue circolante) e periferici (termocettori superficiali o profondi che mandano impulsi al SNC attraverso i nervi sensitivi). L'ipotalamo anteriore, che rappresenta il centro di termoregolazione dell'organismo, è costituito da una tipologia di neuroni sensibili alla crescita termica di 1-2°C e in grado di rispondere ad essa con l'attivazione dei meccanismi di dispersione termica. Lesioni a questa porzione ipotalamica inducono ipertermia a livello sistemico. Nell'ipotalamo posteriore e laterale sussiste invece un centro termogenetico costituito da neuroni che, al contrario, avvertono le diminuzioni della temperatura ambientale e rispondono con l'attivazione dei meccanismi conservativi e produttivi del calore (Ken Zafren 2019).

In risposta a uno stress freddo l'ipotalamo tenta di indurre la produzione di calore attraverso i brividi oltre che attraverso degli impulsi alla tiroide e alle ghiandole surrenali che producono rispettivamente gli ormoni tiroidei e le catecolamine, responsabili della vasocostrizione, minimizzando così la perdita di calore grazie alla riduzione del flusso sanguigno ai tessuti periferici, dove il raffreddamento è massimo. Al contrario in risposta all'innalzamento termico sono innescate la vasodilatazione, la sudorazione e la secrezione ormonale, volte a rallentare il metabolismo e di conseguenza, la generazione di calore in atto.

I vari meccanismi di trasferimento del calore, prima citati, sono i seguenti:

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

2.7 METODI DI RAFFREDDAMENTO

Possiamo dividere i metodi di induzione del raffreddamento in due gruppi: non invasivi (mediante degli strumenti di raffreddamento superficiale che si applicano all'esterno) ed invasivi (strumenti di raffreddamento interno). I metodi non invasivi sono principalmente tre (Ken Zafren 2019):

-La semplice applicazione di spugnature fredde di acqua ghiacciata e di impacchi freddi in prossimità dei grossi vasi nella zona ascellare, giugulare ed inguinale; tale processo raccomandato risulta semplice, molto utilizzato e veloce;

-Il secondo consta nell'uso di una coperta termica nella quale viene fatta fluire al suo interno aria fredda grazie ad un ventilatore. Questo metodo è molto economico e anch'esso molto semplice da utilizzare anche se tuttavia può rivelarsi poco proficuo in quanto sprovvisto di sistemi di regolazione della temperatura corporea e quindi potrebbe sussistere il rischio di esagerare il raffreddamento; inoltre si tratta di un metodo molto lento.

-L'ultimo sistema è un meccanismo ad acqua circolante denominato "overcooling" provvisto sia di una coperta termica, sia di piastre a idrogel che vengono fatte aderire alla cute mediante un apposito collante in determinate sedi del corpo. All'interno di tali placche scorre dell'acqua la cui temperatura è gestita da una macchina esterna. Si tratta di un moderno strumento automatizzato che è risultato essere il più affidabile nel controllo e mantenimento della temperatura del paziente, di più semplice gestione rispetto ai metodi precedenti e con una buona velocità di raffreddamento.

I metodi di raffreddamento interno sono invece due e comprendono:

-La classica infusione di liquidi freddi (solitamente NaCl 0,9%, o Ringer lattato) alla temperatura di 4°C; questo metodo è molto comodo perché può essere facilmente utilizzato anche in ambiente extraospedaliero (soprattutto in casi selezionati come tempi di trasporto lunghi) per indurre un'ipotermia precoce ancora prima dell'ospedalizzazione (Kim F. 2014). Ovviamente i soli liquidi raffreddati non sono sufficienti e richiedono in aggiunta dei sussidi come ad esempio impacchi ghiacciati sui grossi vasi. Con la pubblicazione di uno studio tuttavia, questo metodo sta andando in disuso poiché si è segnalato che attraverso questa procedura

potenzialmente potrebbe causare ulteriori casi di arresto cardiaco e un'augmentata incidenza di edema polmonare nelle prime 24 ore dall'inizio del trattamento senza arrecare benefici in termini di sopravvivenza e di outcome neurologico (Pellis T.2015).

-L'inserimento di un catetere nel sistema circolatorio generalmente posizionato nella vena femorale (anche attraverso la vena giugulare o succlavia ma esse sono scelte più raramente per evitare eventuali complicanze aritmiche provocate dal posizionamento del catetere), nel cui lume vengono infusi dei liquidi a bassa temperatura, inducendo il sangue a trasferire il calore posseduto. All'estremità della sonda è presente un sensore che interagendo con il sistema esterno a cui è collegato per conduzione, sfrutta il passaggio della soluzione salina raffreddata all'interno di esso per mezzo di glicole propilenico consentendo di raggiungere e conservare il target termico desiderato. Nonostante sia molto costoso tale metodo è preciso e molto affidabile in quanto impedisce di raggiungere una condizione di ipervolemia, una complicanza frequente se si adotta il metodo precedentemente contemplato. Il catetere utilizzato per il raffreddamento può essere dotato inoltre da più vie di accesso molto utili da utilizzare per l'eventuale somministrazione farmacologia. Questa strategia di raffreddamento per il posizionamento del catetere necessita della presenza nell'equipe rianimatoria di una figura medica in grado di reperire accessi venosi centrali.

Sono state anche eseguite delle ricerche sull'induzione ipotermica per mezzo dell'inalazione di gas freddi, per mezzo di sistemi di bypass femoro-carotidei ed addirittura di metodi molto invasivi di raffreddamento intraventricolare cerebrale diretto, tuttavia sono tecniche d'uso rare ed altamente sperimentali nella pratica clinica oltre che senza evidenze certificate e con elevato rischio di contrarre complicanze. Dalle evidenze scientifiche balza all'occhio il fatto che la metodica interna permetta comunque un vantaggio maggiore nel monitoraggio della temperatura rispetto alle metodiche esterne e quindi una minore incidenza di complicanze; è tuttavia corretto affermare che entrambe le strategie non hanno esternato differenze rispetto il risultato finale in termini di sopravvivenza e di funzionalità neurologica al termine del trattamento.

2.8 PROCEDURA E FASI DELL'IPOTERMIA

Le linee guida più recenti dell'ILCOR unitamente al Critical Care Medicine raccomandavano che il trattamento andrebbe iniziato il più precocemente possibile entro massimo 6-8 ore dal ROSC. Il timing ideale sarebbe entro un'ora dal ripristino cardiocircolatorio ancora prima dell'arrivo in terapia intensiva (se possibile già sul territorio in caso contrario in pronto soccorso o in emodinamica); essa sarà poi mantenuta per le successive 12-24 ore non per un tempo superiore poiché le evidenze non han prodotto risultati in questo senso.

L'ipotermia terapeutica indotta è composta dalle tre fasi seguenti:

- **INDUZIONE:** Durante questa fase, lo scopo principale è quello di abbassare la temperatura corporea nel range 32-34°C nel modo più rapido possibile. Nel corso dell'induzione, il metabolismo sistemico diminuisce del 55-65%, riducendo così il fabbisogno di ossigeno e la generazione di anidride carbonica in maniera proporzionale; è importante conoscere precisamente i nuovi valori di ossigeno e anidride carbonica per poter impostare ed adattare ad essi i parametri del ventilatore, per evitare di incorrere in complicanze come ad esempio l'ipocapnia. Non si conosce la velocità più favorevole di induzione anche se le vecchie evidenze (Bernard 2002) attestano che debba essere iniziata il più precocemente possibile per ottenere un miglior outcome neurologico. Per raggiungere questo risultato si dovrebbe indurre la riduzione della temperatura già precocemente in ambiente extraospedaliero anche con metodiche semplici e poco costose come l'applicazione del ghiaccio sulla superficie del corpo, in particolare dove decorrono i grossi vasi. La rapidità dell'induzione deve essere rapida al punto tale da poter diminuire i problemi di gestione clinica relative a questa fase, in particolare la frequente necessità di stabilizzare i parametri ventilatori e adattare il dosaggio dei farmaci in infusione.

-**MANTENIMENTO:** in tale fase la temperatura corporea deve essere monitorata in modo continuo con l'obiettivo di conservarla tra 32 e 34°C. La durata del mantenimento solitamente è nel range di 12-24 ore anche se il periodo ottimale non

è ancora conosciuto; alcuni affermano che sforando le 24 ore di potrebbe contrarre un rischio di infezione maggiore. La pressione arteriosa media va monitorata costantemente e dev'essere almeno maggiore di 80mmHg. Sarebbe indicato ricorrere ad un sistema appositamente destinato al mantenimento del target termico mediante una verifica automatica poiché l'uso di strumenti meno standardizzati senza un controllo automatico del target causano delle frequenti fluttuazioni indesiderate della temperatura oltre che un maggiore carico di lavoro al personale infermieristico. In tutta questa fase inoltre si concretizza in modo tangibile l'enorme importanza del ruolo infermieristico di osservazione e monitoraggio globale del paziente che in seguito analizzeremo più rigorosamente.

-REWARMING: Quest'ultima fase consiste in un riscaldamento lento e graduale della temperatura corporea ad una velocità predefinita che si aggira nel range 0,25°C-0,45°C orari, fino al raggiungimento dell'isotermia (35-37°C). La procedura è attuata con un metodo attivo, rappresentato dall'uso di una coperta termica per velocizzare il rewarming guidato dai dispositivi interni sopracitati che sono in grado attraverso la funzione automatizzata di impostare la velocità di riscaldamento con un maggiore controllo del processo (Kirkegaard H., 2019). Ricordiamoci che tuttavia questa fase è quella un po' più rischiosa tra le tre in quanto potrebbero verificarsi nel corso di essa delle aritmie causate dall'esalazione di potassio dalle cellule, agglomeratosi nel corso del raffreddamento; inoltre anche le concentrazioni plasmatiche di elettroliti, il letto vascolare e il tasso metabolico potrebbero variare se il rewarming fosse troppo rapido. Per questo motivo il riscaldamento va effettuato molto lentamente: nel caso in cui fosse troppo rapido è opportuno rallentare il processo, utilizzando nuovamente dei presidi refrigeranti o impacchi ghiacciati ovviamente evitando ustioni da freddo. Qualora la temperatura corporea una volta risalita oltrepassi i 37°C nelle 72 ore successive al ROSC è necessario riprocedere al raffreddamento eventualmente somministrando antipiretici poiché è stato ampiamente dimostrato che l'ipertermia nelle 72 ore seguenti al ROSC peggiora il risultato finale. È citato in letteratura anche il metodo di riscaldamento passivo che consiste molto semplicemente nell'interruzione del raffreddamento in corso lasciando il paziente esposto alla temperatura ambientale della struttura in cui è

assistito, tuttavia è utilizzato solamente per pazienti raffreddati a non meno di 35°C poiché al di sotto di questo limite l'ipotalamo non è più in grado di adempiere le proprie funzioni di termoregolazione e non sarebbe in grado di innescare il reintegro dell'isotermia.

2.9 COMPETENZE INFERMIERISTICHE DEL CASO

Dopo aver osservato le principali caratteristiche relative alle procedure e alla fisiopatologia dell'ipotermia terapeutica analizziamo ora finalmente il ruolo centrale dell'infermiere che attraverso le sue competenze avanzate deve essere in grado di gestire questa tipologia di pazienti mediante un attento e preciso monitoraggio clinico che prevede vari aspetti, dalla presa in carico del paziente alla stabilizzazione (Nolan J.P.,2015). L'infermiere nel corso di questo processo ha la responsabilità di rilevare in modo attendibile, preciso e continuo le modifiche dello stato clinico del paziente mediante l'osservazione e la valutazione critica di segni e sintomi riconoscendo precocemente l'eventuale manifestazione di eventi avversi che si stanno per scatenare, comunicandole al medico se necessario per modificare o correggere il processo terapeutico in corso. Nelle valutazioni in area critica spesso è comodo ricorrere al semplice protocollo ABCDE. È ovvio che un paziente di questo tipo sia totalmente dipendente nella cura di sé e nel soddisfacimento dei bisogni di base. I valori ematici degli esami di laboratorio andrebbero controllati in un lasso temporale non troppo dilatato (a seconda del caso potrebbe essere necessario ogni 4-6-12 ore) analizzando in particolare l'emocromo, le piastrine, la coagulazione, i lattati e soprattutto il profilo elettrolitico e respiratorio attraverso l'emogasanalisi; essi consentono di valutare gli effetti metabolici in corso con particolare attenzione ai valori degli elettroliti che, come abbiamo visto, subiscono una discreta influenza in questo particolare trattamento. È anche raccomandato un controllo glicemico frequente per evitare che il glucosio ematico fuoriesca dai range prestabiliti: esso va mantenuto al di sotto di 150 mg/dl anche per mezzo della somministrazione insulinica continua secondo il caso. Oltre alla prevenzione delle infezioni, le competenze richieste prevedono inoltre uno stretto controllo globale

delle principali funzionalità vitali, in particolar modo di quella respiratoria, emodinamica e neurologica e termoregolatrice (Baker E. 2017).

Il monitoraggio emodinamico è di primaria importanza. Non dimentichiamo che lo stato del paziente deriva appunto da un insulto di origine prettamente cardiovascolare. Proprio per questo è necessario attuare le seguenti strategie d'azione:

- Valutare la frequenza cardiaca attraverso la palpazione dei polsi periferici e centrale, la cute (colore, edemi presenti, idratazione);
- Monitorare costantemente la pressione arteriosa in maniera invasiva, grazie all'inserimento di un catetere arterioso possibilmente per via radiale (previa esecuzione del test di Allen) e la PVC tramite catetere venoso centrale (verificandone anche il corretto posizionamento eseguendo un RX torace, utile anche ad evidenziare precocemente eventuali complicanze polmonari);
- osservare il tracciato elettrocardiografico a 12 derivazioni ad intervalli regolari di tempo in quanto come già detto il paziente durante il trattamento potrebbe sviluppare aritmie (se presenti valutare la prescrizione medica di somministrare amiodarone in continuo);
- valutare insieme al medico se dovesse sussistere la necessità di dare un supporto vasoattivo o inotropo al paziente (mediante amine o nitroglicerina) per mantenere la pressione arteriosa media (PAM) nel range 65-100 mmHg e la PVC nel range 10-12 mmHg;
- mantenere un accurato bilancio idrico durante tutto il trattamento, prestando particolare attenzione alla diuresi ed agli esami biochimici serati per consentire la valutazione dell'adeguatezza del riempimento volêmico e della situazione emodinamica;
- mantenere il paziente in un regime di restrizione idrica, poiché l'iperidratazione compromette la diffusione dell'ossigeno a livello polmonare;
- prevenire la disidratazione, tipica di questo gruppo di pazienti a causa di diversi fattori concomitanti (bassa gittata, lesioni ischemiche, restrizione idrica), con il conseguente sviluppo di insufficienza "pre-renale"; in caso di comparsa

di insufficienza renale deve essere tempestivamente trattata in modo aggressivo poiché peggiora l'outcome finale.

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

- Controllare la pervietà delle vie aeree e il corretto posizionamento del tubo endotracheale o la sua sostituzione, provvedendo a monitorare la corretta pressione di cuffiaggio, broncoaspirando le secrezioni al bisogno e garantendo una frequente igiene orale;
- Eseguire un monitoraggio continuo della tensione di anidride carbonica di fine espirazione (ETCO₂), parametro importante che specifica l'adeguatezza della ventilazione in ogni sua fase;
- Controllare frequentemente il corretto posizionamento del sistema di ventilazione poiché dislocandosi può non fornire una ventilazione efficace al paziente;
- Valutare che l'espansione polmonare sia bilaterale, simmetrica, che la frequenza respiratoria sia quella desiderata, che non siano presenti rumori respiratori patologici;
- Controllare che i parametri della ventilazione stiano nei range prestabiliti: in particolare la FiO₂ deve essere impostata in modo che i valori siano PaO₂ =100 mmHg, SaO₂ 94-96% e PaCO₂ 35 - 40mmHg. È opportuno che la PaO₂ somministrata sia tale da non dare iperossiemia (ossia la pressione parziale dell'ossigeno alveolare maggiore di quella esistente nell'aria, osservabile dopo somministrazione di ossigeno) poiché essa incrementa lo stress ossidativo e la formazione a livello cerebrale dei famosi radicali liberi dell'ossigeno, che come abbiamo visto determinano un outcome negativo. Per questo è importante eseguire l'EAB arterioso con una certa frequenza per monitorare oltre la funzionalità respiratoria anche gli elettroliti, l'equilibrio acido-base e i lattati, importanti indicatori metabolici.

Appare chiara l'importanza del monitoraggio della temperatura corporea in un trattamento come questo. Per monitorare la temperatura corporea si possono prendere in considerazione valori misurati a livello timpanico, esofageo, vescicale,

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

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

- il monitoraggio dello stato di coscienza e dei segni vitali attraverso la Glasgow coma scale: una scala di valutazione neurologica utilizzata per tenere traccia dell'evoluzione clinica dello stato del paziente che valuta la risposta verbale, motoria e oculare;

- un'approfondita valutazione delle pupille (midriasi, miosi, anisocoria) dei movimenti oculari e dei relativi riflessi pupillari (fotomotore), corneale, palpebrale, oculo vestibolare, oculocefalico (in condizioni fisiologiche i globi oculari si muovono oppositamente al cranio), dei riflessi faringei e laringei;

- la ricerca della risposta motoria ad esempio attraverso il famoso riflesso di Babinski, un riflesso di flessione dorsale dell'alluce, campanello di allarme per eventuali danni ai centri di controllo motorio;

- la valutazione della sensibilità dell'organismo e il livello di analgosedazione e di miorisoluzione del paziente avvisando il medico di valutare il paziente qualora servisse una modifica del dosaggio sulla base dell'osservazione diretta (ad esempio presenza di brivido);
- i segni di peggioramento neurologico (vomito, alterazione della ventilazione, emodinamica instabile, aumento delle pressioni intracraniche);
- il monitoraggio dell'EEG (che evidenzia l'attività elettrica cerebrale);
- le procedure diagnostiche come RMN (che evidenzia le strutture midollari), TAC (che visualizza eventuali alterazioni organiche) o l'analisi dei potenziali evocati somatosensoriali che evidenziano le risposte cerebrali agli stimoli dell'ambiente esterno;
- una frequente valutazione specialistica da parte del neurologo.

2.10 RIPRESA DELLA COSCIENZA: WEANING ED ESTUBAZIONE

Più il paziente rimane in assenza di coscienza e in stato comatoso più sarà complessa la manovra di ripristino dell'autonomia respiratoria (svezzamento dal ventilatore o *weaning*) e maggiore soprattutto sarà la probabilità di incorrere in complicanze infettive polmonari che devono essere assolutamente prevenute evitando il ristagno di secrezioni e broncoaspirando con la massima sterilità; una corretta umidificazione dei gas respiratori consente inoltre un più scorrevole drenaggio delle secrezioni respiratorie. Se il paziente presentasse secrezioni bronchiali dense e abbondanti è opportuno ricorrere precocemente a percussioni, drenaggio posturale e se necessario anche alla fibrobroncoscopia, fondamentale per ridurre le complicanze infettive in caso di atelettasie evidenti alla radiografia. Inoltre il tubo endotracheale può provocare lesioni da decubito della mucosa tracheale e laringea; la pressione della cuffia del tubo deve essere tenuta nel range pressorio indicato dalle raccomandazioni (20-30 mmHg) per prevenire l'ischemia della mucosa (Johnson N.J., 2018). Per questo motivo, anche a fronte della necessità di intubare pazienti per più di 7-10 giorni, può essere una soluzione l'impiego della tracheotomia precoce con tecnica percutanea che presenta estrema

semplicità d'esecuzione, chiusura spontanea dopo rimozione della cannula e ridotta incidenza di stenosi. Lo svezzamento dal ventilatore deve essere pianificato in base ad una serie di variabili cliniche e può iniziare solamente in seguito al raggiungimento di un quadro clinico stabile che implica in particolar modo un soddisfacente equilibrio emodinamico. Per valutare se un paziente possa essere estubato in sicurezza si esegue il test di respiro spontaneo che consiste nella sospensione della ventilazione meccanica per un breve periodo mentre è ancora intubato; questo strumento consente di simulare il carico di lavoro respiratorio che il paziente avrà in seguito all'estubazione così da verificare se il sarà poi in grado di sostenerlo senza più avere il supporto ventilatorio. Inoltre non devono essere presenti segni di edema interstiziale od alveolare, atelettasie o focolai infettivi broncopneumonici. Va anche valutato il livello di compromissione dello stato di coscienza poiché ciò potrebbe impedire un'adeguata protezione delle vie aeree, aumentando in modo esponenziale il rischio di complicanze respiratorie. Se il paziente è collaborante sarà più rapido e semplice il processo, se invece è incosciente o comunque non collaborante lo svezzamento sarà molto più difficoltoso e potrebbe implicare il confezionamento di una tracheotomia percutanea. Il passaggio dalla ventilazione a volume controllato meccanicamente alla completa autonomia respiratoria è un processo graduale che prevede uno step intermedio di ventilazione a volume assistito in cui si fornisce un atto respiratorio ogni volta che il paziente inizia l'atto inspiratorio fino al raggiungimento di una discreta sufficienza che prevede l'utilizzo della SIMV (ventilazione sincronizzata obbligata intermittente), la modalità di ventilazione utilizzata in fase di svezzamento dal ventilatore in cui gli atti erogati dal respiratore si sincronizzano con l'inspirazione del paziente. Se il paziente non dà inizio ad un atto respiratorio spontaneo, il ventilatore interviene erogando un atto respiratorio. Durante questo processo di adattamento è necessario supportare il paziente psicologicamente perché anche un atto banale come il respiro in questa situazione richiede una grande forza fisica e mentale. È quindi importante non abbandonare mai il paziente rispettando i suoi personali tempi di risposta, se necessario adeguandosi al ritmo circadiano riducendo l'assistenza ventilatoria nelle ore diurne ed aumentandola nelle ore notturne per consentire il riposo ed il recupero muscolare. Quando il paziente dimostra un buon drive

respiratorio e delle condizioni soddisfacenti (in particolare un rapporto accettabile tra PaO₂ e FiO₂) è candidabile alla manovra di estubazione; prima di estubare il paziente può essere indicato effettuare un'accurata aspirazione delle secrezioni bronchiali, considerando se necessario anche l'eventuale ricorso alla fibrobroncoscopia. Deve essere inoltre monitorato il tracciato elettrocardiografico a causa del rischio di sviluppare aritmie derivanti dalla stimolazione effettuata nella manovra di rimozione del tubo endotracheale. Dopo l'estubazione il paziente deve essere sottoposto nelle primissime ore ad un attento monitoraggio respiratorio e dell'equilibrio idroelettrolitico. Una maschera di grandi dimensioni con ossigeno umidificato aumenta l'ossigenazione e facilita la rimozione delle secrezioni respiratorie. È importantissimo rilevare prontamente eventuali segni di insufficienza ventilatoria, quali l'aumento della frequenza respiratoria e la contrazione dei muscoli respiratori accessori. Il paziente deve essere stimolato ad espettorare in caso di abbondanti secrezioni bronchiali; in caso di ristagno o di tosse poco efficace, è necessario effettuare tempestivamente delle broncoaspirazioni (Nursing Research and Practice Development Centre 2016). L'utilizzo della fisioterapia mediante percussioni, mobilizzazione, drenaggio posturale e impiego dello spirometro incentivante è importantissimo sin dai primi momenti dopo l'estubazione. Anche il monitoraggio radiologico deve essere continuato sino a completa stabilizzazione dell'autonomia respiratoria.

3. MATERIALI E METODI

Lo scopo di questo elaborato finale è quello di analizzare nel dettaglio attraverso lo strumento di revisione della letteratura quali sono le evidenze scientifiche più recenti nell'ambito della gestione clinica post arresto di un paziente con ripresa del circolo, confrontando la reale efficacia dell'ipotermia terapeutica indotta rispetto la "novità" della gestione della temperatura target mirata alla neuroprotezione del paziente.

Ho svolto questa trattazione attraverso una sintesi critica di vari articoli pubblicati sull'argomento in questione in modo da offrire una pubblicazione aggiornata sul tema.

Per poter delimitare l'argomento intorno a parole e concetti chiave, ho effettuato una preliminare ricerca (non specifica) della letteratura, consultando libri di testo, pubblicazioni online e articoli trattanti il tema dai diversi punti di vista di vari autori.

Nel primo capitolo si trova la parte più corposa della revisione; è presente una prima parte molto sintetica di definizione e ricerca epidemiologica riguardante l'arresto cardiaco, seguita da un'ampia trattazione sul processo ipotermico indotto.

Attraverso la revisione della letteratura è stato possibile definire un quadro teorico di riferimento sulla descrizione della patologia stessa, l'eziopatogenesi ed in seguito alla definizione del trattamento clinico associato alla spiegazione dei segni e sintomi fisiopatologici correlati e le relative competenze infermieristiche necessarie.

Grazie al quadro teorico ottenuto consultando numerosi articoli scientifici, è stato così possibile identificare gli elementi necessari ad effettuare l'analisi e il confronto con le nuove evidenze scientifiche pubblicate.

La ricerca è stata svolta tramite la revisione della letteratura e per selezionare gli articoli ho formulato i seguenti quesiti di ricerca in forma narrativa.

Il primo gruppo di quesiti ha fornito gli input relativi al precedente capitolo di trattazione teorica ed è il seguente:

- Che cos'è un ACC? che segni e sintomi manifesta? quali sono le dimensioni del problema? Come se ne tratta l'insorgenza?
- Che cosa succede a livello fisiopatologico ad un paziente con ROSC? Che cos'è la sindrome post-arresto cardiaco?
- In che cosa consiste l'ipotermia terapeutica? Come avviene il processo di induzione?
Quali sono gli effetti fisiopatologici e le alterazioni che produce nell'organismo?
- In che cosa consistono gli interventi e le competenze infermieristiche del caso?
- Una volta terminato il trattamento quali sono le priorità nella gestione del paziente?

Successivamente ho formulato un secondo gruppo di quesiti che troveranno risposta nella rielaborazione dei dati e dei risultati più recenti che saranno presentati e discussi nel prossimo capitolo:

- Quale è l'efficacia e il suo impiego attualmente?
- Quale è il metodo migliore di trattare un paziente post arresto alla luce dei risultati più recenti?
- In che cosa consiste la gestione dei valori fisiologici della temperatura? Quali sono gli studi che hanno indirizzato verso questo cambiamento?

Attraverso il metodo PICOM, i quesiti sopracitati si contestualizzano in termini significativi e rilevanti di ricerca scientifica necessari per l'enunciazione della domanda; essi sono definiti nella seguente tabella:

	quesito	risposta	parole chiave (keyword)
P (il paziente, la popolazione o il problema da risolvere)	Come si può descrivere un gruppo di pazienti simile a quello da trattare?	Pazienti con ripresa del circolo post ACC (rosc)	After cardiac arrest / rosc
I (intervento, condizione, evento che agisce sulla popolazione)	Quale intervento principale deve essere preso in considerazione?	Ipotermia terapeutica indotta	therapeutic hypothermia
C (confronto)	Quale sarebbe l'intervento alternativo che si potrebbe applicare?	Gestione mirata della temperatura	Target temperature management
O (outcome)	Cosa si può sperare di ottenere? Su cosa incide realmente questo intervento?	Efficacia clinica nella riduzione del danno cerebrale, maggiore sopravvivenza	
M (metodo di studio)	Che metodo di studio si predilige?	Studi controllati, randomizzati, e revisioni sistematiche	

Tabella 1: formulazione Picom

L'analisi critica relativa alla validità ed appropriatezza degli articoli scientifici reperiti, è avvenuta attraverso gli strumenti reperiti nel materiale fornito dal Centro studi Evidence Based Nursing (EBN) del policlinico S. Orsola e dell'Università di Bologna. La ricerca si è svolta tramite revisione della letteratura mediante la consultazione di motori di ricerca quali Google Scholar, siti di interesse scientifico quali Federazione Nazionale Ordini Professioni infermieristiche (FNOPI), Ministero della salute, Istituto nazionale di statistica (ISTAT) Istituto Superiore di Sanità (ISS), Organizzazione Mondiale Sanità (OMS), Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI), American Heart Association (AHA), International Liaison Committee of Resuscitation (ILCOR), European Resuscitation Council (ERC), New England Journal of Medicine (NEJM), per poi proseguire con la consultazione di banche dati del settore ad accesso gratuito quali Pubmed, UptoDate, Cinahl, Cochrane Library, Medline, EBSCO – CINHAL, NIHR, SBBL. Sono stati analizzati gli articoli trovati dalla ricerca basata sulle seguenti parole chiave:

- Cardiac Arrest;
- Spontaneous ROSC;
- Post Cardiac Arrest Syndrome;
- Therapeutic Hypothermia;
- Target Temperature Management;
- Extubation;
- Weaning;
- Therapeutic Hypothermia AND Post Cardiac Arrest Syndrome;
- Therapeutic Hypothermia AND Cardiac Arrest;
- Therapeutic Hypothermia AND Spontaneous ROSC;
- Therapeutic Hypothermia AND Target Temperature Management;
- Therapeutic Hypothermia AND Nurse;
- Target Temperature Management AND Cardiac Arrest;
- Target Temperature Management AND Nurse;
- Target Temperature Management AND Post Cardiac Arrest Syndrome.

Per perfezionare e restringere la ricerca è stato utilizzato l'operatore booleano "AND" per ottenere come risultati degli articoli che includessero entrambe le parole chiave. Sono stati poi impiegati i seguenti criteri d'inclusione o esclusione di ricerca:

- Data di pubblicazione dell'articolo dal gennaio 2010 a ottobre 2019
- Parole chiave contenute nel titolo e/o nell'abstract
- Lingua degli articoli inglese o italiano
- Popolazione di riferimento pazienti adulti (dai 18 anni in su) ricoverati in rianimazione o in terapia intensiva
- articoli free full text

Solamente due articoli dell'anno 2002 sono stati stati inclusi nella ricerca in quanto citati da molti autori degli articoli presi in considerazione poiché hanno rappresentato per molto tempo l'evidenza clinica alla base del trattamento ipotermico.

La ricerca bibliografica è stata condotta nei mesi di agosto, settembre e ottobre 2019.

Di seguito viene illustrato il processo di selezione degli articoli utilizzati per la ricerca bibliografica:

- Articoli identificati attraverso le parole chiave: n. 382;
- Articoli trovati attraverso altre fonti: n. 19;
- Articoli esclusi dall'analisi del titolo per tematica non pertinente: n. 247;
- Articoli esclusi sulla base dell'analisi di titolo e abstract: n. 83;
- Articoli esclusi dopo l'analisi del testo completo n. 24;
- Articoli in full text utilizzati: n. 47.

4. ANALISI E DISCUSSIONE DEI RISULTATI

Partendo dalla base scientifica delle linee guida attuali è necessario risalire al febbraio del 2002 quando i due famosi trial randomizzati pubblicati sulla prestigiosa rivista scientifica *New England Journal of Medicine* mostrarono che in pazienti privi di coscienza rianimati da un ACC con ritmo defibrillabile, il mantenimento di una temperatura corporea di 32-34°C per 12-24 ore si associava ad una più elevata sopravvivenza e ad una migliore prognosi neurologica sia alla dimissione dall'ospedale che a lungo termine.

Per questa ragione nel 2003 l'International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) aveva raccomandato l'uso di questa procedura nei pazienti in coma rianimati da un ACC dovuto a fibrillazione ventricolare (FV) ed aveva suggerito che tale trattamento potesse portare beneficio anche nei pazienti rianimati da un arresto dovuto ad altri ritmi o da un arresto intraospedaliero.

Sulla base di evidenze sperimentali inoltre, il documento suggeriva che l'ipotermia dovesse essere iniziata il più presto possibile già in contesto extraospedaliero (Bernard S.A. 2002), aspetto ad oggi smentito da Arrich J. (2016). Da allora l'ipotermia terapeutica è stata utilizzata con sempre maggiore frequenza nei pazienti rianimati da arresto cardiaco fino a qualche anno fa, quando è stato presentato un nuovo studio che ha messo in discussione il metodo in questione a favore di un nuovo studio denominato "gestione della temperatura target" (o TTM da Target Temperature Management) che consiste nel rigoroso controllo della temperatura corporea del paziente a seguito dell'arresto cardiaco.

Per questa ricerca sperimentale nel 2013 è stato eseguito un trial randomizzato pubblicato da Niklas Nielsen che ha avuto come obiettivo quello di provare a definire se l'ipotermia terapeutica (indotta con metodo intravascolare o di superficie) con un target terapeutico minore (33°C rispetto 36°C) fosse associata ad una maggiore sopravvivenza nel follow-up, in pazienti comatosi con ROSC post ACC (indipendentemente dal ritmo) da presunta causa cardiaca. In totale

sono stati randomizzati 939 pazienti (473 nel gruppo 33°C vs 466 nel gruppo 36°C) con età ≥ 18 anni, ACC di presunta causa cardiaca, ROSC sostenuto per 20 minuti, punteggio della scala GCS < 8 punti post ripresa del circolo. I criteri di esclusione sono stati la gravidanza in corso, diatesi emorragica nota (diversa dalla coagulopatia indotta farmacologicamente, ad es. warfarin), sanguinamento intracranico acuto sospetto o confermato, ictus, ACC non testimoniato con asistolia come ritmo d'esordio, limitazioni note nella terapia e ordine di non rianimazione, pazienti con patologie già note con sopravvivenza improbabile (ad es. pazienti oncologici).

I criteri di risultato determinati sono stati rispettivamente la mortalità a 180 giorni (risultato primario) e la funzione neurologica valutata attraverso la scala di Rankin modificata (1988) che valuta il livello categorico di prestazione cerebrale (scala CPC vedi allegato I) a circa 180 giorni (risultato secondario). Al termine del follow-up previsto da protocollo non sono state riportate differenze significative tra i due gruppi:

-in termini di mortalità del gruppo mantenuto a 33°C (235 su 473 pazienti) era deceduto il 50% rispetto al 48% dei pazienti del gruppo a 36°C (225 su 466 pazienti) (Hazard ratio con un TC 33°1,06, IC 95% 0,89-1,28; P = 0,51);

-in termini di mortalità e recupero neurologico a 180 giorni del gruppo mantenuto a 33°C è deceduto o aveva una scarsa funzione neurologica rispettivamente il 54% rispetto al 52% del gruppo mantenuto a 36°C secondo l'indice CPC (RR 1,02; IC 95 % da 0,88 a 1,16; P = 0,78). Usando la scala di Rankin modificata, il tasso comparabile era del 52% in entrambi i gruppi (RR 1,01; IC 95% da 0,89 a 1,14; P = 0,87);

-Rispetto l'applicazione della ventilazione meccanica è emersa una durata più breve del supporto respiratorio nel gruppo T36C (0,83 contro 0,76, P=0,06);

-In termini di valutazione degli effetti avversi, erano leggermente più alti nel gruppo T33C (93%) rispetto al T36C (90%) (RR 1,03; IC 95% da 1,00 a 1,08; P = 0,09);

-Nella determinazione dei tassi di ipopotassiemia, i più alti sono stati nel gruppo mantenuto a 33°C (19%) rispetto al gruppo mantenuto a 36°C (13%) P = 0,02);

Rimangono comunque delle controversie in merito alla selezione del paziente, alla durata della terapia oltre che relativamente al possibile effetto che il controllo attivo della temperatura (ottenuto mantenendo la stessa al di sotto di 37.0°C fino a 72h dopo ROSC) possa aver avuto sui buoni risultati ottenuti in termini di sopravvivenza assoluta indipendentemente dal target termico considerato (33° vs 36°C) tuttavia i risultati ottenuti sono già molto significativi.

Questo importantissimo studio è stato condotto in 36 terapie intensive localizzate rispettivamente in 10 nazioni europee ed in Australia nell'arco di 2 anni e mezzo, ed ha preso in esame il doppio dei pazienti rispetto a quelli coinvolti in precedenti studi. Lo studio fu presentato simultaneamente al congresso dell'American Heart Association a Dallas in America e in seguito pubblicato.

Per l'Italia hanno partecipato allo studio gli Ospedali di Pordenone, Genova e Trieste. Il Referente Nazionale è stato il Dr. Tommaso Pellis, Ospedale di Pordenone, che ha Coordinato lo studio insieme al Prof. Paolo Pelosi, Università degli Studi di Genova, molto attivo nella ricerca e nella promozione della TTM, insieme alla Dr.ssa Iole Brunetti, IRCCS San Martino IST Genova e al Dr. Vincenzo Campanile, Ospedale di Trieste.

Lo studio TTM ha fatto emergere la domanda se evitare l'ipertermia sia altrettanto efficace che raffreddare i pazienti con arresto cardiaco. L'induzione dell'ipotermia terapeutica potrebbe essere stata dunque quantomeno utile in passato nel prevenire i noti effetti indesiderati dell'ipertermia in questo gruppo di pazienti ed influenzare in qualche modo l'outcome (Bro-Jeppesen J. 2013).

Tuttavia come abbiamo visto nel primo capitolo questo trattamento innesca anche una serie di effetti e meccanismi che, se non prontamente identificati e tamponati, possono causare un rapido declino delle condizioni del paziente già molto precarie (diuresi fredda, ipotensione, alterazioni elettrolitiche, coagulopatia, alterazioni della clearance dei farmaci, brividi...). Per questo motivo di fronte a una quasi totale congruenza sugli outcomes dei due gruppi di pazienti, ci si sta indirizzando verso il mantenimento dell'isotermia a 36°C con la TTM piuttosto che verso l'ipotermia terapeutica. La TTM è inoltre una terapia economica e non invasiva che offre speranza di beneficio per una condizione

con conseguenze potenzialmente devastanti. Ovviamente a prescindere dalla dissimulazione degli affetti avversi appena citati, nella gestione infermieristica di un paziente candidato alla TTM è prioritario il monitoraggio emodinamico, respiratorio e termico descritto nel primo capitolo.

Un'altra ricerca (Kalra R. 2018) è stata eseguita mediante il database SCOPUS definendo l'ipotermia terapeutica come qualsiasi strategia che miri a raffreddare i sopravvissuti all'arresto post-cardiaco a una temperatura $\leq 34^{\circ}\text{C}$. La normotermia invece è stata definita come una temperatura compresa tra i 36°C e i 37°C .

È stata confrontata la mortalità e gli esiti neurologici nei pazienti classificandoli in 2 gruppi: ipotermia contro normotermia utilizzando metodi meta-analitici standard utilizzando una modellazione di effetti casuali per stimare i rapporti di rischio comparativi (RR) e gli intervalli di confidenza al 95% (EC). Le strategie di ipotermia e normotermia sono state confrontate in 5 studi randomizzati con 1389 pazienti e non si sono osservate differenze nella mortalità (RR, 0,88; IC 95%, 0,73-1,05) o esiti neurologici (RR, 1,26; IC 95%, 0,92-1,72).

Sempre al fine di confrontare i due gruppi in questione (33°C vs 36°C) sono molti gli studi che dimostrano la congruenza relativamente la sopravvivenza finale. Prendiamo ad esempio in considerazione un sotto-studio predefinito dello studio TTM molto più limitato per numero di pazienti inclusi ma comunque molto significativo in questo senso (Koopmans M. 2015): è stato valutato l'indice di flusso microvascolare e la reattività vascolare in due gruppi di pazienti di due terapie intensive olandesi; sono stati inclusi 22 pazienti, 13 pazienti raffreddati a 33°C e 9 pazienti mantenuti a 36°C . La differenza tra i gruppi è rimasta insignificante nel tempo: in questo studio di dimensioni relativamente piccole del campione, il flusso sanguigno microcircolatorio e la reattività vascolare non differivano né cambiavano tra i due gruppi.

Un altro esempio molto concreto effettuato nel 2015 da Lilja G. e dal promotore della ricerca Nielsen N. già sopracitato, ha avuto l'obiettivo di confrontare la funzione cognitiva dei pazienti sopravvissuti trattati con uno dei due metodi. I siti

di studio includevano 652 sopravvissuti all'arresto cardiaco originariamente randomizzati e stratificati per il controllo da sito a temperatura a 33 ° C o 36 ° C nell'ambito della sperimentazione sulla gestione della temperatura target. La sopravvivenza fino a 180 giorni dopo l'arresto è stata del 52% (33 ° C, n = 178/328; 36 ° C, n = 164/324). I sopravvissuti sono stati invitati ad un follow-up faccia a faccia e 287 sopravvissuti all'arresto cardiaco (33 ° C, n = 148/36 ° C, n = 139) sono stati valutati con dei test di valutazione della funzione mentale cognitiva. La metà dei sopravvissuti all'arresto cardiaco presentava deficit cognitivo, per lo più lieve. Anche in questo caso l'esito cognitivo non differiva ($P > 0,30$) tra i 2 gruppi di temperatura (33 ° C / 36 ° C). Un risultato analogo in termini di funzione neurologica e qualità di vita dei sopravvissuti è stato riportato nello studio osservazionale di Cronberg T. (2015) attraverso l'analisi della funzione neurologica finale di 738 pazienti (divisi nei soliti due gruppi di temperatura 33°C vs 36°C) somministrando la scala Mini-Mental State Examination (MMSE): il punteggio medio MMSE è stato di 28 punti per i sopravvissuti di entrambi i gruppi.

Un altro studio osservazionale giapponese (Irisawa T., 2018) condotto tra giugno 2014 e dicembre 2015 in Giappone ha incluso pazienti con arresto cardiaco di età ≥ 18 anni che sono stati trattati con TTM. L'outcome primario era la sopravvivenza di un mese con esiti neurologicamente favorevoli. Per studiare l'effetto della TTM con una variazione di 1° C della temperatura target nell'intervallo 33-36 ° C. L'analisi ha incluso 738 pazienti. La percentuale di pazienti con esito neurologicamente favorevole è stata del 30,4% (7/23), 31,7% (175/552), 28,9% (11/38) e 30,4% (38/125) rispettivamente nei 33 ° C, 34 ° C, 35 ° C e 36 ° C. In questa popolazione, è stata valutata la differenza nei risultati dopo che i pazienti con arresto cardiaco hanno ricevuto il trattamento TTM per ogni grado centigrado dell'intervallo 33-36 ° e hanno dimostrato che non vi è stata alcuna differenza statisticamente significativa nei risultati neurologici rispetto la temperatura target mantenuta.

Come purtroppo solitamente accade, i trattamenti clinici pratici si adeguano con un certo ritardo alle nuove evidenze scientifiche; in Italia i primi commenti critici riguardanti queste nuove evidenze furono espressi sul Giornale Italiano di Cardiologia nel 2014 dagli autori Massimo Massetti, Claudio Sandroni e Alfonso Ielasi e nel 2015 da parte del dott. Tommaso Pellis che ha proseguito gli studi e la ricerca assieme al dottor P. Pelosi già sopraccitato fino ad arrivare ai primi di marzo di quest'anno, dove ha finalmente avuto luogo la prima discussione ufficiale basata sui nuovi outcomes, in un congresso della SIAARTI (Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva) all'Università degli studi di Genova che ha visto coinvolti molti medici e ricercatori italiani delle tecniche rianimatorie. Tuttavia siamo ancora in attesa della pubblicazione ufficiale di questi nuovi dati nazionali espressi in questo importante congresso che dovrebbero indurre tutte le terapie intensive d'Italia ad adottare le nuove linee guida a breve.

5.CONCLUSIONI

L'evoluzione dei dati relativi a questo trattamento ha portato ad un cambiamento del nome e della procedura da *ipotermia terapeutica indotta* a *gestione della temperatura target* o TTM intendendo con essa il rigoroso controllo della temperatura a seguito di arresto cardiaco. Tale cambiamento è avvenuto in seguito alla sperimentazione che ha mostrato l'ipotermia come una componente terapeutica non solamente non più necessaria ma anche potenzialmente dannosa. Il TTM trial ha dimostrato come la procedura più indicata in questo momento sia il controllo della normotermia, mantenendola sotto i 37°C con il principale scopo di evitare l'ipertermia, noto fattore in grado di peggioramento del danno da ischemia riperfusione. L'aver implementato negli anni passati il concetto dell'ipotermia terapeutica è stato comunque un passo fondamentale grazie al quale si è iniziato a porre attenzione alla fase post arresto cardiaco.

L'arresto cardiaco rappresenta da sempre uno degli eventi più critici da trattare ma la standardizzazione e l'uniformità dei protocolli di gestione stanno migliorando sempre di più i risultati finali e le strategie di prevenzione nella popolazione. Uno dei compiti più importanti dell'infermiere deve essere proprio rivolto in questa direzione: come anche richiamato nel profilo professionale del DM 739/93, "l'infermiere partecipa all'identificazione dei bisogni di salute della persona e della collettività"; in questo caso sviluppando la sua natura educativa attraverso dei programmi di formazione, l'infermiere ha il dovere di trasmettere alla popolazione laica e sanitaria, la capacità di riconoscere e trattare correttamente un arresto cardiaco poiché come abbiamo visto, è la gestione precoce dell'evento nei primissimi minuti a risultare determinante sul risultato finale (a prescindere dalla tipologia di trattamento post arresto).

È importante dare significato ai grandi sforzi a cui si sta assistendo nel panorama della ricerca clinica nazionale ed internazionale per raggiungere una qualità delle manovre post-rianimatorie sempre più alta. Alla luce degli studi analizzati sembra ormai giunto il momento di abbandonare la metodica di induzione ipotermica per il cui sviluppo ed attuazione sono state investite notevoli risorse umane ed economiche in favore della gestione ipotermica a 36°C. La cura del paziente post

ACC continua a rappresentare infatti una delle più complesse terapie da attuare e nonostante il trattamento post ROSC rappresenti solo la parte finale di quella “catena della sopravvivenza”, essa è di estrema importanza ed è fondamentale investire ulteriormente con l’obiettivo di migliorare ulteriormente la prognosi dei pazienti con ACC. La corretta gestione di un arresto cardiaco dovrebbe essere un tema di interesse prioritario per ogni professionista sanitario a prescindere dal settore specialistico di appartenenza.

In particolare tutta la classe infermieristica che eroga assistenza in una realtà di terapia intensiva e rianimazione dovrebbe essere inclusa in questo processo di aggiornamento, poiché come viene anche delineato all’interno dell’articolo 10 del codice deontologico (FNOPI 2019), l’Infermiere fonda il proprio operato su conoscenze validate dalla comunità scientifica e aggiorna le competenze attraverso lo studio e la ricerca al fine di garantire la qualità e la sicurezza delle attività. Il trattamento, come ampiamente descritto nell’elaborato, deve essere uno strumento importante nel limitare il danno neurologico. Da tale revisione, emerge altresì che l’infermiere è la persona che più sta a contatto con questo gruppo di pazienti, dalle primarie manovre rianimatorie alla conclusione del trattamento, dove l’infermiere risulta fondamentale per il monitoraggio delle funzioni vitali, il riconoscimento e la gestione di possibili complicanze, la valutazione dello stato neurologico e il sostegno bio-psicosociale dell’assistito e dei suoi familiari prendendosi cura in maniera olistica del paziente.

A livello pratico realizzare questi cambiamenti nei contesti ospedalieri non dovrebbe essere troppo dispendioso poiché non sembra richiedere a livello applicativo particolari competenze avanzate ma necessita semplicemente di una variazione nel monitoraggio termico del paziente, evitando così l’impiego di risorse ed interventi per tamponare tutti gli effetti descritti nel primo capitolo che l’ipotermia terapeutica scatenava fisiologicamente nei pazienti. Ci si aspetta dunque che in poco tempo siano intrapresi dei processi di cambiamento volti a garantire l’uniformità all’interno dei protocolli di trattamento in tutti i centri intensivi secondo le nuove linee guida. Sembra tuttavia che all’interno del gruppo di ricerca relativo a questo studio, possano esserci a breve ulteriori modifiche relative alle procedure di gestione del target termico legata all’acquisizione di nuovi risultati derivanti dalle continue

sperimentazioni cliniche che si stanno svolgendo; tuttavia è doveroso sottolineare che non è ancora stato pubblicato nulla di ufficiale in merito a questi nuovi studi. Concludendo, posso dire che sicuramente la trattazione di un argomento così specifico e poco conosciuto non sia stato del tutto semplice; tuttavia posso ritenermi soddisfatto per la ricerca svolta poiché è stata l'occasione di chiarire un tema di recente discussione ed in continua evoluzione, di cui sicuramente sentiremo parlare in futuro nella comunità scientifica.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "G. Alusio", enclosed in a thin black rectangular border.

6. BIBLIOGRAFIA

Annborn M., Bro-Jeppesen J., Nielsen N., Ullén S. et al., The association of targeted temperature management at 33 and 36 °C with outcome in patients with moderate shock on admission after out-of-hospital cardiac arrest: a post hoc analysis of the Target Temperature Management trial, *Intensive Care Medicine* 2014;

Arrich J., Holzer M., Havel C. et al., Pre-hospital versus intra-hospital initiation of cooling for survival and neuroprotection after out-of-hospital cardiac arrest, *Cochrane Emergency and Critical Care* 2016;

Baker E., Lee G. et al, (2016), The science of reperfusion after cardiac arrest - Implications for emergency nurses, *International Emergency Nursing* 2017;

Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S. E. et al., American Heart Association's 2017 update of heart disease and stroke statistics, *AHA Statistical update* 2018;

Bernard S.A., Gray T.W., Buist M.D., et al., Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia, *New England Journal of Medicine* 2002;

Beseda R., Smith S., Veenstra A., Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest and Return of Spontaneous Circulation: It's Complicated, *Critical Care Nursing Clinics* 2015;

Bro-Jeppesen J., Hassager C., Wanscher M. et al., Post-hypothermia fever is associated with increased mortality after out-of-hospital cardiac arrest, *Resuscitation* 2013;

Callaway C.W., Jasmeet S., Aibiki M., et al., Advance Life Support. 2015 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations, *Circulation* 2015;

Carlbohm D., Irwin M., Laux, C., Alotis N., Targeted temperature management post cardiac arrest 33°C vs 36°, shivering and hyperthermia control, *Critical Care Medicine* 2014;

Chandrasekaran P.N., Dezfulian C., Polderman K.H. et al., What is the right temperature to cool post-cardiac arrest patients?, *Critical Care* 2015;

Cronberg T., Lilja G., Horn J., Kjaergaard J. et al., Neurologic Function and Health-Related Quality of Life in Patients Following Targeted Temperature Management at 33°C vs 36°C After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial, *JAMA Neurology* 2015;

Dankiewicz J., Nielsen N., Linder A. et al., Infectious complications after out-of-hospital cardiac arrest-A comparison between two target temperatures, *Resuscitation* 2017;

Delhaye C., Mahmoudi M., Waksman R., Hypothermia therapy. Neurological and cardiac benefits, *Journal of the American College of Cardiology* 2012

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

Donnino M.W., Andersen L.W., Berg K.M., Reynolds J.C. et al., Temperature Management After Cardiac Arrest: An Advisory Statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation, *Circulation* 2016;

Fukuda T., Targeted temperature management for out-of-hospital cardiac arrest for adults: current concepts and clinical applications, *Journal of Intensive Care Medicine* 2016;

Gasparetto N, Scarpa D, Rossi S, et al., Therapeutic hypothermia in Italian intensive care units after 2010 resuscitation guidelines: still a lot to do. *Resuscitation* 2014;

Girotra S., Chan P.S., Bradley et al., Post-resuscitation care after out-of-hospital and hospital cardiac arrest, *Heart journal* 2015;

Glover G.W., Thomas R.M., Vamvakas G. et al., Intravascular versus surface cooling for targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest - an analysis of the TTM trial data, *Critical Care* 2016;

Granberg B., McGillis E., Solbiati M., Therapeutic induced hypothermia does not improve the prognosis of out-of-hospital cardiac arrest patients, *Internal and Emergency Medicine* 2014;

Iordanova B., Li L., Clark R.S.B., Manole M.D. et al., Alterations in cerebral blood flow after cardiac arrest resuscitation, *Frontiers in Pediatrics* 2017;

Irisawa T., Matsuyama T., Iwami T. et al., The effect of different target temperatures in targeted temperature management on neurologically favorable outcome after out-of-hospital cardiac arrest: A nationwide multicenter observational study in Japan (the JAAM-OHCA registry), *Resuscitation* 2018;

Johnson N.J., Carlbom D.J., Gaieski D.F. et al., Ventilator management and respiratory care after cardiac arrest: oxygenation, ventilation, infection and injury, *Chest Journal* 2018;

Jou C., Shah R., Figueroa A., Patel J.K. et al., The role of inflammatory cytokines in cardiac arrest, *Journal of Intensive Care Medicine* 2018;

Kalra R., Arora G., Patel N. et al., Targeted Temperature Management After Cardiac Arrest: Systematic Review and Meta-analyses, *Anesthesia and Analgesia* 2018;

Ken Zafren et al., Accidental hypothermia in adults, *Emergency Medicine Clinics*, 2019;

Kirkegaard H., Taccone F.S., Skrifvars M. Søreide E. et al., Post-resuscitation assistance after out-of-hospital cardiac arrest: clinical update and focus on targeted temperature management, *Anesthesiology* 2019;

Knonick SL, Kurz MC, Lin S, et al., System of Care and Continuous Quality Improvement. 2015 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care, *Circulation* 2015;

Kim F., Nichol G., Maynard C., et al., Effect of prehospital induction of mild

hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial, *JAMA* 2014;

Koopmans M., Kuiper M.A., Endeman H., Microcirculatory perfusion and vascular reactivity are altered in post cardiac arrest patients, irrespective of target temperature management to 33 °C vs 36 °C, *Resuscitation* 2015;

Lilja G., Nielsen N., Friberg H. et al., Cognitive function in survivors of out-of-hospital cardiac arrest after target temperature management at 33°C versus 36°C, *Circulation* 2015;

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

Massetti M., Sandroni C., Ielasi A., Studi sull'efficacia dell'ipotermia post-arresto cardiaco, *Giornale Italiano di cardiologia* 2014;

Mentzelopoulos S.D., Zakyntinos S.G. et al., Post-cardiac arrest syndrome: pathological processes, support of biomarkers and vasopressors and therapeutic target accidents, *Resuscitation Journal* 2017;

Mongardon N., Bouglé A., Geri G. et al., Pathophysiology and management of the post-cardiac arrest syndrome, *Annales Francaises d'anesthesie et de reanimation* 2013

Nakashima R., Hifumi T., Kawakita K., Management of critical care focused on optimizing brain function after cardiac arrest, *Japanese Circulation Society* 2017;

Nielsen N., Niklas M.D., The Target Temperature for Post Cardiac Arrest Patients Should Be 36°C, *Critical Care Medicine* 2017;

Nielsen N., Sunde K., Hovdenes J., et al., Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia, *Critical Care Medicine* 2011;

Nielsen N., Wetterslev J., Cronberg T., Erlinge D. et al., Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest, *New England Journal of Medicine* 2013;

Nolan J.P., Soar J., Cariou A., Cronberg T. et al., European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine 2015 guidelines for post-resuscitation care, *Intensive Care Medicine* 2015;

Nursing Research and Practice Development Centre, Nursing Strategies for Effective Weaning of the Critically Ill Mechanically Ventilated Patient, *Critical Care Nursing Clinics of North America* 2016;

Pellis T., Ristagno G., Semeraro F., Grieco N. et al., Implementazione del trattamento post-rianimazione da arresto cardiaco nell'adulto - Opinione di un panel di esperti, *Giornale Italiano di cardiologia*, 2015;

Ristagno G., Semeraro G., Pellis et al., The "Italian Registry of Cardiac Arrest – RIAC", a National achievement to portrait the Italian reality and to contribute to the wider European vision by "EuReCa", *Resuscitation* 2014;

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

Salter R., Bailey M., Bellomo R., Eastwood G., Changes in Temperature Management of Cardiac Arrest Patients Following Publication of the Target Temperature Management Trial, *Critical Care Medicine* 2018;

Sandroni C., Cavallaro F., Callaway C.W., et al., Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part 2: patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2013

Schmidt-Schweda S., Ohler A., Post H., Pieske. B et al., Moderate hypothermia for severe cardiogenic shock, *Resuscitation* 2013;

Seupaul RA, Wilbur LG, Evidence-based emergency medicine. Does therapeutic hypothermia benefit survivors of cardiac arrest? *Annals of Emergency Medicine* 2011;

Srivilaithon W., Muengtaweepongsa S., The Outcomes of Targeted Temperature Management After Cardiac Arrest at Emergency Department: A Real-World Experience in a Developing Country, *Therapeutic Hypothermia Temperature Management* 2017;

The Hypothermia After Cardiac Arrest study group, Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest, *New England Journal of Medicine* 2002;

Villa G.F., Minoretti V. et al, Impatto dell'arresto cardiocircolatorio extra-ospedaliero (OHCA) in Lombardia (Italia): analisi dei dati del soccorso sanitario territoriale 118, *AREU* 2013;

Wada T., Coagulofibrinolytic changes in patients with post-cardiac arrest syndrome, *Frontiers in medicine (Losanna)* 2018;

Walker A.C., Johnson N.J., Targeted Temperature Management and Postcardiac arrest Care, *Emergency Medicine Clinics of North America* 2019;

Yan Y., Tang W., Deng Z., et al., Cerebral oxygen metabolism and neuroelectrophysiology in a clinical study of severe brain injury and mild hypothermia, *Journal Clinical Neuroscience* 2010;

7. ALLEGATI

Cerebral Performance Categories Scale CPC Scale

Note: If patient is anesthetized, paralyzed, or intubated, use “as is” clinical condition to calculate scores.

CPC 1. Good cerebral performance: conscious, alert, able to work, might have mild neurologic or psychologic deficit.

CPC 2. Moderate cerebral disability: conscious, sufficient cerebral function for independent activities of daily life. Able to work in sheltered environment.

CPC 3. Severe cerebral disability: conscious, dependent on others for daily support because of impaired brain function. Ranges from ambulatory state to severe dementia or paralysis.

CPC 4. Coma or vegetative state: any degree of coma without the presence of all brain death criteria. Unawareness, even if appears awake (vegetative state) without interaction with environment; may have spontaneous eye opening and sleep/awake cycles. Cerebral unresponsiveness.

CPC 5. Brain death: apnea, areflexia, EEG silence, etc.

Safar P. Resuscitation after Brain Ischemia, in Grenvik A and Safar P Eds: Brain Failure and Resuscitation, Churchill Livingstone, New York, 1981; 155-184.

Allegato I

8. RINGRAZIAMENTI

Ritengo che in questi tre anni velocissimi, questo percorso formativo sia stato veramente intenso; sono state tante le lezioni imparate, positive e negative, tante le soddisfazioni e i momenti di felicità, di gioia, di adrenalina ma anche di difficoltà, sonno e sconforto; tante (anzi tantissime) le ore passate in divisa, nelle corsie dell'ospedale o nel vano di un'ambulanza, tante (anzi tantissime) le persone incontrate e curate, tante le cose apprese nella frenesia di un tempo che poco ti lascia a disposizione. Se c'è tuttavia una consapevolezza che ho appreso in questo lavoro che mi accingo ad abbracciare, è il fatto che non ci sarà mai un momento in cui potrò credermi arrivato: tutto ciò che ho appreso e che apprendereò in futuro non potrà essere mai abbastanza perché ci sarà sempre qualcosa che non saprò e qualcuno che avrà qualcosa da insegnarmi. Questo felice giorno rappresenta semplicemente un ulteriore punto di partenza, uno stimolo ad andare avanti senza mai mollare, con la speranza di contribuire alla svolta che la professione infermieristica, così dura ma bella, si meriterebbe da tanti anni. Ringrazio con grande gioia e gratitudine i miei genitori e la mia famiglia e tutte quelle persone che mi hanno incoraggiato e stimolato a crescere e migliorare, quelle persone che mi hanno fornito un esempio concreto della persona che vorrei essere e quelle che invece mi hanno fatto capire come invece non vorrei mai diventare. Un ringraziamento speciale va a Stefania, grazie perché mi accompagni da sempre con infinito amore e fedeltà nel mio cammino di vita: sicuramente senza di te tutto questo grande casino sarebbe stato ancor più complicato. Infine un grandissimo abbraccio a tutti i miei compagni di corso, agli infermieri incontrati nei periodi di tirocinio (in particolare a quelli del Pronto Soccorso di Chiari e della Medicina di Iseo), ai miei colleghi della Smorfia, ai miei ex compagni del liceo, al gruppo CRI di Iseo che mi ha trasmesso i sani principi del volontariato e a tutto il nucleo dei soccorsi speciali SMTS della Lombardia. Vi abbraccio tutti! Infine una dedica particolare alle mie ex-insegnanti che hanno sempre creduto molto in me e al mio relatore per la pazienza e la grande disponibilità dedicatami nonostante la difficoltà della lontananza geografica; è stato un enorme onore avere la possibilità di averla come referente. Grazie a tutti!

Brescia, 5 novembre 2019

Il vostro neo-Infermiere
Giuseppe