



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

026

05 APR 2013

DECRETO N. DEL

OGGETTO: Approvazione del “*Documento di indirizzo regionale sull'impiego dell'ipotermia terapeutica intra-ospedaliera*” predisposto dalla Commissione Tecnica per il Repertorio Unico Regionale dei Dispositivi Medici (C.T.R.D.M.)

IL SEGRETARIO REGIONALE PER LA SANITA'

VISTA la DGR n. 4534 del 28.12.2007, istitutiva della Commissione Tecnica per il Repertorio Unico Regionale dei dispositivi Medici (C.T.R.D.M.), che attribuisce alla stessa il compito di attivare un programma di valutazione e di vigilanza sull'uso dei dispositivi medici e d'indirizzare gli ospedali all'utilizzo di quelli che presentino, sulla base di prove scientificamente documentate, le migliori garanzie in termini di efficacia ed efficienza;

VISTO che le valutazioni espresse dalla Commissione, ancorché non vincolanti, rappresentano delle raccomandazioni che devono essere tenute in considerazione dalle Aziende ULSS, Ospedaliere e gli IRCCS (Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico) nella definizione dei Repertori locali e nelle procedure d'acquisto e necessitano di motivazione laddove non siano rispettate;

VISTO che il Regolamento per il funzionamento della C.T.R.D.M., adottato con DGR n. 2517 del 4.8.2009, ha recepito il Programma per la Ricerca, l'Innovazione e l'HTA (Health Technology Assessment) che la Regione del Veneto ha fatto proprio con DGR n. 2187 del 8.8.2008;

VISTO l'art. 17, comma 1, lettera c, del decreto-legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111, recante: “*Disposizioni urgenti per la stabilizzazione finanziaria*” che prevede - a decorrere dal 1.1.2013 e in attesa della determinazione dei costi standardizzati sulla base dei livelli essenziali delle prestazioni - la definizione di un tetto di spesa del Fondo Sanitario Nazionale (FSN) per l'acquisto dei dispositivi medici e per l'assistenza protesica a carico del SSN, nonché l'onere in capo alle Regioni di recuperare l'eventuale superamento di tale tetto mediante misure di contenimento della spesa sanitaria regionale o con misure di copertura a carico di altri voci di bilancio;

VISTO l'art. 15 comma 13, lettera f, del decreto- legge 6 luglio 2012 n. 95 convertito, con modificazioni, dalla legge n. 135 del 7 agosto 2012, successivamente ulteriormente modificato dalla legge n. 228 del 24 dicembre 2012, di fissazione nel 4,8% del Fondo Sanitario Nazionale (FSN) del tetto di spesa per l'acquisto dei dispositivi medici e per l'assistenza protesica a carico del SSN per l'anno 2013;

VISTA la DGR n. 2346 del 29.12.2011 che, in ragione delle suesposte motivazioni, subordina l'efficacia delle decisioni assunte dalla Commissione Tecnica per il Repertorio Unico Regionale dei Dispositivi Medici alla valutazione del Segretario Regionale per la Sanità circa la sostenibilità economica delle stesse;

CONSIDERATO che nella seduta della CTRDM del 17 luglio 2012, la Commissione, dopo aver analizzato il documento di prioritizzazione inerente l'analisi delle tecnologie/dispositivi approvato nella seduta del 31 maggio 2012, ha preso in esame l'impiego dell'ipotermia terapeutica nel setting intra-ospedaliero al fine di omogeneizzare e garantire una maggiore appropriatezza d'uso dei comportamenti adottati dalle diverse strutture sanitarie della Regione del Veneto;

CONSIDERATO che l'obiettivo è di fornire , in seguito alla valutazione delle linee guida nazionali, internazionali e delle evidenze scientifiche pubblicate, precise indicazioni regionali sui requisiti tecnologici, strutturali necessari per eseguire la procedura citata con definizione delle indicazioni cliniche, la Commissione elabora il "Documento di indirizzo regionale sull'ipoteremia terapeutica intra-ospedaliera" **Allegato A** al presente decreto che ne costituisce parte integrante e sostanziale;

CONSIDERATO inoltre che la Commissione, nel documento citato, raccomanda l'uso della ipoteremia terapeutica in ambito intra-ospedaliero nei pazienti con arresto cardiaco dopo ripresa della circolazione spontanea (post-ROSC), ha ritenuto necessario contestualmente elaborare anche un protocollo d'impiego di tale procedura all'interno del documento "Protocollo intra-ospedaliero di trattamento con ipoteremia lieve dopo arresto cardiaco" **Allegato A1** al presente decreto che ne costituisce parte integrante e sostanziale;

VISTO il verbale della seduta della CTRDM del 12 dicembre 2012 in cui viene approvato il "Documento di indirizzo regionale sull'ipoteremia terapeutica intra-ospedaliera" con tutti i suoi allegati;

Su conforme proposta del Servizio Farmaceutico che ha attestato l'avvenuta regolare istruttoria della pratica, anche in ordine alla compatibilità con la vigente legislazione;

DECRETA

1. di approvare il documento dal titolo " *Documento di indirizzo regionale sull'impiego dell'ipoteremia terapeutica intra-ospedaliera*" **Allegato A** al presente decreto, da considerarsi parte integrante e sostanziale dello stesso;
2. di approvare il documento dal titolo " *Protocollo intra-ospedaliero di trattamento con ipoteremia lieve dopo arresto cardiaco*" **Allegato A1** al presente decreto che ne costituisce parte integrante e sostanziale;
3. di comunicare il presente provvedimento a tutte le Aziende Sanitarie del Veneto;
4. di disporre la pubblicazione del presente provvedimento nel sito della Regione del Veneto;
5. di disporre la pubblicazione per estratto del presente provvedimento nel Bollettino Ufficiale della Regione del Veneto.

II SEGRETARIO REGIONALE
PER LA SANITA'

F.to Dott. Domenico Mantoan



DOCUMENTO D'INDIRIZZO REGIONALE SULL'IMPIEGO DELL'IPOTERMIA TERAPEUTICA
INTRA-OSPEDALIERA

OBIETTIVO

L'ipotermia terapeutica o ipotermia indotta trova indicazione principalmente nella prevenzione dei danni neurologici che possono comparire dopo arresto cardiaco, ma, oltre al cervello, gli stessi benefici possono riguardare anche altri organi, quali il cuore e il fegato. L'ipotermia consiste in una riduzione intenzionale della temperatura interna del paziente fino al raggiungimento di 32-34°C. Il trattamento si può suddividere in tre fasi distinte: induzione, mantenimento e riscaldamento.

Obiettivo di questo documento è definire e uniformare il comportamento da adottare circa l'uso dell'ipotermia nelle diverse indicazioni studiate in letteratura sulla base delle evidenze cliniche più solide.

DESCRIZIONE DELLA PROCEDURA

Le tre fasi dell'ipotermia, secondo le principali linee guida, sono così descritte:

fase induttiva, in cui si inizia il raffreddamento, deve essere il più veloce possibile al fine di abbassare la temperatura al di sotto dei 35°C e poi di raggiungere la temperatura target (di solito 32-34°C) più rapidamente possibile. Un metodo efficace e sicuro per questa fase è l'infusione di fluidi freddi (4°C – 1.500/3.000 mL di soluzione salina o di Ringer lattato). Questo metodo può combinarsi con altri dispositivi di raffreddamento invasivi o di superficie per aumentare l'indice di raffreddamento.

fase di mantenimento – consiste in uno stretto controllo della temperatura, che non prevede fluttuazioni (incluse in un range massimo 0,2 – 0,5 C°); durante questa fase si focalizza l'attenzione sulla prevenzione di eventi avversi a lungo termine, come polmonite, infezione di ferite, piaghe da decubito.

fase di riscaldamento – deve essere lenta e controllata (0,2 – 0,5°C/h in pazienti che hanno subito arresto cardiaco, anche più lenta per pazienti con lesioni cerebrali traumatiche). In numerosi studi clinici il riscaldamento rapido ha dato esiti negativi o ha aumentato il rischio di eventi avversi (Poldermann, 2008).

METODI DI RAFFREDDAMENTO

I metodi di raffreddamento si possono suddividere in due gruppi: non invasivi (dispositivi di raffreddamento superficiale) e invasivi (dispositivi di raffreddamento interno). Alcuni esempi sono riportati in tabella 1.



Tabella 1 – Esempi di sistemi di raffreddamento

Metodo	Vantaggi/Svantaggi
Raffreddamento superficiale	
Coperte a circolazione d'aria	Poco costose e facili da usare, ma poco efficaci
Letti progettati appositamente	N/A
Impacchi di ghiaccio – Immersione completa in acqua fredda	Semplici ed efficaci, ma con rischio di lesioni cutanee ed ustioni da freddo
Coperte a circolazione di acqua fredda	Riutilizzabili e di basso costo, ma lento e a volte insufficiente
Piastre di idrogel con circuito liquido	Efficaci, ma lieve rischio di lesioni cutanee e ustioni
Sistemi pre-refrigerati	Semplici ed efficaci, ma rischio di lesioni cutanee ed ustioni da freddo
Materassini avvolgenti a circolazione d'acqua	Buon contatto, ma pochi dati clinici e non riutilizzabile
Raffreddamento interno	
Cateteri intravascolari	Rapido e stabile, ma costoso e con rischi procedurali
Infusione di fluidi freddi IV (4°C)	Molto rapido, ma richiede volumi di infusione notevoli e non efficaci da soli
Circolazione extracorporea	Veloce, ma invasiva, rischi procedurali rischio di complicanze da anticoagulazione
Agenti antipiretici	Basso costo, ma poco efficaci nella febbre centrale

Poldermann sottolineava che i dispositivi di raffreddamento non dovrebbero essere giudicati soltanto, o principalmente, per la loro velocità di raffreddamento, ma anche (e forse soprattutto) sulla base della loro



capacità di mantenere la temperatura target entro un range ristretto di valori e sulla capacità di riscaldare il paziente lentamente e in sicurezza (Poldermann, 2006).

Attualmente, non sono pubblicati studi prospettici di confronto diretto tra i dispositivi di raffreddamento (interni vs superficiali) con lo scopo di valutarne l'efficacia di raffreddamento, l'attendibilità di mantenimento e di riscaldamento e la presenza di eventi avversi. Un solo studio prospettico del 2007 (Hoedemaekers, 2007) ha messo a confronto 5 diversi metodi di raffreddamento per indurre e mantenere la normotermia e l'ipotermia in pazienti in terapia intensiva. Sono stati arruolati 50 pazienti suddivisi in 5 gruppi e a ciascun gruppo di 10 pazienti è stato assegnato un trattamento: 1) raffreddamento convenzionale: rapida infusione di 30 ml/Kg di Ringer lattato a 4°C, seguita dal raffreddamento della superficie corporea con ghiaccio o impacchi freddi; 2) sistema di raffreddamento a circolazione d'acqua: due coperte a circolazione d'acqua (T = 4 – 42°C) posizionate in modo da circondare il paziente e una terza posizionata sotto la sua testa; 3) sistema di raffreddamento a circolazione d'aria: singola coperta posizionata sul paziente (totale area superficiale 1,9 m²); 4) sistema di raffreddamento a gel: quattro piastre ricoperte di gel a trasferimento di energia posizionati sulla schiena del paziente, sull'addome e su entrambe le cosce; 5) sistemi di raffreddamento intravascolari: cateteri centrali venosi a singolo lume inseriti nella vena cava inferiore attraverso la via femorale destra o sinistra in cui circola soluzione salina (T = 4–42°C). L'ipotermia è stata indotta in cinque pazienti di ciascun sottogruppo; i rimanenti sono stati tenuti in normotermia. Gli end-point primari erano il tasso di diminuzione iniziale di temperatura, espresso come °C/h, ed il tempo percentuale in cui la temperatura superava il range stabilito (0,2°C al di sopra o al di sotto della temperatura target) durante le prime 24 ore di trattamento. Se la temperatura target non era raggiunta entro le 24 ore, il trattamento si considerava fallito. Gli end-point secondari includevano la diminuzione eccessiva della temperatura (>0,5°C rispetto al target desiderato), l'incidenza di ipotensione (P arteriosa < 60 mm HG) o l'insorgenza di aritmia, lo sviluppo di lesioni cutanee ed il malfunzionamento del dispositivo. La maggior parte dei pazienti trattati con ipotermia avevano subito arresto cardiaco al di fuori della struttura sanitaria; tuttavia, l'ipotermia è stata utilizzata anche nel caso di arresto cardiaco intraospedaliero e di pressione intracranica incontrollabile dopo lesioni cerebrali traumatiche.

I risultati dello studio dimostrano che, nel braccio ipotermia, la velocità di raffreddamento è stata più elevata con i metodi di raffreddamento a circolazione d'acqua, a gel ed intravascolari rispetto ai metodi a circolazione d'aria o convenzionali (p<0.05). Con questi ultimi due metodi, 4 pazienti non hanno raggiunto la temperatura target entro le 24 ore. L'uso di sedativi e analgesici differisce tra i gruppi, ma in maniera non significativa. Dopo il raggiungimento della temperatura target, è stata misurata la percentuale di tempo in cui la temperatura saliva o scendeva di 0,2°C rispetto alla temperatura target: i dispositivi intravascolari sono il metodo più affidabile per mantenere la temperatura del paziente entro il range desiderato rispetto agli altri 4 metodi analizzati (p<0.05). Per quanto riguarda gli eventi avversi, nel braccio ipotermia si è verificato un salto di temperatura corporea maggiore di 0,05°C al di sotto della temperatura target in un paziente con il raffreddamento tradizionale, in 3 pazienti con il raffreddamento a circolazione d'acqua e in 3 pazienti con il raffreddamento a gel. Nei pazienti arruolati si sono verificate condizioni di ipotensione e aritmia, senza differenze significative tra i diversi gruppi; non si è mai verificato il malfunzionamento del dispositivo e non sono state riportate lesioni cutanee o eventi avversi correlati al catetere, quali trombosi o infezioni. Non è stato documentato nessun evento avverso correlato ad uno specifico metodo di raffreddamento.

LINEE-GUIDA DI TRATTAMENTO

In Italia non esistono linee-guida sull'uso dell'ipotermia. A livello internazionale sono disponibili linee-guida relative all'impiego dell'ipotermia; di seguito si riportano le più recenti.

European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005 (Section 4. Adult advanced life support): l'ipotermia terapeutica sopprime molte reazioni chimiche associate alla riperfusione e risulta utile in pazienti non coscienti con ripresa del circolo spontaneo (ROSC) dopo arresto cardiaco avuto fuori dall'ospedale; per



iniziare il raffreddamento possono essere utilizzati metodi interni e/o esterni; il raffreddamento con sistemi intravascolari consente un più preciso controllo della temperatura rispetto ai metodi esterni, ma non è noto se questo possa migliorarne gli esiti. I pazienti dovrebbero essere raffreddati ad una temperatura di 32-34 °C e il raffreddamento dovrebbe essere iniziato il prima possibile e continuato per almeno 12-24 h. Si sottolinea, però, la necessità di ulteriori studi per determinare la temperatura target ottimale, la velocità di raffreddamento, la durata dell'ipotermia e la velocità di riscaldamento.

L'aggiornamento di queste linee-guida nel 2010 ha apportato alcune modifiche: viene allargato l'utilizzo dell'ipotermia per pazienti in coma sopravvissuti ad un arresto cardiaco con ritmo defibrillabile e non, sebbene sia riconosciuto il basso livello di evidenza dell'uso dell'ipotermia per pazienti con ritmo non defibrillabile; viene ribadito che nei sopravvissuti ad arresto cardiaco in stato di coma molti dei fattori predittivi di outcome sfavorevole sono inaffidabili, soprattutto se i pazienti sono stati trattati con ipotermia terapeutica.

Australian Resuscitation Council (ARC) and New Zeland Resuscitation Council (NZRC) Guideline 2010 – Therapeutic Hypothermia after Cardiac Arrest: l'ipotermia indotta per i pazienti con ROSC dopo arresto cardiaco (classe A – Livello I)¹ può dare beneficio anche in pazienti con ritmo non defibrillabile (classe B – Livello III-2)¹. Inoltre, gli Autori sottolineano che l'infusione rapida di fluidi ghiacciati o l'utilizzo di sacchetti per il ghiaccio sono metodi fattibili, semplici e sicuri per l'iniziale abbassamento della temperatura, mentre sono richieste strategie di raffreddamento addizionali per mantenere l'ipotermia quando l'induzione avviene con fluidi intravenosi.

American Heart Association (AHA, 2010) – (Part 8: Advanced Life Support; Part 9: Post Cardiac Arrest Care): queste linee-guida indagano il possibile miglioramento di morbilità e la mortalità mediante ipotermia terapeutica vs cure standard migliori in pazienti con ROSC dopo arresto cardiaco (avvenuto fuori o dentro l'ospedale). Gli studi clinici analizzati indicano che: i pazienti sottoposti a ipotermia sono pazienti in stato comatoso, i metodi usati per il raffreddamento sono i più svariati, la combinazione tra l'ipotermia terapeutica ed intervento percutaneo coronarico è sicura ed efficace per i pazienti che hanno subito infarto acuto del miocardio.

Sulla base della letteratura disponibile, si raccomanda l'induzione dell'ipotermia a 32-34 °C per 12-24 ore in pazienti comatosi con ROSC dopo arresto cardiaco. Si evidenzia che l'infusione rapida di fluidi freddi per via intravenosa o l'uso di borse del ghiaccio sono metodi fattibili, sicuri e semplici per l'abbassamento iniziale della temperatura corporea, ma che per il mantenimento dell'ipotermia sono necessari metodi di raffreddamento addizionali. Infine si evince che sono disponibili evidenze limitate a supporto dell'intervento percutaneo durante l'ipotermia terapeutica come metodo sicuro ed efficace per ottenere esiti migliori. Rimangono alcune lacune circa la temperatura ottimale da raggiungere, il metodo migliore di inizio, il mantenimento dell'ipotermia e la durata del riscaldamento, il confronto clinico ed economico tra i diversi metodi di raffreddamento, la necessità di ulteriori studi clinici controllati. Infine si sottolinea la mancanza di uno specifico approccio per prevedere gli esiti di questi pazienti post infartuati trattati con ipotermia terapeutica.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE – marzo 2011): sulla base delle evidenze di sicurezza ed efficacia valutate, si conclude che l'ipotermia terapeutica dopo arresto cardiaco è una procedura

¹ [Classe A = raccomandato; classe B = accettabile; livello I = evidenze ottenute da revisioni sistematiche di RCT; livello II = evidenze ottenute da almeno un RCT opportunamente disegnato; livello III-1 = evidenze ottenute da uno studio pseudo-randomizzato controllato ben disegnato; livello III-2 = evidenze ottenute da uno studio comparativo con controllo simultaneo e assegnazione non randomizzata (studio di coorte), studi caso-controllo, o serie di casi con gruppi di controllo; livello III-3 = evidenze ottenute da studi comparativi con controlli storici, studi a 2 o più singoli bracci, o serie di casi senza un gruppo di controllo parallelo; livello IV = evidenze ottenute da serie di casi.]



adeguata; si sottolinea che la maggior parte delle evidenze riguarda pazienti con fibrillazione ventricolare e perdita di coscienza continua, che le evidenze cliniche in altre tipologie di pazienti sono limitate, che questa procedura è efficace su alcuni pazienti, ma che gli esiti rimangono tuttavia variabili e imprevedibili.

In sintesi, le raccomandazioni concordano nel supportare l'uso dell'ipotermia nei pazienti comatosi che abbiano subito arresto cardiaco. Tuttavia, l'applicazione e l'aderenza alle linee-guida è piuttosto scarsa da parte dei clinici e dei professionisti (Abella, 2005; Boyce, 2012). Le ragioni per cui l'ipotermia nel post arresto cardiaco non è ancora largamente adottata sono complesse: uno dei fattori potrebbe essere imputabile alla mancanza di un protocollo universalmente accettato e di un metodo ben stabilito per indurre e mantenere l'ipotermia (Merchant, 2006).

POTENZIALI INDICAZIONI E RACCOMANDAZIONI

Di seguito si elencano le potenziali indicazioni d'uso dell'ipotermia e gli studi a supporto della procedura per ciascuna patologia, come riportato nelle review di Polderman del 2004 e del 2008.

Le considerazioni effettuabili ad oggi sulla base della letteratura e di seguito riportate restano di fatto aggiornabili sulla base di nuove evidenze.

Arresto cardiaco e rianimazione cardiopolmonare

Possono trovare beneficio dall'ipotermia i pazienti che rimangono in coma dopo aver subito un arresto cardiaco, come dimostrano i risultati di 2 studi multicentrici del 2002. Il primo (Bernard et. al) ha arruolato 77 pazienti in cui il trattamento è stato avviato subito durante il trasporto in ambulanza; i risultati sono stati favorevoli nel 49% dei casi nel gruppo trattato vs il 26% nel gruppo di controllo. Nel secondo grande studio europeo (The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group, NEJM 2002) sono stati arruolati 273 pazienti; nel 55% dei casi nel gruppo trattato ci sono stati benefici neurologici vs il 39% del gruppo di controllo.

L'arresto cardiaco (CA) è la più frequente causa di morte nella maggior parte dei paesi occidentali. La mortalità varia dal 65 al 95% per gli arresti cardiaci extraospedalieri e dal 40 al 50% per gli arresti cardiaci intraospedalieri testimoniati al di fuori delle terapie intensive (ICU). Tuttavia anche nella categoria dei sopravvissuti molti pazienti riporteranno una qualche forma di danno neurologico e solo il 10-20% sarà dimesso vivo, senza deficit neurologici significativi. Il razionale dell'uso dell'ipotermia terapeutica in questi pazienti, quindi, è che il danno cerebrale nella rianimazione cardiopolmonare è conseguenza in larga parte dei processi dannosi che si sviluppano durante la riperfusione. Fino a poco tempo fa l'utilizzo dell'ipotermia terapeutica era riservata a pazienti rianimati dopo arresto cardiaco conseguenza di ritmi defibrillabili (fibrillazione ventricolare (VF) o tachicardia ventricolare (VT) senza polso), ma studi preliminari hanno provato effetti positivi anche in pazienti che presentavano come ritmo di esordio dell'arresto asistolia oppure attività elettrica senza polso.

Attualmente si raccomanda l'uso dell'ipotermia post CA sulla base delle evidenze che lo supportano che sono di livello I in caso di fibrillazione o tachicardia ventricolare senza polso e di livello III in caso di asistolia (Polderman, 2003; Bernard, 2003).

Trauma cranico (TBI)

Il trauma cranico è la causa principale di morte e di disabilità nel mondo. La terapia standard del trauma cranico ha tra gli obiettivi primari il mantenimento di una adeguata pressione di perfusione cerebrale, obiettivo raggiungibile principalmente controllando i valori di pressione intracranica e di pressione arteriosa. Da un punto di vista fisiopatologico il danno cerebrale secondario è il risultato di una complessa cascata di processi cellulari e subcellulari innescati dal danno primario in grado di alterare le funzione neuronale fino alla apoptosi. Tali eventi si innescano immediatamente dopo il trauma e si protraggono per giorni influenzando, in base alla loro gravità, l'outcome finale. A tal riguardo sulla base di evidenze scientifiche e modelli animali l'ipotermia terapeutica moderata (32-35 °C) è stata riconosciuta come terapia



neuroprotettiva essendo in grado di interferire in più passaggi della cascata di eventi che determinano il danno secondario. L'efficacia dell'ipotermia moderata nel controllo dell'ipertensione endocranica è un dato ampiamente dimostrato e validato clinicamente come evidenza di I livello.

Nonostante i dimostrati effetti neuroprotettivi dell'ipotermia su modelli animali, i risultati ottenuti da trials clinici riguardanti l'applicazione dell'ipotermia terapeutica moderata nel trauma cranico severo non sono unanimi nella valutazione dell'efficacia dell'ipotermia nel miglioramento dell'outcome neurologico. Dall'analisi dei dati i bias degli studi che maggiormente influenzano i risultati vanno dalla disomogeneità dei protocolli adottati soprattutto per quanto riguarda la tempistica e le modalità del raffreddamento, del suo mantenimento e del riscaldamento, fasi non sempre in linea con il timing dei processi fisiopatologici che stanno alla base del danno secondario. Non meno importante risulta inoltre la capacità di gestione clinica dell'ipotermia in termini di prevenzione o controllo dei noti effetti collaterali che possono inficiare i risultati.

I dati derivanti dall'analisi di 18 studi (1993-2007) (Polderman, Lancet Neurol 2008) controllati, non sempre randomizzati, riguardanti l'uso dell'ipotermia moderata in pazienti con ipertensione endocranica refrattaria alle terapie convenzionali e per i quali la valutazione dell'outcome è stata possibile in 2096 casi, hanno dimostrato: la riduzione della pressione intracranica (PIC) in tutti i pazienti durante il raffreddamento; un trend positivo dell'outcome neurologico nei gruppi trattati con l'ipotermia (4 studi); un miglioramento significativo dell'outcome neurologico nei gruppi trattati con l'ipotermia (13 studi).

Inoltre in 5 metanalisi (2000-2007) di trials clinici sull'uso dell'ipotermia moderata nel trauma cranico con o senza ipertensione endocranica si evidenzia: trend positivo dell'outcome neurologico nei gruppi trattati con l'ipotermia (come ridotto rischio di outcome sfavorevole e di morte); risultati statisticamente significativi in 2 reviews una della quali condotta nel 2007 dalla BTF (BRAIN TRAUMA FOUNDATION) che prendeva in considerazione solo pazienti con ipertensione endocranica; miglior outcome se ipotermia > 48 ore e riscaldamento lento (2 analisi).

Le maggiori critiche sono relative a: eterogeneità dei gruppi (con e senza ipertensione endocranica); protocolli diversi.

Ai dati favorevoli dei trials suddetti si contrappone un importante studio multicentrico, RCT, ben disegnato condotto nel 2001 da Clifton (NABIS H1) che confronta l'outcome di pazienti affetti da TBI severo trattati con ipotermia moderata per 48 ore. I risultati ottenuti dimostrano: nessun effetto favorevole sull'outcome nel gruppo ipotermia; riduzione della PIC nel gruppo ipotermia; benefici solo in un sottogruppo di pazienti raffreddati prima dell'ospedalizzazione e non riscaldati.

Analisi successive dello studio hanno evidenziato alcuni bias che possono averne influenzato i risultati, come il ritardato inizio del raffreddamento e il lungo intervallo per il raggiungimento della temperatura target (> 8 h) e i frequenti episodi di ipotensione prolungata e bradicardia (3 volte più frequenti nel gruppo ipotermia vs gruppo controllo).

Il NABIS H2, RCT di fase 2, multicentrico, disegnato in risposta alle critiche mosse al NABIS H1, prevedeva l'utilizzo dell'ipotermia nelle primissime fasi dopo il trauma cranico per una durata di 48 ore indipendentemente dalle variazioni della PIC e la valutazione dell'outcome a 6 mesi. Lo studio, interrotto per futility, non ha dimostrato nessuna differenza in termini di mortalità e disabilità nei due gruppi.

In sintesi, l'efficacia dell'ipotermia moderata nella terapia dell'ipertensione endocranica è riconosciuta (evidenza classe I) nel trattamento dell'ipertensione endocranica nel trauma cranico severo. Data la complessità clinica dei pazienti affetti da trauma cranico è auspicabile che l'applicazione dell'ipotermia terapeutica avvenga in pazienti ricoverati in Neuroranimazione secondo protocolli clinici definiti che ne delineino la corretta tempistica di applicazione, le fasi principali e le misure preventive o correttive di eventuali effetti collaterali.

Per quanto riguarda i possibili benefici in termini di neuroprotezione i dati degli studi clinici disponibili non sono unanimi nel definire l'efficacia dell'ipotermia terapeutica nel trauma cranico severo in relazione all'outcome a lunga distanza. Sono pertanto necessari ulteriori trials clinici randomizzati, controllati,



multicentrici per determinare l'efficacia dell'ipotermia terapeutica in relazione all'outcome oltre che per definire protocolli terapeutici standardizzati.

Attualmente ci sono due trials in corso: 1) POLAR: RCT, multicentrico, esamina gli effetti dell'induzione precoce dell'ipotermia nei pz con TBI severo (< 3 ore) per almeno 72 ore; 2) EUROTHERM 3235: RCT, multicentrico, 1800 pz, ipotermia entro 72 ore dal trauma (allungato a 10 giorni), durata minima 48 ore, applicata se PIC > 20 mmHg.

Stroke

Vari studi di animali indicano i benefici causati dall'utilizzo dell'ipotermia nel trattamento dello stroke. In questo caso la finestra temporale in cui applicarla sembrerebbe molto più ristretta rispetto al danno post-anossico e al TBI. Attualmente gli studi clinici disponibili sono stati condotti su piccole popolazioni di pazienti sebbene ce ne siano altri di maggiore portata in corso. Gli aspetti evidenziati da tali studi (livello III) sono l'effetto sulla riduzione della pressione intracranica (PIC), confermando i risultati degli studi sul TBI e, riguardo il rischio di sanguinamento, la possibilità di utilizzarla anche in pazienti sottoposti a trombolisi.

Studi su animali e alcuni studi clinici suggeriscono che l'ipotermia può limitare i disturbi neurologici da ictus ischemico, ma non ci sono sufficienti evidenze che ne raccomandano l'uso fuori dal contesto dello studio clinico. L'ipotermia è usata per ridurre la pressione intracranica nei pazienti con infarto grave dell'arteria medio cerebrale e con edema cerebrale e può migliorarne le conseguenze.

Attualmente, date le scarse evidenze, non è raccomandato l'uso dell'ipotermia in pazienti che hanno subito un ictus.

Studi su bambini e neonati

Otto piccoli studi (Poldermann, 2008) di fattibilità (187 pazienti in totale) hanno dimostrato che l'ipotermia è un trattamento efficace per l'asfissia perinatale; da questo sono stati avviati numerosi RCT, tre dei quali sono stati pubblicati. In questi tre studi sono stati arruolati neonati con segnali neurologici anormali, o desaturazione post natale, o acidosi, o bradicardia (da 65 a 218 bambini); la quota di risultati favorevoli è sempre più elevata nei gruppi sottoposti al trattamento rispetto ai gruppi di controllo. Shankaran et al hanno dimostrato con un RCT che l'ipotermia total body riduce il rischio di morte o disabilità in neonati con encefalopatia ipossico-ischemica-moderata-severa. I risultati degli studi finora pubblicati sembrano essere favorevoli all'uso dell'ipotermia nell'asfissia perinatale, ma non sono ancora in grado di definire una raccomandazione.

Ipotermia intra-operatoria

L'ipotermia intra-operatoria trova utilizzo in cardiocirurgia, neurochirurgia e chirurgia vascolare. Sebbene l'ipotermia intra-operatoria sia utilizzata di routine in cardiocirurgia e in chirurgia vascolare maggiore, in neurochirurgia non esistono evidenze provenienti da RCT, ma solo alcuni risultati promettenti da studi su animali e studi clinici iniziali. Lo scopo del suo utilizzo è di solito quello di incrementare il tempo disponibile per determinate procedure chirurgiche proteggendo il cuore, l'encefalo e il midollo spinale. La differenza principale con le altre applicazioni è che l'ipotermia non viene indotta dopo ma prima e durante l'insulto ischemico. Attualmente, l'uso di routine dell'ipotermia viene realizzato attraverso materassini ad acqua, scambiatori di calore collegati alla macchina cuore-polmome della circolazione extra-corporea e con raffreddamento topico del cervello e del cuore con mezzi fisici (cervello) o con liquidi freddi intra-coronarici (cuore).

Infarto del miocardio

Due RCT, per un totale di circa 500 pazienti con infarto del miocardio acuto, hanno mostrato lievi benefici per un sottogruppo di pazienti con un'occlusione del ramo discendente della arteria coronarica sinistra;



questa osservazione ha portato ad un nuovo RCT di 225 pazienti con questa patologia, successivamente interrotto a causa di difficoltà di finanziamento. Non esistono evidenze riguardanti l'ipotermia e la riduzione della dimensione dell'infarto, pertanto non è raccomandata per questa indicazione.

Ipotermia in setting pre-ospedaliero

Studi sperimentali hanno enfatizzato l'importanza di iniziare il raffreddamento il prima possibile dopo il ritorno della circolazione spontanea (ROSC) o durante la rianimazione cardiopolmonare (CPR). Si ipotizza quindi che l'induzione dell'ipotermia da parte dei paramedici prima dell'arrivo in ospedale possa migliorarne gli esiti. Nonostante i suoi potenziali benefici, l'uso dell'ipotermia in setting pre-ospedaliero rimane problematico, soprattutto perché aggiunge ulteriori compiti ai soccorritori che possono potenzialmente ritardare il trasporto; inoltre c'è spesso una mancanza di apparecchiature affidabili ed efficaci e non ci sono specifiche linee-guida per la procedura (Taccone, 2011). Sono stati trovati 3 RCT, di cui uno a favore uno contro e il terzo che non ha rilevato differenze significative tra i due gruppi di trattamento; infine uno studio di fattibilità ha provato la sicurezza e la fattibilità del metodo ma non è riuscito a stabilirne l'efficacia.

Non ci sono ancora evidenze definitive che stabiliscono il ruolo del raffreddamento pre-ospedaliero nel migliorare gli esiti, quindi esso non è raccomandato.

Altre potenziali applicazioni

L'ipotermia è stata usata per trattare encefalopatie e ipertensione intracranica in varie situazioni cliniche. Tre serie di casi (n=36 pazienti) hanno mostrato che l'ipotermia può controllare la pressione intracranica durante il trapianto ortotopico di fegato in pazienti con insufficienza epatica con encefalopatia epatica e può anche servire da ponte per il trapianto. Altre serie di casi hanno mostrato successi nell'utilizzo dell'ipotermia per sindrome da stress respiratorio, crisi tonico-cloniche, ischemia spinale dopo chirurgia aortica e encefalomielite acute diffuse. Inoltre esiste uno studio multicentrico, attualmente interrotto, in cui si cercava di stabilire se l'ipotermia moderata potesse essere usata per prevenire la nefropatia da radiocontrasto nei pazienti con insufficienza renale pre-esistente, che si sottopongono ad angiografia diagnostica, angioplastica o procedure di stent.

Infine ulteriori applicazioni potrebbero essere: arresto cardiaco di origine non cardiaca; ischemia spinale tardiva dopo chirurgia aortica; encefalomieliti acute disseminate; miglioramento dell'ossigenazione in pazienti con ARDS (sindrome da insufficienza respiratoria); riduzione della dimensione dell'infarto miocardico dopo PTCA (angioplastica percutanea coronarica).

Queste sopra elencate sono tutte ipotesi di indicazioni, che devono ancora essere verificate e definite.

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO E PROTOCOLLI D'IMPIEGO

L'uso dell'ipotermia sembra rappresentare una componente terapeutica nella prevenzione e trattamento dei disturbi neurologici dopo arresto cardiaco, sebbene siano necessari studi che stabiliscano la corretta intensità e durata dell'intero processo di ipotermia, ovvero che identifichino un protocollo del raffreddamento ottimale, anche alla luce del successivo procedimento di riscaldamento.

Sono disponibili solo alcuni esempi di protocolli di singole realtà locali per l'utilizzo dell'ipotermia dopo arresto cardiaco; a livello regionale, soltanto la Regione Piemonte ha elaborato un "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) dell'arresto cardiaco recuperato", allo scopo di fornire un supporto scientifico ed operativo al progetto di miglioramento della gestione dell'arresto cardiaco mediante l'applicazione dell'ipotermia terapeutica dal territorio all'ospedale di destinazione. Il Percorso individua due fasi: 1) fase pre - ospedaliera, in cui l'equipe del 118 avvia il trattamento con ipotermia terapeutica già sul territorio, lo mantiene durante il trasporto in ambulanza e la centrale operativa allerta l'ospedale di riferimento dell'arrivo del paziente; 2) fase intra - ospedaliera in cui all'arrivo del paziente in Pronto Soccorso il medico d'urgenza attiva tutte le competenze specialistiche previste (anestesista rianimatore, cardiologo, radiologo); successivamente, l'anestesista si fa carico della gestione del paziente dal suo arrivo all'eventuale ricovero in Terapia Intensiva (fase ICU) (Protocollo di trattamento con Ipotermia Terapeutica, 2010).

Sulla base delle esperienze locali, la Regione del Veneto propone una procedura da seguire intra-ospedaliero che prevede 3 fasi: induzione, mantenimento e riscaldamento, riportata in **Allegato A1**.



CONCLUSIONI

L'ipotermia terapeutica, sulla base delle evidenze disponibili e delle linee-guida internazionali, si dimostra una tecnica utile, sicura ed efficace nei pazienti che hanno subito arresto cardiaco per migliorare gli esiti neurologici conseguenti. Non esistono evidenze sufficienti per definirne l'uso in altre potenziali indicazioni o in ambulanza/ambiente pre-ospedaliero: sono necessari ulteriori studi per stabilire se questa tecnica può essere vantaggiosa e sicura. Inoltre, per quanto riguarda i metodi di raffreddamento esiste solo uno studio che li mette a confronto: su una casistica molto piccola, i risultati non permettono di stabilire se sia necessario prediligere una tecnica di raffreddamento rispetto ad un'altra. In generale, si è definito che i metodi di raffreddamento esterni o l'infusione di fluidi freddi sono utili per l'induzione dell'ipotermia, mentre per proseguire con il mantenimento si sono rivelati efficaci i metodi di raffreddamento interni (infusioni di fluidi freddi, catetere intravascolare).

Infine, si propone un protocollo regionale nell'uso dell'ipotermia in pazienti con arresto cardiaco dopo ripresa della circolazione spontanea (post ROSC).

RACCOMANDAZIONE:

- L'ipotermia terapeutica ha numerose potenziali indicazioni di utilizzo: sulla base delle evidenze ad oggi pubblicate, è raccomandata in ambito intra-ospedaliero soltanto in pazienti con arresto cardiaco dopo ripresa della circolazione spontanea (post-ROSC).
- Preso atto delle limitate evidenze scientifiche in termini di numero, dimensione degli studi, della scarsità di esiti positivi relativi all'efficacia, si ritiene attualmente di non raccomandare l'uso dell'ipotermia in altre patologie, quali ictus, febbre da danno neurologico o asfissia perinatale.
- Nell'ambito dell'indicazione raccomandata, la Regione del Veneto ha elaborato un protocollo intra-ospedaliero nell'uso dell'ipotermia lieve in pazienti con arresto cardiaco post-ROSC, esclusivamente se ricoverati in Unità Operative con letti di Terapia Intensiva (**Allegato A1**)
- Le evidenze cliniche non permettono di stabilire se è possibile prediligere una tecnica di raffreddamento rispetto ad un'altra: i metodi di raffreddamento di superficie e l'infusione di fluidi freddi tramite catetere intravascolare sono entrambi validi, sebbene il secondo sia aggravato dai rischi dell'invasività.

BIBLIOGRAFIA

Bernard SA, Buist M, et al. Induced hypothermia in critical care medicine: A review. *Crit Care Med* 2003; 31: 2041-2051

Bernard SA, Smith k, et al. Induction of Therapeutic Hypothermia by Paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest. *Circulation*, 2010; 122: 737-742

Bernard SA, Smith K, et al. Induction of prehospital therapeutic hypothermia after resuscitation from nonventricular fibrillation cardiac arrest. *Crit Care Med*, 2012; 40: 747-753

Kamarainen A, Virkkunen I, et al. Prehospital therapeutic hypothermia for comatose survivors of cardiac arrest : arandomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009; 53: 900-907

Polderman KH, Sterz F, et al. Induced hypothermia improves neurological outcome in asystolic patients with out of hospital cardiac arrest. *Circulation*, 2003; 108:IV-581 (Abstract 2646)

Poldermann et al. Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence. *Intensive Care Med*, 2004; 30:556-575

Polderman et al. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment *Lancet* 2008; 371: 1955-69

Taccone FS, Donadello K, et al. When, where and how to initiate hypothermia after adult cardiac arrest. *Minerva Anesthesiol* 2011; 77: 927-33

The hypothermia after cardiac arrest study group. *N Eng J Med*, 2002; Vol. 346, n° 8

Uray T, Malzer R, et al. Out-of-hospital surface cooling to induce mild hypothermia in human cardiac arrest : A feasibility trial. *Resuscitation*, 2008; 77: 331-338



Shankaran S, et al. Whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy: animal observations as a basis for a randomized, controlled pilot study in term infants. *Pediatrics*, 2002; 110:377-385



ALLEGATO A1

PROTOCOLLO INTRA-OSPEDALIERO DI TRATTAMENTO CON IPOTERMIA LIEVE DOPO ARRESTO CARDIACO

SETTING DI UTILIZZO

La procedura deve essere eseguita solo ed esclusivamente in Unità operative con letti di Terapia Intensiva.

CRITERI DI INCLUSIONE

1. Paziente dopo arresto cardiocircolatorio (ACC) con encefalopatia post-anossica, Glasgow coma scale (GCS) < 9 a 15 minuti dal recupero di circolazione spontanea (ROSC).
2. Ritmo di presentazione dell'ACC: fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare senza polso. In caso di asistolia o pulseless electrical activity valutare caso per caso in base al tempo di inizio del basic o advanced life support (BLS/ALS) e di ROSC.
3. Intervallo tra perdita di coscienza ed inizio manovre di BLS/ALS inferiore a 15 min.
4. ROSC < 60 min. dall'inizio manovre di BLS/ALS.
5. Età tra 18 e 75 anni (valutare caso per caso se età minore).
6. Il trattamento può essere eseguito in pazienti sottoposti a trombolisi o angioplastica coronarica percutanea (PTCA).

CRITERI DI ESCLUSIONE

1. Grave instabilità emodinamica (pressione arteriosa sistolica -PAS- < 90 mmHg o pressione arteriosa media -PAM- < 60 mmHg) per più di 30 min da ROSC nonostante terapia con vasopressori/inotropi.
2. Stato di coma non anossico (farmaci, tossici, trauma cranico, ischemia o emorragia cerebrale).
3. Tempo trascorso da ROSC > 4 h.
4. Coagulopatia o emorragia in atto (non terapia con anticoagulanti o antiaggreganti).
5. Ipossiemia ($SpO_2 < 85\%$).
6. Chirurgia maggiore negli ultimi 14 gg.
7. Gravidanza.
8. Patologia terminale.

PREPARAZIONE AL TRATTAMENTO

1. TAC cerebrale; in pazienti scoagulati eseguire anche ecografia addome.
2. Catetere venoso periferico di grosso calibro (16 G) per infusione bolo freddo (valutare eventualmente accesso in vena femorale).
3. Catetere venoso centrale.
4. Catetere arterioso
5. Catetere vescicale.
6. Sondino naso gastrico
7. Sonda esofagea per monitoraggio temperatura.

INDUZIONE IPOTERMIA

→ TARGET: 32-34°C da raggiungere entro 4 h da ROSC

1. Iniziare il raffreddamento il prima possibile: l'outcome neurologico migliora significativamente nei pazienti in cui la temperatura target viene raggiunta entro 1 h da ROSC.
2. Sedazione con benzodiazepine (es. midazolam – 50 mg/50 ml - bolo 0.05-0.1 mg/Kg poi infusione continua a 0.03 – 0.2 mg/Kg/h).
3. Miorioluzione (es. rocuronio: 0.6 mg/kg poi infusione continua 0.3-0.6 mg/kg/h).



4. Infusione di 30 ml/Kg di soluzione fisiologica a 4°C in 30 min in vena periferica o femorale (possibile effetto cardioplegico se infuso in vena centrale). Nel paziente con edema polmonare evitare il bolo oppure somministrare furosemide per mantenere bilancio idrico.
5. Proseguire il raffreddamento fino a temperatura target.
6. Se il paziente necessita di PTCA proseguire il raffreddamento con impacchi ghiacciati sulla testa e sul torace durante la procedura in sala di emodinamica.
7. Controllare glicemia e potassiemia ogni 2 ore (possibile iperglicemia ed ipopotassiemia).

MANTENIMENTO IPOTERMIA

→ per 24 h dal raggiungimento della temperatura target

1. Proseguire sedazione e miorisoluzione.
2. Mantenere la temperatura target con la tecnologia in dotazione.
3. Monitoraggio della temperatura corporea mediante sonda esofagea collegata al sistema di raffreddamento.
4. Mantenere PAM > 70 mm Hg (utilizzando se necessario amine) e < 100 mm Hg (eventualmente nitroglicerina).
5. Infusione di amiodarone in caso di aritmie atriali (bolo seguito da infusione continua).
6. Infusione di nutrizione enterale dal sondino naso-gastrico a 10 ml/h per prevenire la traslocazione batterica.
7. Mantenere normoglicemia (glicemia > 100 < 140 mg/dl) con infusione continua di insulina.

RISCALDAMENTO

1. Passivo. Se riscaldamento inferiore a 0.2 °C / h o maggiore a 0.5 °C / h iniziare riscaldamento attivo.
2. Attivo, controllato con materassino, aumentando di 0.2 – 0.5° C/h la temperatura corporea, regolando la velocità di riscaldamento in base all'emodinamica del paziente (un riscaldamento troppo rapido può determinare vasodilatazione con conseguente instabilità emodinamica e danno neurologico).
3. Mantenere sedazione e miorisoluzione fino a normotermia (36° – 36.5 °C).
4. Evitare aumenti di temperatura corporea > 37°C (trattare eventualmente con tachipirina 1 g ev).
5. Controllare glicemia e potassiemia ogni 2 ore (possibile ipoglicemia ed iperpotassiemia).

SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO

Sospendere la procedura in caso di grave instabilità emodinamica, presenza di aritmie emodinamicamente significative, shock settico, ARDS o nuovo ACC e procedere a riscaldamento secondo protocollo (0.2-0.5°C/h).

EFFETTI COLLATERALI E COMPLICANZE

1. Depressione della contrattilità cardiaca con riduzione del CO del 6 – 7% per ogni grado centigrado di riduzione della temperatura corporea ed effetto inotropo negativo con bradicardia durante la fase ipotermica.
2. Ipotassiemia ed iperglicemia durante la fase di raffreddamento.
3. Iperpotassiemia ed ipoglicemia durante le prime 4 ore di riscaldamento.
4. Diatesi emorragica.
5. Broncopolmonite e sepsi.