

# LA TECNICA DELL'IPOTERMIA NEL TRAUMA CRANICO

**KARIN IEMI\***  
**SILVANO COZZI\*\***

\* Medico Neurorianimazione  
I.R.C.C.S.  
Ospedale San Raffaele  
Milano.

\*\* Medico Responsabile  
Neurorianimazione I.R.C.C.S.  
Ospedale San Raffaele  
Milano.

e.mail: karinucci@yahoo.it

Foto fornite dagli autori.

L'ipotermia indotta viene definita come un abbassamento della temperatura corporea centrale a scopo terapeutico

ed è stata applicata in sala operatoria sin dal 1950 quando Bigelow la introdusse in chirurgia cardiaca per la protezione cerebrale. Pochi anni più tardi cominciò ad essere applicata sporadicamente anche in altri settori della medicina, tra cui nei pazienti con danno neurologico.

Tuttavia è solo a partire dagli anni '90 che si è richiamata l'attenzione sull'importanza clinica dell'ipotermia nei pazienti con trauma cranico.

Per convenzione si definiscono 3 gradi diversi di ipotermia indotta: media (33°C-35°C), moderata (32°C-33°C), profonda (<32°C); tali valori sono riferiti alla temperatura centrale (vescicale, rettale o esofagea) ri-

spetto alla quale la temperatura cerebrale è maggiore di 0,5-0,7°C.

Inizialmente vennero sviluppati dei modelli sperimentali che hanno fornito risultati chiari a favore dell'ipotermia moderata nel prevenire e/o limitare il danno neuronale, lo sviluppo dell'edema cerebrale e il recupero della "zona di penombra".

A questo punto, riconosciuti a livello sperimentale gli effetti protettivi sull'encefalo dell'ipotermia indotta è stato necessario definirne i criteri di applicazione, vale a dire delineare la categoria di pazienti che ne poteva beneficiare, i tempi di trattamento e la profondità del raffreddamento da raggiungere.

## Azione dell'ipotermia a livello cerebrale

Il principale meccanismo d'azione dell'ipotermia è il rallentamento del metabolismo cerebrale, ridotto del 6%-7% per ogni grado di raffreddamento raggiunto, con la conseguente diminuzione del consumo di ossigeno e di glucosio.

Poiché il metabolismo cerebrale dell'ossigeno è il principale determinante del flusso cerebrale, da quanto detto si deduce che l'ipotermia determina un miglioramento relativo del trasporto di ossigeno; questo dato ha un'importante

implicazione clinica nella riperfusione della cosiddetta "zona di penombra", che è quella parte di cervello che, dopo un grave insulto, pur ipoperfusa, può ancora essere recuperata, a differenza dell'area ischemica centrale che rimane irreversibilmente danneggiata (danno primario).

Inoltre accanto al diminuito metabolismo cellulare si ha una riduzione del volume ematico intracranico attraverso la vasocostrizione cerebrale, fattori che insieme determinano un abbassamento della PIC, osservazione che si riscontra comunemente nella pratica clinica.

A questo proposito è stata recentemente sottolineata l'importanza di associare ad una moderata ipocapnia, in grado di controllare la PIC attraverso la vasocostrizione cerebrale, l'ipotermia che, grazie appunto alla riduzione del metabolismo cerebrale, limita il rischio d'ischemia che potrebbe derivare dalla sola applicazione dell'ipocapnia terapeutica.

Un altro effetto evidente dell'ipotermia, emerso dall'analisi di una tecnica denominata microdialisi cerebrale, è la sua capacità di ridurre il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori, di lattato, di glutammato e di radicali liberi.

Inoltre si è visto che tale tecnica è in grado di modificare il setting ionico intracellulare, di inibire gli enzimi coinvolti nell'apoptosi e la risposta infiammatoria locale, e di limitare l'edema cerebrale e la permeabilità vasale.



## Quali pazienti raffreddare?

Gli studi condotti fin'ora evidenziano un netto miglioramento dell'outcome nei pazienti con trauma cranico grave (GCS  $\leq$  8) sottoposti ad ipotermia indotta.

In particolare sembra che i pazienti con GCS tra 5-7 e ipertensione endocranica rispondano in modo particolarmente favorevole all'ipotermia moderata (33°C), in termini di outcome, grazie a un più efficace controllo della PIC rispetto a quanto si ottiene con la sola sedazione profonda da barbiturici.

## Quando raffreddare?

Dopo i risultati dello studio di Clifton, che non evidenziò alcun vantaggio derivante dall'ipotermia nell'outcome dei pazienti con trauma cranico grave, venne posta l'attenzione sul fatto che la durata dell'ipotermia e la precocità nella sua applicazione fossero due fattori fondamentali perché questa possa essere efficace.

Infatti lo studio sopra citato presenta dei limiti strutturali verosimilmente responsabili del risultato discordante con quanto dimostrato in altri trials: innanzitutto il target di temperatura veniva raggiunto non prima di 8 ore dal trauma; in secondo luogo i pazienti erano mantenuti ipotermici non oltre 48 ore e successivamente riscaldati indipendentemente dai loro valori di PIC.

Emerse unque che quanto più precocemente si instaura l'ipotermia tanto migliore è la sua efficacia, riducendo alle prime 6 ore dal trauma il tempo utile per raggiungere il target di temperatura desiderato.

È opportuno sottolineare il fatto che la precocità del raffreddamento non giusti-

fica un mantenimento dello stesso di breve durata.

Come vedremo più avanti, sia i pazienti con anossia dopo arresto cardiocircolatorio sia i pazienti con trauma cranico beneficiano di un trattamento precoce con ipotermia indotta, ma i due gruppi si differenziano in modo sostanziale sulla gestione del raffreddamento nelle ore successive.

## Per quanto tempo raffreddare?

Riguardo alla durata del raffreddamento fino ad ora solo lo studio di Jang ha confrontato, nei pazienti con trauma cranico grave, ipertensione endocranica e contusioni cerebrali, il trattamento con ipotermia media in due periodi distinti: a breve termine (2 $\pm$ 0,6 giorni) e a lungo termine (5 $\pm$ 1,3 giorni).

Il confronto ha dimostrato un GOS (Glasgow Outcome Scale) favorevole ben nel 43,5% dei casi trattati più a lungo rispetto al solo 29% di GOS favorevole nei casi trattati a breve termine, con un'incidenza di complicanze sovrapponibile tra i due gruppi.

Anche dalla review di McIntrie è emerso che negli studi (3 su 12) in cui i pazienti sono stati mantenuti ipotermici a lungo (8-14 giorni) questi presentano un outcome migliore rispetto ai pazienti normotermici, cosa che non si evidenzia invece negli studi (9 su 12) in cui l'ipotermia è stata applicata per sole 24-48 ore.

Da quanto detto si deduce che nel paziente con trauma cranico l'ipotermia ha una validità anche oltre le prime 24 ore dal trauma, a condizione che in questo lasso di tempo il controllo della PIC sia mantenuto in modo adeguato con altri presidi. Infatti il raffreddamento a livello encefalico agisce sui fenomeni di i-

# dicono di noi...



**DICONO DI NOI...**  
Sede: Varese  
Centro Congressi  
VILLA PONTI

**Sabato 29 settembre 2007**

### Comitato organizzatore:

**A. Giupponi e F. Lanza** (118 Bergamo),  
**P. Marzollo e G. Tosi** (118 Brescia),  
**M. Volontè e V. Spezzaferro** (118 Como),  
**F. Albertario e G. Crivellaro** (118 Cremona), **G. Villa e M. Selva** (118 Lecco), **G. Beretta e G. Belloni** (118 Lodi),  
**C. Calamari ed A. Lana** (118 Mantova), **G. Sesana e G. Marconi** (118 Milano), **G.P. Rossi, G. Brambilla ed A. Sforza** (118 Brianza),  
**M. Raimondi e C. Montanari** (118 Pavia), **P. Della Torre e M. Viganò** (118 Sondrio), **C. Mare e G. Santopolo** (118 Varese)

### Comitato Scientifico:

**C. Tridico, G. Fontana, L. Repossi** (Direzione Generale Sanità-Regione Lombardia),  
**G. Iapichino** (ACEU 1), **A. Pesenti** (ACEU 2), **M. Landriscina** (ACEU 3),  
**M. Raimondi** (ACEU 4), **D. Valoti** (ACEU 5), **A. Indelicato** (ACEU 6)

### Segreteria Scientifica:

**D. Franchi** (118 Varese)  
dario.franchi@118varese.it

### Segreteria Organizzativa:

**Nadia Tansini** - Emersit - Centro "A.Volta" - Como -  
Tel. 031.579812  
nadia.tansini@centrovolta.it  
**Enrica Castiglioni** (segreteria 118 Varese)  
Tel. 0332.278622  
enrica.castiglioni@ospedale.varese.it



### MATTINA Ore 08.35 - 13.15

**Moderatori: Dr. Toni Capuozzo (vicedirettore TG5)**

- Ore 08.35-08.45 Registrazione
- Ore 08.45-08.55 Benvenuto
- Ore 09.00-09.20 Saluto delle Autorità
- Ore 09.25-09.35 Presentazione del Convegno
- Ore 09.40-09.50 Magistrato
- Ore 09.55-10.05 Comando Provinciale CC
- Ore 10.10-10.20 Comando Provinciale Polstrada
- Ore 10.25-10.45 Coffee break
- Ore 10.50-11.00 Cittadino soccorso dal 118 per incidente stradale
- Ore 11.05-11.15 Familiare vittima della strada
- Ore 11.20-11.30 Pilota d'elisoccorso
- Ore 11.35-11.45 Tecnico aeronautico d'elisoccorso
- Ore 11.50-12.00 Comando Provinciale VVdF
- Ore 12.05-12.15 Il servizio di continuità assistenziale
- Ore 12.20-12.30 Il Pronto soccorso
- Ore 12.50-13.05 Discussione
- Ore 13.15-14.00 Lunch

### POMERIGGIO Ore 14.00 - 18.00

- |                        |  |
|------------------------|--|
| <b>Ore 14.00-14.50</b> | • Soccorritore Volontario Croce Rossa Italiana |
| • Soccorritore CNSAS   | • Soccorritore Croce Bianca Brescia            |
| • Soccorritore ANPAS   | • Soccorritore Croce Bianca Milano             |

### Ore 15.00-15.40

La rete cardiovascolare lombarda per la gestione dell'infarto STEMI. La trasmissione dell'elettrocardiogramma, la rete di comunicazione UTIC. Il 118 e la trombolisi preospedaliera.

**Ore 15.45-16.15** L'autoinfermieristica ed i protocolli d'intervento

**Ore 16.15-16.45** Coffee break

**Ore 16.45-17.10** Il Posto Medico Avanzato e le sue dotazioni tecnologiche

**Ore 17.10-17.30** Il nuovo cartellino di Triage

**Ore 17.30-18.00** Discussione



schemia/riperfusion responsabili della comparsa, in un secondo tempo, dell'edema cerebrale, che è presente purtroppo nel 90% dei pazienti con trauma cranico. Al contrario, questo fenomeno non coinvolge sistematicamente i pazienti ansiosi dopo arresto cardiaco, e ciò spiega come in quest'ultima categoria di pazienti l'ipotermia abbia necessità di tempi di applicazione e di mantenimento assolutamente diversi.

## Qual è la temperatura da raggiungere?

Sebbene studi sperimentali abbiano dimostrato che il cervello può essere portato a profondi livelli di ipotermia (< 20°C), sull'uomo si è evidenziato che valori così bassi di temperatura cerebrale causano una distruzione delle giunzioni sinaptiche. Attualmente è dimostrato che 33°C-35°C sono i valori di temperatura per cui si ha un miglioramento significativo dell'outcome e una riduzione significativa di mortalità e morbidità.

Se ci spinge a valori inferiori a 32°C si ha un aumento dell'incidenza di complicanze in particolare di quelle infettive, pertanto si ritiene che un range tra 32°C-35°C sia quello con un bilancio rischi/benefici accettabile.

## Come raffreddare?

Considerati gli effetti collaterali di cui può essere responsabile l'induzione dell'ipotermia generalizzata, nel corso degli anni si è puntata l'attenzione sullo sviluppo di dispositivi che permettano un raffreddamento locale del circolo cerebrale così da poter mantenere una normotermia sistemica.

Ad oggi l'applicazione di elmetti raffreddanti è stata valutata esclusivamente in pazienti con ictus ischemico o chirurgia di aneurismi cerebrali e richiede ulteriori validazioni. Nel trauma cranico al momento l'ipotermia inducibile con sicurezza è esclusivamente sistemica e si ottiene con diverse metodiche:

- l'infusione di 30-40 ml/kg di cristalloidi a 4°C che permette un abbassamento della temperatura centrale di 2°C ogni 30 minuti; tale metodo si è dimostrato essere ancora il più efficace e il più rapido per raffreddare i pazienti;
- le coperte ad aria, ad acqua o a liquidi refrigeranti sono i dispositivi più diffusi ma che richiedono un lasso di tempo significativo prima di raggiungere il target di temperatura desiderato (4-8 h circa);
- i cateteri intravascolari raffreddanti inseriti per via femorale o centrale

fino alla vena cava;

- il lavaggio gastrico o quello vescicale con 300-500 ml di liquidi freddi ogni 10' molto impegnativo nella sua gestione;
- la circolazione extracorporea (CEC) molto precisa ma utilizzabile solo con la collaborazione di altri servizi.

## Come successivamente riscaldare?

Quando le condizioni cliniche lo consentono, il successivo riscaldamento deve essere lento e spesso necessita di curizzazione per controllare il brivido che, aumentando la produzione di CO<sub>2</sub>, diventa responsabile dell'aumento della PIC. È stato consigliato un test per valutare la compliance cerebrale prima di decidere se iniziare il riscaldamento: attraverso una riduzione della ventilazione artificiale si determina un aumento dell'PaCO<sub>2</sub> di 5 mmHg e si

valuta se tale manovra è ben tollerata dal paziente in termini di valori di PIC.

Se non si verificano innalzamenti patologici della pressione intracranica questa manovra sembra in grado di predire il comportamento della PIC nella successiva fase di riscaldamento.

In ogni caso un aumento della PIC durante il riscaldamento dimostra che il paziente è ancora in una fase di scompenso della normale omeostasi cerebrale, alterata dal trauma iniziale, e che tale disequilibrio coinvolge meccanismi fisiopatologici persistenti anche oltre una settimana dal trauma iniziale. Questa considerazione è congrua con i risultati degli studi che vedono una maggior incidenza di ipertensione endocranica nei pazienti riscaldati precocemente rispetto a quelli riscaldati più tardivamente.

Dunque è consigliabile effettuare un riscaldamento lento e progressivo, monitorando la PIC come indice

dell'adeguatezza della manovra effettuata, senza superare indicativamente 0,5°C-1°C di riscaldamento al giorno. Non bisogna dimenticare che in questa fase è importante lo stretto monitoraggio emodinamico poiché il riscaldamento sistemico è associato a una vasodilatazione periferica con riduzione della PAM (Pressione Arteriosa Media) e quindi della CPP (Pressione di Perfusione Cerebrale); a questo si aggiunge che la vasodilatazione cerebrale determina un aumento del volume ematico con possibile nuovo innalzamento dei valori di PIC.

## Possibili effetti collaterali

### Cardiovascolari

Riduzione della Frequenza Cardiaca (FC) e aumento delle resistenze vascolari, senza variazioni dello Stroke Volume e della PAM; con questa metodica le aritmie maligne sono rare ma pos-

## Sistema refrigerante ad acqua



## STRATEGIE

sono presentarsi se associate a ipokaliemia.

### Respiratori

Riduzione del metabolismo del 25%-30% con conseguente ipocapnia e obbligatorietà di correzione dei parametri di ventilazione artificiale.

### Renali

Riduzione del riassorbimento a livello dell'ansa di Henle che associato al passaggio intracellulare del potassio (K<sup>+</sup>) comporta la comparsa di ipokaliemia relativa; spesso induzione di poliuria e spostamento dei liquidi nel terzo spazio con rischio di ipovolemia, aumento dell'Hct e della viscosità ematica.

### Emostasi

Allungamento del PT e del PTT, piastrinopenia e possibile alterata funzionalità piastrinica.

### Infezioni

Leucopenia; aumento dell'incidenza di polmonite che è più rara per periodi brevi di ipotermia (24-48 ore) rispetto a periodi prolungati; nell'adulto questa complicanza è però raramente associata ad eventi avversi, mentre i bambini con trauma cranico e ipotermia indotta hanno maggior suscettibilità a sviluppare shock settico.

### Metabolismo

Iperglicemia per ridotta produzione di insulina. Aumentata affinità dell'O<sub>2</sub> per l'Hb (shift della curva di dissociazione a sinistra) e conseguente acidosi metabolica relativa.

### Controindicazione assoluta

Presenza di Crioglobulinemia.

### Conclusioni

L'ipotermia terapeutica non è ancora parte inte-

grante del trattamento primario nel paziente con trauma cranico grave fondamentalmente per la mancanza di studi clinici sufficientemente significativi a dimostrarne l'efficacia a questo livello.

Tuttavia il suo utilizzo come terapia di secondo livello fa parte della comune pratica clinica nelle neurorianimazioni dove è ampiamente applicata nei limiti consentiti dai pochi effetti collaterali. Infatti i trials che hanno dimostrato il miglioramento dell'outcome quando l'ipotermia è introdotta nella seconda fase di gestione dell'ipertensione endocranica refrattaria ne incentivano l'utilizzo con un minimo margine di tolleranza verso le complicanze che può comportare.  $\Delta$

### Bibliografia

- Bernard SA, Buist M: Induced hypothermia in critical care medicine: a review. *Crit care med* 2003;31 (7): 2041-51.
- Rossi S, Roncati Zanier E, Mauri I, Colombo A, Stocchetti N: Brain temperature, body core temperature and intracranial pressure in acute cerebral damage. *J Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:448-54.
- McIntyre LA, Fergusson DA, Hébert PC et al. Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults. *JAMA* 2003;289: 2992-9.
- Polderman KH, Tjong Tjin Joe R, Peerdeman SM, Vandertop WP, Girbes AR: Effects of therapeutic hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe head injury. *Intensive Care Med* 2002; 28:1563-73.
- Jiang JY, Xu W, Li WP. Effect of long-term mild hypothermia or short-term mild hypothermia on outcome of patients with severe traumatic brain injury. *JCBFM (NPG)* 2006; 26:771-76.
- Adelson PD, Ragheb J, Muizelaar JP et al. Phase II clinical trial of moderate hypothermia after severe traumatic brain injury in children. *Neurosurgery* 2005; 56:740-54.

Uteriori riferimenti bibliografici sono disponibili presso la redazione.

# MAF

MARIANI ALFREDO & FIGLIO



RINA  
LA 4000 2001  
Certified Socio  
Accountability System



Mariani Alfredo & Figlio s.n.c.

Via Galileo Galilei, 9/a - 51100 Pistoia - Italy

Tel. 0573-935.009 Fax 0573-935.007

NEW SITE: [www.mafveicolispeciali.com](http://www.mafveicolispeciali.com)



Emergenza  
per i più  
piccoli

SOFFER PLUS