



Gruppo di Studio
di Neurologia Neonatale

Società Italiana
di Neonatologia



Raccomandazioni per l'assistenza al neonato con encefalopatia ipossico-ischemica
possibile candidato al trattamento ipotermico

RACCOMANDAZIONI PER L'ASSISTENZA AL NEONATO CON ENCEFALOPATIA IPOSSICO-ISCHEMICA POSSIBILE CANDIDATO AL TRATTAMENTO IPOTERMICO

A cura di:

Gina Ancora, Giulia Pomero, Fabrizio Ferrari

Con la collaborazione di:

Antonietta Auriemma
Chiara Bottura
Roberto Bellù
Elisabetta Chiodin
Cesare Roberto Cogliati
Valeria Fasolato
Enrica Fornaro
Monica Fumagalli
Sara Grandi
Chiara Locatelli

Rita Luciano
Licia Lugli
Concetta Pallante
Giuseppe Paterlini
Luca Pierantoni
Onofrio Sergio Saia
Alessandro Scoppa
Silvia Soffritti
Francesco Torcetta
Stefano Visentin

Coordinatore editoriale: Giuseppe Agosta
Redazione: Lucrezia Monterisi

Editore
Biomedica s.r.l., Via L. Temolo 4, 20126 Milano
Tel. 02/45498282 - Fax 02/45498199
e-mail: editoria@biomedica.net
Sito Internet: <http://www.biomedica.net>

Stampa: Grafica Briantea, Usmate (MI)

Edizione maggio 2009

Vietata la riproduzione integrale o parziale anche in fotocopia
Copyright Biomedica - SIN



R ACCOMANDAZIONI PER L'ASSISTENZA AL NEONATO CON ENCEFALOPATIA IPOSSICO-ISCHEMICA POSSIBILE CANDIDATO AL TRATTAMENTO IPOTERMICO

A cura di:

Gina Ancora, Giulia Pomero, Fabrizio Ferrari

Con la collaborazione di:

Antonietta Auriemma
Chiara Bottura
Roberto Bellù
Elisabetta Chiodin
Cesare Roberto Cogliati
Valeria Fasolato
Enrica Fornaro
Monica Fumagalli
Sara Grandi
Chiara Locatelli

Rita Luciano
Licia Lugli
Concetta Pallante
Giuseppe Paterlini
Luca Pierantoni
Onofrio Sergio Saia
Alessandro Scoppa
Silvia Soffritti
Francesco Torcetta
Stefano Visentin

PREFAZIONE

I risultati incoraggianti di svariati trials internazionali sul raffreddamento cerebrale in neonati affetti da encefalopatia ipossico-ischemica (EII) (Gluckman et al 2005, Shankaran et al 2005, Wyatt et al 2007) nonché i risultati preliminari di altri trials multicentrici (TOBY trial, ICE-trial, NeonEuro network) in corso di pubblicazione hanno indotto il Gruppo di Studio di Neurologia Neonatale e follow-up della SIN a creare una task force sulla ipotermia cerebrale. Questa task force, col patrocinio della SIN e del Gruppo di Studio di Neurologia Neonatale intende creare una rete italiana dei centri che attuano (o attueranno nel prossimo futuro) la ipotermia cerebrale. La rete italiana consentirà il censimento e l'aggiornamento in tempo reale dei centri, così come l'aggiornamento continuo del personale circa la nuova metodica. Auspico personalmente che la rete italiana possa occuparsi anche di ricerca: la grande mole dei dati potenzialmente disponibili e la possibilità di usufruire della raccolta dati del registro sulla EII del Vermont Oxford Network offrono l'opportunità per raccogliere ed analizzare dati originali, relativi alla nostra realtà italiana. Un primo workshop nazionale organizzato dal Gruppo di Studio di Neurologia Neonatale a Bologna nel Novembre 2008 ha permesso il confronto tra centri interessati. L'attività della task force è proseguita con riunioni successive nella sede di Bologna; il primo obiettivo da perseguire è stato l'elaborazione di raccomandazioni per l'assistenza al neonato con EII candidato al trattamento ipotermico, raccomandazioni da diffondere tra i neonatologi italiani. In questo volume sono disponibili le raccomandazioni frutto del lavoro della apposita task force, i cui componenti sono ricordati nella pagina precedente. Il lavoro di gruppo si è basato sul confronto delle esperienze, sulla rilettura critica della bibliografia esistente e sull'analisi di alcune linee guida locali (linee guida della TIN di Cuneo e della TIN dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, protocollo locale del St Michael's Hospital di Bristol redatte da Marianne Thorensen nel 2008).

Gina Ancora e Giulia Pomerio hanno il merito di avere coordinato e redatto questo lavoro con passione, intelligenza, accuratezza e tempismo eccezionali.

Grazie al nostro presidente, prof. Claudio Fabris, e al Direttivo della SIN per avere sostenuto questa iniziativa fin dal suo nascere e a Biomedica per avere pubblicato a tempi stretti l'elaborato. Grazie a tutti i colleghi del Gruppo di Studio di Neurologia Neonatale e follow-up per aver contribuito con la loro esperienza ed entusiasmo a queste raccomandazioni.

Fabrizio Ferrari

Segretario del Gruppo di Studio di Neurologia Neonatale e follow-up

METODOLOGIA

Il presente documento è stato redatto da una Task Force sull'ipotermia cerebrale composta da professionisti italiani con esperienza in ambito di tale trattamento. Il coinvolgimento dei professionisti è avvenuto attraverso 3 fasi:

- 1) Produzione di un questionario da parte del gruppo di studio di neurologia neonatale inviato da Biomedica ai Direttori dei punti nascita italiani per individuare i Centri in cui fosse già in atto il trattamento mediante ipotermia cerebrale.
- 2) Ampliamento della lista dei Centri con esperienza in ambito di trattamento ipotermico in occasione del **'Workshop Nazionale sul trattamento ipotermico nel neonato con encefalopatia ipossico-ischemica'** (Bologna, Novembre 2008).
- 3) Creazione di una mailing list di operatori a cui rivolgere l'invito a partecipare alla stesura di raccomandazioni italiane sul trattamento ipotermico nel neonato con encefalopatia ipossico-ischemica (EII).

Lo scopo di questo documento è fornire, secondo quanto riportato dal Programma Nazionale per le Linee Guida, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e dall'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali (ASSR) (http://www.pnlq.it/cms/files/Manuale_PNLG_0.pdf):

- informazioni utili ad indirizzare le decisioni degli operatori, clinici e non, verso una maggiore efficacia ed appropriatezza, oltre che verso una maggiore efficienza nell'uso delle risorse;
- rendere le informazioni facilmente accessibili.

La stesura delle presenti raccomandazioni risponde anche alle raccomandazioni ed ai suggerimenti del gruppo ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) il quale, in una recente pubblicazione, conclude che l'evidenza scientifica attualmente disponibile è più che sufficiente per incoraggiare con forza l'implementazione del trattamento ipotermico nella pratica clinica delle Terapie Intensive Neonatali e che la produzione nazionale di raccomandazioni/linee guida pratiche faciliterebbe la trasmissione di questa strategia terapeutica di nota efficacia (*Resuscitation 2008;78:7-12*).

Il documento è stato elaborato mediante un processo di revisione della letteratura e delle opinioni di esperti, a seguito di 5 riunioni: 2 allargate a tutta la Task Force e 3 ristrette ai curatori delle raccomandazioni. Nelle prime due riunioni sono stati considerati la letteratura scientifica e l'esperienza dei professionisti partecipanti. Nelle successive 3 riunioni la

letteratura scientifica è stata revisionata e sono stati attribuiti i livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni secondo la classificazione SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): A guideline developers' handbook. SIGN Publication, N. 50, May 2004, Appendice 3*). Nel SIGN i livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni vengono classificati con valore decrescente da 1 a 4 e da A a D, rispettivamente. In assenza di dati specifici della letteratura la classificazione SIGN attribuisce un livello 4 e una raccomandazione D al parere di esperti.

La letteratura scientifica è stata reperita consultando il Data Base PubMed usando sia i seguenti termini MeSH che le seguenti parole chiave: Hypothermia, Induced[MeSH] AND newborn, Hypoxia-Ischemia, Brain[MeSH] AND newborn, selective head cooling, amplitude integrated electroencephalography, Electroencephalography[Mesh] AND newborn, Midazolam, Anticonvulsivants[Mesh], Hypothermia, Induced[MeSH] AND newborn AND cardiovascular, Hypoxia-Ischemia, Brain[MeSH] AND newborn AND hypoglycemia, Hypothermia, Induced[MeSH] AND seizures, "Cerebral Palsy"[Mesh] AND ("Anoxia"[Mesh] OR "Hypoxia, Brain"[Mesh]),. È stata inoltre effettuata la ricerca di metanalisi di RCT sul Database Cochrane inserendo come criteri di ricerca i termini hypothermia AND newborn, asphyxia.

Le indicazioni aggiornate, con i relativi livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni, contenute in questo documento hanno lo scopo di favorire l'implementazione del trattamento ipotermico nel neonato con encefalopatia ipossico-ischemica di grado moderato-severo. Sono rivolte a tutti i punti nascita con l'obiettivo di aiutare ad identificare i neonati da inviare (Centri di I e II livello) o da sottoporre (Centri di III livello) a raffreddamento cerebrale.

Le TIN italiane dal 2009 possono aderire liberamente al Neonatal Encephalopathy Registry (NER:), nell'ambito del Vermont Oxford Network: l'inserimento in questo registro di dati raccolti da pazienti trattati secondo raccomandazioni comuni potrà aiutare a valutare l'impatto, organizzativo e di risultato, delle raccomandazioni stesse.

E' prevista una revisione di questo lavoro in attesa della pubblicazione dei risultati di almeno 3 importanti trials multicentrici internazionali (TOBY trial, ICE-trial, NeonEURO Network) e in attesa della validazione delle raccomandazioni da parte del gruppo di Studio della Qualità delle Cure della Società Italiana di Neonatologia.

SOMMARIO

1.0 ABBREVIAZIONI

2.0 INTRODUZIONE

3.0 PROTOCOLLO OPERATIVO

4.0 APPENDICI

5.0 BIBLIOGRAFIA

6.0 FIGURE

7.0 ALLEGATI

1.0 ABBREVIAZIONI

- aEEG Elettroencefalogramma ad integrazione d'ampiezza.
- AS Apgar score.
- BE Base excess.
- CFM Cerebral Function Monitor.
- CI Intervallo di confidenza.
- ECG Elettrocardiogramma.
- EEG Elettroencefalogramma.
- EG Età gestazionale.
- EGA Emogasanalisi.
- EII Encefalopatia Ipossico-Ischemica.
- FC Frequenza cardiaca.
- FCF Frequenza cardiaca fetale.
- μV microvolt.
- mmol/l millimoli/litro.
- NNT Number Needed to Treat.
- O_2 Ossigeno.
- PA Pressione Arteriosa.
- RMN Risonanza magnetica nucleare.
- RR rischio relativo.
- Sat O_2 Saturazione di ossigeno.
- PCR Proteina C-Reattiva.
- TET Tubo endotracheale.
- pO_2 Pressione parziale ossigeno.
- pCO_2 Pressione parziale anidride carbonica.

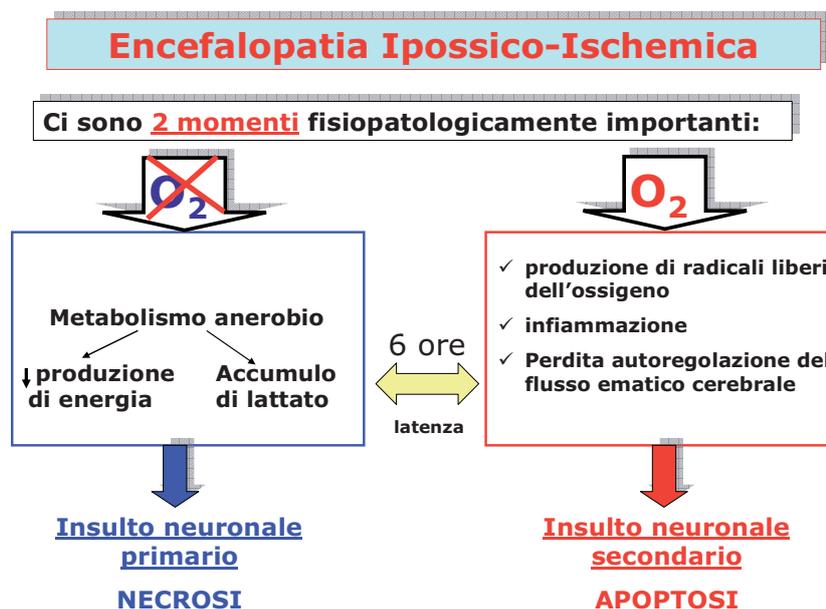
2.0 INTRODUZIONE

Incidenza

L'encefalopatia ipossico-ischemica (EII) è una delle cause più comunemente riconosciute di paralisi cerebrale infantile (6-23%) (1). L'incidenza di asfissia intrapartum è di circa 3-4 per 1000 nati vivi (2); la incidenza di encefalopatia ipossico-ischemica, in assenza di altre anomalie pre-concezionali o antepartum, è di circa l'1.6 per 10000 nati vivi (3,4). L'EII di grado moderato o severo è gravata da una mortalità compresa tra il 10 e il 60%; tra i sopravvissuti il 25% sviluppa sequele neurologiche (5).

Meccanismi patogenetici

Il danno cerebrale non è un evento unico bensì un processo evolutivo che inizia durante l'insulto ipossico-ischemico e che, nei casi più gravi e/o prolungati, continua in un periodo successivo definito 'fase di riperfusione'. In fase acuta avviene la necrosi neuronale diretta conseguente all'ipossia cellulare con esaurimento del metabolismo energetico cellulare (insufficienza energetica primaria). Tuttavia molti neuroni non muoiono durante la prima fase dell'insulto ma, paradossalmente, dopo la riossigenazione del neonato, da 6 a 100 ore dopo l'insulto ipossico-ischemico. Si tratta prevalentemente di morte neuronale per apoptosi, un processo di distruzione cellulare che richiede energia e che può perdurare anche per alcuni giorni (6).



La comprensione di questi meccanismi patogenetici ha aperto nuove opportunità terapeutiche che vanno ad aggiungersi a quanto fatto finora, ovvero al mantenimento dei parametri fisiologici (pressione arteriosa, glicemia, calcemia, diuresi) e al controllo delle convulsioni. Le nuove opportunità terapeutiche possono inserirsi nell'intervallo che segue la rianimazione di un neonato asfittico prima che la fase secondaria del danno energetico metabolico sia pienamente in atto.

Raffreddamento cerebrale

Attualmente l'ipotermia rappresenta il trattamento di scelta dell'EII (7,8), riducendo tra l'altro l'edema vasogenico, il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori e di radicali liberi dell'ossigeno, l'attivazione di citochine ed il metabolismo cerebrale. Una metanalisi della letteratura (9) ha riportato una riduzione di mortalità nei trattati con ipotermia rispetto ai controlli [RR 0.74 (95% CI 0.58, 0.94), NNT 11 (95% CI 6, 50)] e una riduzione di disabilità maggiori nei sopravvissuti a 18 mesi di vita [RR 0.68 (95% CI 0.51, 0.92), NNT 8 (95% CI 4, 33)]. Attualmente le modalità di trattamento ipotermico sono fondamentalmente due: ipotermia sistemica ed ipotermia selettiva con risultati pressoché sovrapponibili.

La conclusione è pertanto che l'ipotermia è una terapia efficace in una popolazione selezionata di neonati con encefalopatia ipossico-ischemica moderata o severa, se il trattamento è iniziato prima delle sei ore di vita.

I principali punti rispetto ai quali esistono incertezze sono i seguenti:

- non è noto se sia efficace nei neonati con le forme di estrema gravità di EII,
- non è noto se sia clinicamente efficace oltre le sei ore di vita,
- non è completamente noto se sia più vantaggiosa l'ipotermia selettiva o quella totale ,
- non sono note le interazioni con gli altri farmaci impiegati nel neonato con EII,
- non è noto l'effetto a lungo termine (non è ancora disponibile il follow-up in età scolare).

A questi interrogativi stanno dando risposta alcuni trials ancora in corso o in fase di pubblicazione, tra i quali il TOBY e l'ICE-Trial; i risultati di questi trials dovranno essere presi in considerazione per aggiornare le presenti raccomandazioni.

Raccomandazioni per l'assistenza al neonato con encefalopatia ipossico-ischemica
possibile candidato al trattamento ipotermico

Per la complessità del livello assistenziale richiesto, il trattamento ipotermico va effettuato esclusivamente nei reparti di terapia intensiva neonatale (Centri di III livello assistenziale), possibilmente centralizzando le cure per poter ottenere elevati livelli di competenza nei confronti di un trattamento relativamente raro. In particolare è indispensabile la presenza di personale infermieristico altamente specializzato con elevato rapporto paziente/infermiere e guardia neonatologica 24 ore su 24.

3.0 INDICAZIONI OPERATIVE

- **Compiti del centro di I-II livello**

1. Individuazione dei neonati da trasferire sulla base dei seguenti criteri di inclusione ed esclusione (7-9) (**Livello di evidenza 1, forza della Raccomandazione A**).

CRITERI DI INCLUSIONE

I criteri di eleggibilità si applicano esclusivamente a neonati di età gestazionale ≥ 36 settimane.

Devono essere presenti entrambi i criteri A e B:

A. ipossia intrapartum definita da almeno uno dei seguenti criteri

- Punteggio di Apgar ≤ 5 a 10 minuti di vita **OPPURE**
- Necessità di proseguire la rianimazione con tubo endo-tracheale o maschera e pallone ancora a 10 minuti di vita **OPPURE**
- Acidosi fetale o neonatale definita come
 - pH ≤ 7.0 **OPPURE**
 - BE ≥ 16 mmol/l (da qualsiasi EGA ottenuta nei primi 60 minuti vita).
NB: il prelievo deve essere eseguito il prima possibile, preferibilmente da arteria ombelicale (vedi Appendice 2); nel caso di più di un'EGA nei primi 60' di vita, considerare quella con i valori più patologici.

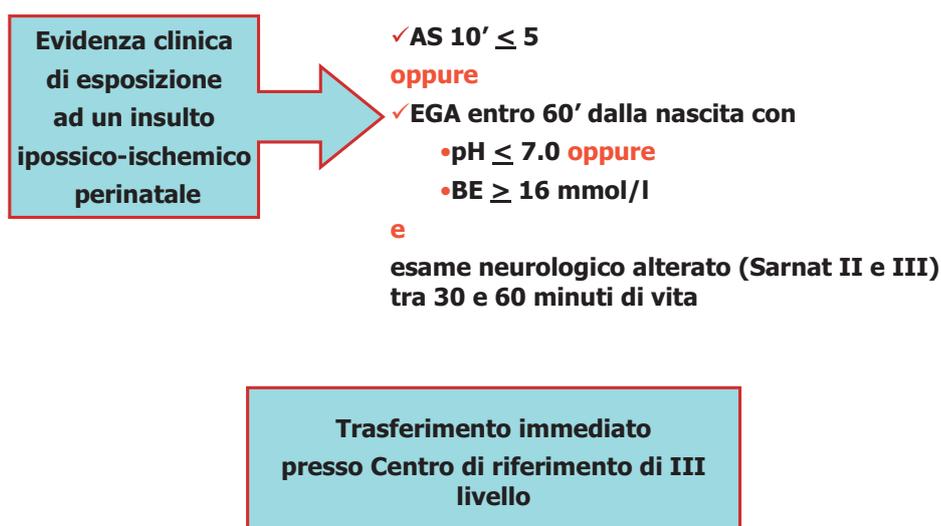
B. encefalopatia ipossico-ischemica moderata o severa secondo la classificazione di Sarnat & Sarnat (vedi Allegato 1) valutata tra 30 e 60 minuti di vita.

CRITERI DI ESCLUSIONE

- Neonati con più di 6 ore di vita
- Anomalie congenite gravi

2. Nei neonati che soddisfano i criteri A e B, in assenza dei criteri di esclusione, occorre evitare il riscaldamento, spegnendo il lettino da rianimazione: misurare la temperatura rettale e cercare di mantenere una temperatura di circa 35 °C (10,11) (**Livello di evidenza 2, forza della Raccomandazione C**). Contattare immediatamente il centro di riferimento di III livello che dispone di trattamento ipotermico che deve essere iniziato, se necessario, entro le 6 ore di vita.

Criteri di trasferimento del neonato con sospetta encefalopatia ipossico-ischemica



3. Stabilizzazione respiratoria, cardiocircolatoria e metabolica prima del trasferimento, nel rispetto della tempestività del trasferimento. Considerare che i neonati asfittici, soprattutto se raffreddati, hanno un ridotto metabolismo con ridotta produzione di CO₂ e tendenza ad iperventilare per compensare l'acidosi metabolica e pertanto sono a rischio di ipocapnia. In attesa di linee-guida nazionali sulla stabilizzazione neonatale fare riferimento a linee guida locali e/o al Neonatal Resuscitation Program (12) e/o alle linee-guida contenute all'interno dello S.T.A.B.L.E. Program (13).

4. Corretta e completa compilazione dei dati della cartella ostetrico-neonatale (vedi allegato 2 o scheda già esistente presso propria Unità Operativa).
5. Evitare, se non indispensabile, la terapia sedativa/antiepilettica in quanto tale trattamento può influenzare la lettura dei tracciati aEEG ed EEG (14-15) (**Livello di evidenza 2, forza della Raccomandazione C**).
6. Durante il trasporto il neonato va posizionato in culla mantenendo una temperatura rettale di 35 °C valutata almeno ogni 15 minuti. Tale temperatura va mantenuta eseguendo una ipotermia "passiva" che può essere ottenuta con le seguenti modalità (Figure 1-3):
 - a. spegnimento del riscaldamento della termoculla; in caso ciò non fosse sufficiente →
 - b. utilizzare dei sacchetti di ghiaccio secco o di gel raffreddati o guanti monouso in lattice riempiti con acqua fredda, posizionati intorno al neonato, evitando il contatto diretto con la pelle).

Durante il trasporto monitorare la frequenza cardiaca, la saturazione e la temperatura rettale. Munirsi comunque di presidi in grado di riscaldare il neonato (coperte, carta stagnola...) in caso di eccessivo raffreddamento. NB: una riduzione della frequenza cardiaca è attesa nel neonato asfittico; l'ipotermia può ridurre ulteriormente la FC di 14 bpm ogni grado centigrado di riduzione di temperatura. Aumentare di 1 grado la temperatura del paziente se la FC scende al di sotto di 80 bpm EVITARE IN OGNI CASO L'IPERTERMIA! (10,11) (**Livello di evidenza 2, grado di Raccomandazione C**).

Check-list compiti centro I-II livello



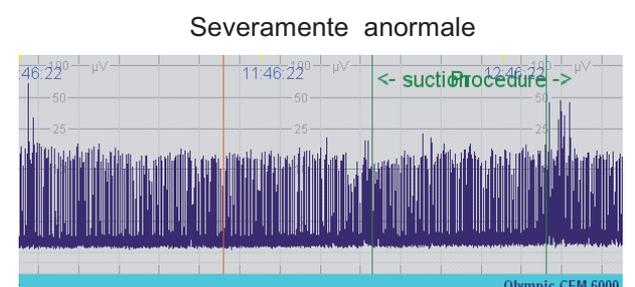
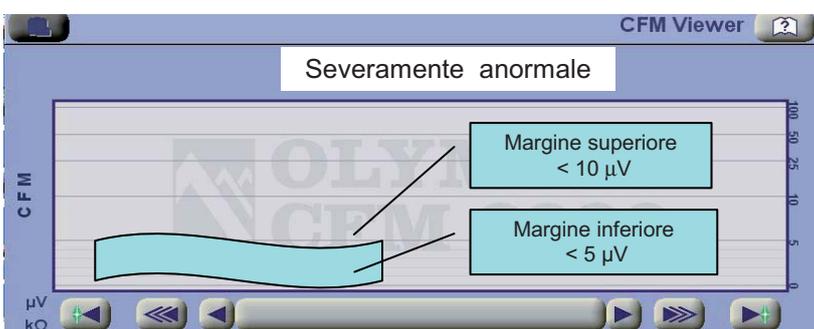
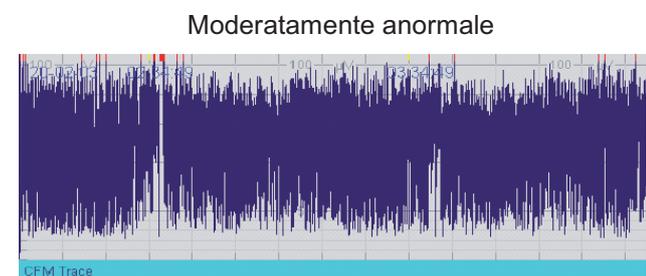
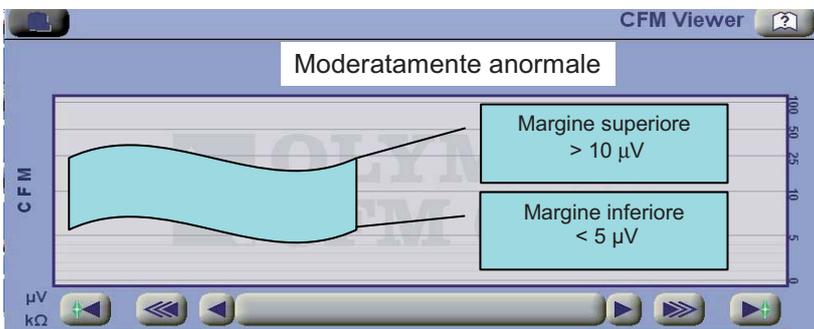
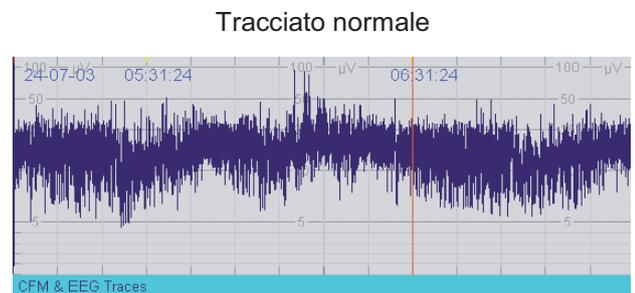
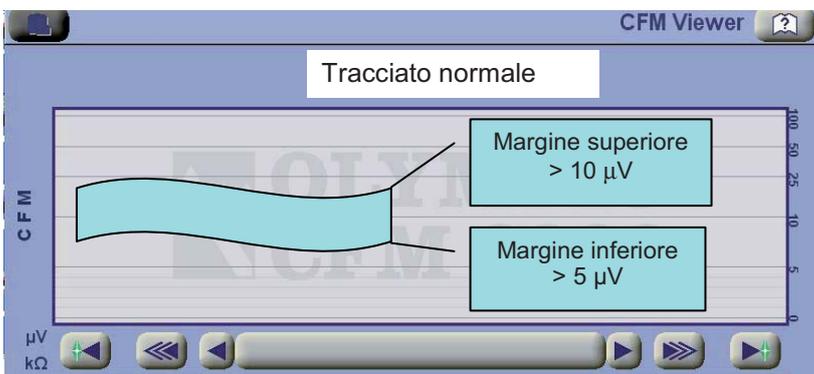
- Valutazione indici di sofferenza
- EGA entro 1 ora di vita
- Valutazione parametri di idoneità all'inizio ipotermia
- Spegnimento lettino di rianimazione
- Misurazione temperatura rettale
- Coinvolgimento del reparto per allestimento dell'ipotermia
- Stabilizzazione
- Trasporto secondo modalità specifiche

Compiti del centro di riferimento di III livello

Nei neonati che soddisfano i criteri A e B di inclusione → **avvio della valutazione aEEG mediante CFM o EEG** di almeno 30 minuti possibilmente prima della somministrazione di terapia sedativa/antiepilettica (fenobarbitale, fentanile, midazolam) (14,15) (**Livello di evidenza 2; forza della Raccomandazione C**).

1a. Patterns patologici (16) alla valutazione aEEG che indicano la necessità di iniziare trattamento ipotermico (7) (Livello di evidenza 1, grado di Raccomandazione B):

- Attività moderatamente anormale (Fig. 1: margine superiore $>10 \mu\text{V}$ e margine inferiore $<5 \mu\text{V}$)
- Attività severamente anormale (Fig. 2: margine superiore $<10 \mu\text{V}$ e margine inferiore $<5 \mu\text{V}$; questo tracciato a basso voltaggio può essere accompagnato da burst di punte ad alto voltaggio che appaiono come singoli spikes sopra l'attività di base)
- Convulsioni (Fig. 3: $10\text{-}40 \mu\text{V}$ + tracciato a dente di sega)





Nota bene: tutti i neonati sottoposti a monitoraggio aEEG che non soddisfino i criteri di inclusione del trattamento ipotermico saranno ritrasferiti il prima possibile presso il centro di provenienza.

1b. Anomalie importanti (17) all'EEG standard che indicano la necessità di iniziare trattamento ipotermico (almeno uno dei seguenti patterns) (Simbruner G., NeonEURO Network, dati non pubblicati, presentati Congresso UENPS Roma 2008):

- a. Burst suppression
- b. Basso voltaggio continuo <math><25 \mu\text{V}</math>
- c. Attività elettrica convulsiva
- d. Voltaggio continuo <math><10 \mu\text{V}</math>

In caso di patterns aEEG e/o EEG patologici iniziare ipotermia selettiva o sistemica, per la durata totale di 72 ore, con monitoraggio continuo della temperatura cutanea e rettale profonda (sonda inserita a livello del plesso venoso profondo situato a circa 6 cm dall'orifizio anale):

2 a: ipotermia selettiva con lieve ipotermia sistemica (7):

- a. Raffreddamento ad una temperatura rettale di 34-35 °C
- b. Tempo medio di raggiungimento della temperatura target: 45 minuti

2 b: ipotermia sistemica (8):

- a. Raffreddamento ad una temperatura rettale di 33-34 °C.

NB: occorre prestare particolare attenzione al mantenimento di una temperatura rettale costante. La somministrazione di sedativi, anticonvulsivanti, oppiacei, rilassanti muscolari e l'ipossia possono ridurre la temperatura corporea (18) e, causando eccessiva ipotermia, potrebbero favorire l'instabilità del neonato e l'insorgenza di effetti collaterali. I sistemi con servo-controllo di temperatura possono prevenire le eccessive oscillazioni di temperatura.

1. Assistenza durante ipotermia: proseguire la normale assistenza al neonato asfittico.

- a. Posizionamento catetere ombelicale o altra via venosa centrale. Può essere utile una via arteriosa per il monitoraggio della PA e per l'esecuzione dei prelievi.
- b. Trattamento delle eventuali convulsioni. Non vi è accordo sulle modalità di trattamento delle convulsioni neonatali. Esistono protocolli basati su opinioni di esperti che adottano i seguenti farmaci: fenobarbitale o fenitoina (di solito come prima scelta), benzodiazepine (midazolam, lorazepam), lidocaina...(19,20).
- c. Minimizzare gli stimoli esterni (luce, rumori, manipolazioni); porre attenzione al controllo posturale e ove possibile prevedere variazioni posturali. Sedo-analgesia con morfina o fentanile in infusione continua (linee-guida Gruppo di Studio Analgesia e Sedazione nel Neonato (21): attenzione al possibile accumulo dei farmaci legato al rallentato metabolismo degli stessi indotto dall'ipotermia: **INIZIARE SEMPRE CON I DOSAGGI PIU' BASSI CONSIGLIATI**) (22-24) **(Livello di evidenza 2, forza della Raccomandazione C).**
- d. Mantenimento di livelli glicemici > 40 mg/dl (25,26) **(Livello di evidenza 3, forza della Raccomandazione D)** e di una adeguata PA arteriosa (PA media > 40 mmHg) (19) **(Livello di evidenza 3, forza della Raccomandazione D)**. In caso di ipotensione: dopamina e dobutamina **(Livello di evidenza 4, forza della Raccomandazione D)**. Non è consigliato l'uso routinario della dopamina nel neonato asfittico (27) **(Livello di evidenza 1, forza della Raccomandazione B)**.
- e. Supporto farmacologico cardiovascolare su base clinico-strumentale (valutazione ecocardiografica).
- f. Gestione attenta dei liquidi in quanto il neonato asfittico è a rischio di insufficienza

renale e di sindrome da inappropriata secrezione di adiuretina: in prima giornata di vita iniziare con 30-50 ml/kg/die, poi adattare l'apporto sulla base del bilancio idrico (da effettuarsi ogni 12 ore) e della valutazione cardiocircolatoria (**Livello di evidenza 4, forza della Raccomandazione D**). Non ci sono trials clinici a supporto di questo approccio nel neonato asfittico (28).

- g. Gestione degli elettroliti: nel neonato asfittico è frequente l'iponatremia da diluizione (19).
- h. Nutrizione parenterale. Possibile nutrizione enterale non nutritiva. Al termine del trattamento ipotermico iniziare con cautela alimentazione per os (29) (**Livello di evidenza 3, forza della raccomandazione D**).
- i. Trattamento con doppio antibiotico (a copertura di possibile sepsi). NB: adattare i dosaggi tenendo conto della possibile disfunzione epatica e renale (**Livello di evidenza 4, forza della Raccomandazione D**).
- j. Attenzione al rischio di ipertensione polmonare nel neonato asfittico che può essere favorita dall'ipotermia e a volte reversibile con il riscaldamento (9,18).
- k. L'assistenza ventilatoria va individualizzata. L'ipotermia in sé non rappresenta un'indicazione sufficiente alla ventilazione meccanica (**Livello di evidenza 4, forza della Raccomandazione D**).

4. Monitoraggio durante l'ipotermia:

- a. valutazione peso, diuresi oraria (oliguria se diuresi < 1 cc/kg/ora) , bilancio liquidi ogni 8-12 ore;
- b. utile proseguire registrazione dell'aEEG durante trattamento ipotermico e durante il riscaldamento (**Livello di evidenza 4, grado di Raccomandazione D**);
- c. parametri vitali: FC, FR, SatO₂ e altri come da necessità clinica;
- d. monitoraggio continuo della temperatura rettale, temperatura cutanea e dello scalpo (quest'ultima in caso di ipotermia selettiva);
- e. monitoraggio PA cruenta o rilevazione pressione arteriosa incruenta ogni 3 ore, ECG quotidiano;

- f. valutazione della cute e dei decubiti in relazione al tipo di apparecchiatura utilizzata;
- g. monitoraggio laboratoristico (PCR, emocromo, emocoltura, coagulazione, creatininemia, azotemia, elettroliti, troponina). **NB: L'asfissia ed il trattamento ipotermico sono compatibili con un aumento della PCR e ne riducono la specificità!** (9);
- h. ecografia cerebrale dopo le prime 24 ore, ripetuta ogni 48 ore nella prima settimana e poi su indicazione specifica;
- i. EEG durante e a termine dell'ipotermia.

5. Riscaldamento: dopo 72 ore di trattamento ipotermico, ritornare progressivamente a temperatura normale (7-9) (**Livello di evidenza 1, grado di Raccomandazione A**):

- a. incrementi di 0.5°C ogni ora;
- b. durata del riscaldamento: almeno 4 ore; evitare il rapido incremento della temperatura;
- b. monitorare attentamente i segni vitali e la pressione arteriosa nelle ore successive per il rischio di ipotensione;
- c. la temperatura rettale del neonato va attentamente controllata per almeno altre 4 ore per evitare un eccessivo riscaldamento .

NB. È possibile insorgenza di convulsioni durante il riscaldamento (30).

6. Eventi avversi per i quali è dimostrata un'aumentata incidenza in corso di ipotermia (9):

- a. bradicardia sinusale;
- b. trombocitopenia.

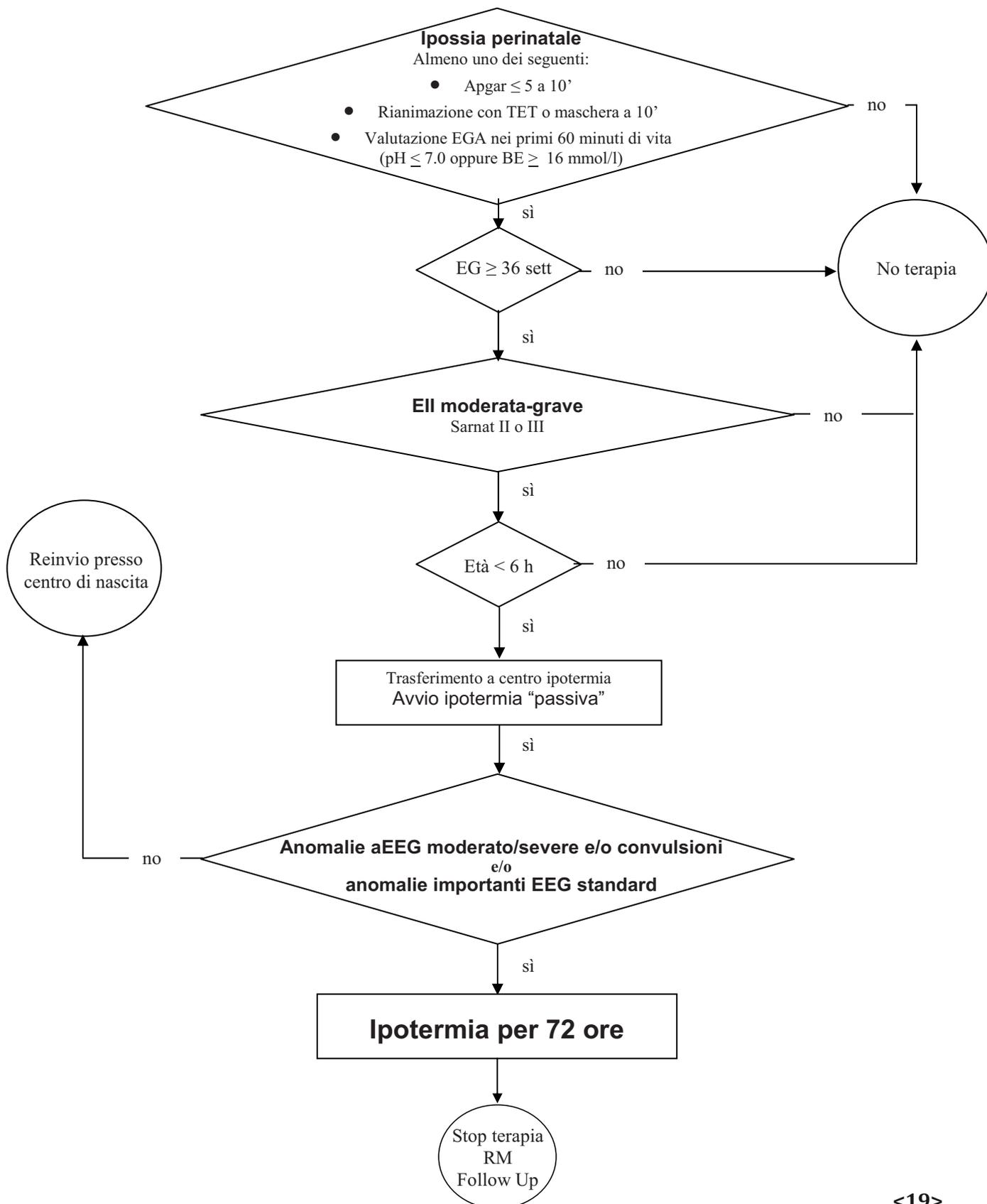
I seguenti eventi avversi sono stati studiati ma non sono risultati significativamente diversi nei neonati trattati con ipotermia rispetto ai controlli: trombosi o emorragia, ipotensione, anemia, leucopenia, ipoglicemia, oliguria, aumentato rischio infettivo, ipopotassiemia.

7. Follow up:

- a. RM encefalo (convenzionale associata o meno a diffusion/spettroscopia) secondo protocolli di reparto e comunque almeno entro il primo mese di vita.
- b. Follow-up neuro-psicomotorio almeno fino a due anni di vita.

4.0 APPENDICI

4.1 APPENDICE 1. Algoritmo per identificazione neonati eleggibili per ipotermia



4.2 APPENDICE 2

Corretta esecuzione dell'EGA da arteria ombelicale

La valutazione dell'emogasanalisi è fondamentale per la diagnosi di asfissia fetale intrapartum. Infatti viene definita asfissia fetale una condizione di alterati scambi gassosi che conduce ad una progressiva ipossia e ipercapnia con una significativa acidosi metabolica. La presenza di acidosi ($\text{pH} < 7.00$ e/o $\text{BE} \geq 12$ mmol/L) da emogasanalisi ottenuta entro 1 ora dalla nascita fa parte dei 4 criteri 'essenziali' necessari per correlare un evento acuto intrapartum alla paralisi cerebrale (31). L'American College of Obstetricians and Gynecologists e l'American Academy of Pediatrics raccomandano di eseguire un'EGA da arteria ombelicale in caso di parto prematuro, nei neonati con punteggio di APGAR < 7 a 5', nei casi di ritardo di crescita intrauterino, in caso di alterazione della frequenza cardiaca fetale rilevata tramite tracciato cardiocografico, in presenza di patologia tiroidea materna, di febbre intrapartum o di gravidanze multiple (32). Nell'80 % dei casi di depressione neonatale il pH dell'arteria ombelicale permette di escludere un'asfissia da parto.

Modalità di prelievo (32).

a) Sede del prelievo

- Arteria ombelicale: riflette lo stato fetale
- Vena ombelicale: riflette lo stato placentare

È preferibile il prelievo dal vaso arterioso in quanto contiene sangue di provenienza fetale (il sangue della vena ombelicale proviene dalla placenta e conseguentemente dà informazioni meno sensibili sull'equilibrio acido-base del neonato).

b) Tecnica

- Doppio clampaggio del cordone ombelicale (inizialmente dal lato fetale e successivamente da quello placentare) immediatamente dopo la nascita, possibilmente prima del secondamento (figura).

Raccomandazioni per l'assistenza al neonato con encefalopatia ipossico-ischemica
possibile candidato al trattamento ipotermico



- Un segmento di cordone clampato è stabile per pH, pO_2 , pCO_2 fino a 60 minuti. Il prelievo di sangue cordonale in una siringa eparinata è stabile per altri 60 minuti.
- Prelievo con ago e capillare o siringa, entrambi eparinati, dalla arteria ombelicale; se tale prelievo non fosse possibile è indicato prelievo dalle arterie del piatto coriale (le arterie cavalcano le vene) (Figura).



In casi severi l'ACOG consiglia il doppio prelievo da vena e arteria ombelicale per evitare eventuali dubbi sulla reale provenienza del campione.

4.3 APPENDICE 3

Classificazione SIGN (33) dei livelli di evidenza e della forza delle raccomandazioni

LIVELLI DI EVIDENZA

1++	Metanalisi di alta qualità, revisioni sistematiche di RCT o RCT con rischio molto basso di bias.
1+	Metanalisi ben condotte, revisioni sistematiche di RCT o RCT con rischio basso di bias.
1-	Metanalisi, revisioni sistematiche di RCT o RCT con rischio alto di bias.
2++	Revisioni sistematiche di alta qualità di studi di caso-controllo o coorte. Studi di caso-controllo o di coorte di alta qualità con rischio molto basso di confondimento, bias o causalità e un'alta probabilità che la relazione sia causale.
2+	Studi di caso-controllo o coorte ben condotti un basso rischio di confondimento, bias o causalità e una moderata probabilità che la relazione sia causale.
2-	Studi di caso-controllo o coorte con un rischio elevato di confondimento o causalità e un rischio significativo che la relazione non sia causale.
3	Studi non analitici, per esempio case-report, serie di casi.
4	Opinione dell'esperto

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

A	Almeno una metanalisi o una revisione sistematica o un RCT classificato come 1++, e direttamente applicabile alla popolazione target; oppure una revisione sistematica di RCT o un insieme di evidenze costituito principalmente da studi valutati come 1+, direttamente applicabili alla popolazione target e con complessiva concordanza di risultati.
B	Un insieme di evidenze costituito principalmente da studi classificati come 2++, direttamente applicabili alla popolazione target e con complessiva concordanza dei risultati; oppure evidenze estrapolate da studi valutati come 1++ o 1+.
C	Un insieme di evidenze consistenti principalmente di studi classificati come 2+, direttamente applicabili alla popolazione target e con complessiva concordanza dei risultati; oppure evidenze estrapolate da studi valutati come 2++.
D	Evidenze di livello 3 o 4; oppure evidenze estrapolate da studi valutati come 2+.
Good Practice Points Raccomandazioni basate sull'esperienza dei componenti del gruppo di lavoro e ritenuta rilevante, per la quale non sono disponibili in letteratura evidenze scientifiche.	

5.0 BIBLIOGRAFIA

1. Blair E, Watson L. Epidemiology of cerebral palsy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11:117-25.
2. Low JA. Determining the contribution of asphyxia to brain damage in the neonate. *J Obstet Gynaecol Res.* 2004;30:276-86.
3. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, Pemberton PJ, Stanley FJ. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ.* 1998;317:1554-8.
4. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, Pemberton PJ, Stanley FJ. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ.* 1998;317:1549-53.
5. Shankaran S. Prevention, diagnosis, and treatment of cerebral palsy in near-term and term infants. *Clin Obstet Gynecol.* 2008;51:829-39.
6. Perlman JM. Summary proceedings from the neurology group on hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2006;117:S28-33.
7. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, Polin RA, Robertson CM, Thoresen M, Whitelaw A, Gunn AJ. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet.* 2005; 365:663-70
8. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, Fanaroff AA, Poole WK, Wright LL, Higgins RD, Finer NN, Carlo WA, Duara S, Oh W, Cotten CM, Stevenson DK, Stoll BJ, Lemons JA, Guillet R, Jobe AH; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005; 353:1574-84
9. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD003311.
10. Wyatt JS, Gluckman PD, Liu PY, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, Polin RA, Robertson CM, Thoresen M, Whitelaw A, Gunn AJ; CoolCap Study Group.

Determinants of Outcomes After Head Cooling for Neonatal Encephalopathy. *Pediatrics* 2007;119: 912-21.

11. Laptook A, Tyson J, Shankaran S, McDonald S, Ehrenkranz R, Fanaroff A, Donovan E, Goldberg R, O'Shea TM, Higgins RD, Poole WK; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. *Pediatrics* 2008; 122:491-9.
12. AHA/AAP. Manuale di Rianimazione Neonatale. CSH Centro Studi Humana Editrice. 2007
13. Karlsen K. The S.T.A.B.LE. Program: Post-resuscitation / Pre-transport Stabilization Care Of Sick Infants: Guidelines For Neonatal Healthcare Providers. Learner Manual 5th Ed. (ordinabile via internet).
14. van Leuven K, Groenendaal F, Toet MC, Schobben AF, Bos SA, de Vries LS, Rademaker CM. Midazolam and amplitude-integrated EEG in asphyxiated full-term neonates. *Acta Paediatr.* 2004; 93:1221-7.
15. Shany E, Benzaquen O, Friger M, Richardson J, Golan A. Influence of antiepileptic drugs on amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatr Neurol.* 2008; 39:387-91.
16. al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan FM, Azzopardi D. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics.* 1999; 103:1263-71.
17. Lamblin MD, Andre M, Challamel MJ, Curzi-Dascalova L, d'Allest AM, De Giovanni E, Moussalli-Salefranque F, Navelet Y, Plouin P, Radvanyi-Bouvet MF, Samson-Dollfus D, Vecchierini-Blineau MF. Electroencephalographie du nouveau-ne premature at a term. Aspects maturatifs et glossaire. *Neurophysiol Clin* 1999; 29: 123-219.
18. Thoresen M, Whitelaw A. Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2000; 106:92-9.
19. Volpe JJ. Neurology of the newborn. WB Saunders Company. 5th Ed. 2008

20. Booth D, Evans DJ. Anticonvulsivants for neonates with seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004: CD004218.
21. Gruppo di Studio Analgesia e Sedazione nel Neonato. Società Italiana Neonatologia. Linee-guida per la prevenzione ed il trattamento del dolore nel neonato. CLEUP, Padova. Seconda Edizione 2008.
22. Róka A, Melinda KT, Vásárhelyi B, Machay T, Azzopardi D, Szabó M. Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and prolonged hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2008; 121:e844-9.
23. Thoresen M, Stone J, Hoem NO, Brun C, Satas S, Tooley J. Hypothermia after perinatal asphyxia more than doubles the plasma half-life of phenobarbitrone (abstract). *Ped Res* 2003;53:873.
24. Iida Y, Nishi S, Asada A. Effect of mild therapeutic hypothermia on phenytoin pharmacokinetics. *Ther Drug Monit.* 2001; 23:192-7.
25. Salhab WA, Wyckoff MH, Laptook AR, Perlman JM. Initial hypoglycemia and neonatal brain injury in term infants with severe fetal acidemia. *Pediatrics* 2004;114:361-6.
26. Lin Y, Greisen G. Analysis of the risk of brain damage in asphyxiated infants. *J Perinat Med* 1996; 24:581-9.
27. Hunt R, Osborn D. Dopamine for prevention of morbidity and mortality in term newborn infants with suspected perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002: CD003484.
28. Kecskes Z, Healy G, Jensen A. Fluid restriction for term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy following perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005: CD004337.
29. Berseth CL, McCoy HH. Birth asphyxia alters neonatal intestinal motility in term neonates. *Pediatrics* 1992;90:669-73
30. Battin M, Bennet L, Gunn A. Rebound seizures during rewarming. *Pediatrics* 2004; 114: 1369.
31. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ.* 1999; 319:1054-9.

32. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 348, November 2006: Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. *Obstet Gynecol.* 2006;108:1319-22.
33. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): A guideline developers' handbook. SIGN Publication, N. 50, May 2004.

6.0 FIGURE

Figura 1



Figura 2



Figura 3



7.0 ALLEGATI

7.1 ALLEGATO 1

ESAME OBIETTIVO NEUROLOGICO NEONATALE SECONDO SARNAT & SARNAT

(da effettuarsi tra 30 e 60' di vita, tra 6 e 24 ore, in 3° e 7° giornata)

Data ____/____/____ ora ____:____

Esame Neurologico di _____ nato/a il ____/____/____

(Stadio di Sarnat modificato secondo Shalak LF et al, Paediatrics 2003; 111:351-357)

Livello di coscienza

- Iperallerta
- Letargia
- Stupore o coma

Attività

- Normale
- Ridotta
- Assente

Postura

- Normale
- Completa estensione
- Decerebrata

Tono

- Normale
- Ipotonia
- Flaccidità

Riflessi primitivi

- Normale – esagerato
- Ridotti
- Assenti

Diametro delle pupille e reattività

- Miosi
- Midriasi
- Reattività assente

Frequenza cardiaca

- Bradicardia
- Variabilità

Respirazione

- Respiro periodico
- Apnea

Sarnat 1: Iperallerta, tono e motilità normali, Moro normale o esagerato, pupille normali e normoreagenti

Sarnat 2: Letargia, ridotta motilità, ipotonia, riflessi primitivi ridotti (es. prensione, suzione), miosi, bradicardia, respiro periodico

Sarnat 3: Stupor o coma, postura decerebrata, ipertono estensorio degli arti, motilità spontanea assente, flaccidità, riflessi assenti, midriasi o areattività pupillare, apnea

**Sono necessarie almeno 3 anomalie per classificare
un neonato in uno specifico stadio di Sarnat**

7.2 ALLEGATO 2

SCHEDA DI TRASFERIMENTO DEL NEONATO CON SOSPETTO DANNO IPOSSICO-ISCHEMICO

Cognome.....Nome.....

Nato/a a..... il...../...../..... alle ore.....

Età gestazionale.....Peso Neonatale.....

Patologie in gravidanza: si no

specificare.....

Tracciato cardiocografico:

Bradicardia (FC<110 bpm)

Ridotta variabilità FCF

Tachicardia (FC>160 bpm)

Decelerazioni prolungate o ricorrenti

Tampone GBS: pos neg

PROM > 18 ore si no

Corioamnionite si no

Tipo di parto: vaginale eutocico presentazione.....

vaginale distocico presentazione.....

vaginale operativo

TC d'urgenza TC programmato

Liquido amniotico chiaro tinto

Placenta normale patologica

Distacco placentare totale parziale ematoma retro placentare

Funicolo normale prolasso procidenza

APGAR SCORE

	1 min	5 min	10 min	15 min	20 min
FC					
Respiro					
Colorito					
Reattività					
Tono					

Rianimazione cardiopolmonare:

Ventilazione in maschera per minuti.....

Intubazione si no

Massaggio cardiaco si no

Farmaci si no

specificare.....

.....

Primo respiro spontaneo valido a min dalla nascita

EGA da funicolo: pH.....pCO₂.....pO₂.....HCO₃⁻.....BE..... oppure

EGA entro un'ora dalla nascita: pH.....pCO₂.....pO₂.....HCO₃⁻.....BE.....

Temperatura rettale alla partenza:.....°C

7.3 ALLEGATO 3

MODELLO DI INFORMATIVA AI GENITORI

Cari genitori,

il periodo intorno alla nascita può essere complicato da eventi che compromettono l'ossigenazione e la perfusione del corpo in generale e del cervello in particolare. Esiste oggi la possibilità di intervenire per ridurre i rischi connessi a tali eventi. Si tratta del raffreddamento del cervello da iniziare entro le 6 ore di vita e da continuare per le successive 72 ore. Alcuni segni e sintomi presenti subito dopo la nascita ci aiutano ad individuare i bambini che possono beneficiare di tale trattamento. Il/la vostro/a bambino/a presenta alcuni di questi segni e necessita pertanto di un approfondimento diagnostico mediante registrazione dell'attività elettrica cerebrale. Sulla base dei risultati di questo esame vi verrà comunicato se sussistono le indicazioni al trattamento ipotermico.

Gli autori del presente lavoro dichiarano di non avere ricevuto alcun finanziamento e di non avere alcun interesse finanziario in questa raccomandazione.

Avvertenza per gli utilizzatori: si ricorda che le decisioni cliniche sul singolo paziente richiedono l'applicazione delle raccomandazioni, fondate sulle migliori prove scientifiche, alla luce dell'esperienza clinica e di tutte le circostanze di contesto del singolo caso clinico.