

**U.O.C. Neonatologia e TIN**  
Direttore Dr.ssa Luisa Pieragostini  
Tel 0965397450 (Nido)

## Protocollo Operativo per l'assistenza al neonato con Encefalopatia Ipossico- Ischemica (EII) candidato al trattamento ipotermico

Rev.	00	
<b>Data</b>		
<b>Redazione</b>	Dott.ssa C. Laghi Dott. G. Serrao	<i>C. Laghi</i> <i>G. Serrao</i>
<b>Medico Responsabile</b>	Dott.ssa C. Laghi Dott. G. Serrao	<i>C. Laghi</i> <i>G. Serrao</i>
<b>Verifica</b>	Direttore Sanitario di presidio	<i>[Signature]</i>
	Responsabile U.O.S.D. Governo Clinico e Risk Management	<i>[Signature]</i>
<b>Approvazione</b>	Direttore U.O.C. Neonatologia e TIN	<i>[Signature]</i>
	Direttore Sanitario Aziendale	<i>[Signature]</i>

## INDICE:

- 1) INTRODUZIONE
- 2) SCOPO
- 3) CRITERI di INCLUSIONE
- 4) MODALITA' OPERATIVE
- 5) BIBLIOGRAFIA

### 1) INTRODUZIONE

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

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.

Attualmente il trattamento ipotermico rappresenta il trattamento di scelta dell'EII, 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. Alcune metanalisi della letteratura hanno riportato una riduzione di mortalità nei trattati con ipotermia rispetto ai controlli e una riduzione di disabilità maggiori nei sopravvissuti a 18 mesi di vita .

Attualmente le modalità di trattamento ipotermico sono fondamentalmente due: ipotermia sistemica ed ipotermia cerebrale selettiva con risultati pressoché sovrapponibili, **nella nostra U.O.C. viene utilizzata la prima modalità, mantenendo una temperatura centrale di 33°C.**

In conclusione l'ipotermia è una terapia efficace in una popolazione selezionata di neonati con EII moderata o severa, se il trattamento è iniziato prima delle sei ore di vita.

### 2) SCOPO

Lo scopo di questo protocollo è quello di fornire raccomandazioni di **comportamento clinico e assistenziale**, in modo tale da definire quali siano le modalità più appropriate ed efficaci nella gestione del neonato con Encefalopatia Ipossico-Ischemica, uniformando i comportamenti degli Operatori

### 3) CRITERI di INCLUSIONE

I criteri di inclusione si applicano esclusivamente a neonati di età gestazionale > 35 settimane e peso neonatale > 1800 gr che abbiano meno di 6 ore di vita. 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 endotracheale o maschera e pallone ancora a 10 minuti di vita **OPPURE**
- ✓ Acidosi fetale o neonatale definita come :
  - PH<7.0 **OPPURE**
  - BE >-12 mmol/l (da qualsiasi emogasanalisi (EGA) ottenuta nei primi 60 min di vita).

NB: il prelievo deve essere eseguito il prima possibile. Il gold standard è rappresentato dal sangue dell'arteria ombelicale (per avere la certezza che il campione provenga proprio dall'arteria ombelicale eseguire sempre prelievo congiunto da arteria e vena ombelicale e confrontarli). Nel caso di più di un EGA nei primi 60 min di vita, considerare quella con i valori più patologici.

B) *encefalopatia ipossico-ischemica moderata o severa valutata tra 30 e 60 minuti di vita secondo lo schema di valutazione neurologica.*

Nei neonati che soddisfano i criteri A e B, occorre evitare il riscaldamento, spegnendo il lettino da rianimazione: misurare la temperatura rettale e cercare di mantenere una temperatura di circa 35°C.

Nei neonati che soddisfano i criteri A e B di inclusione, si avvia registrazione aEEG per almeno 30 minuti, possibilmente prima della somministrazione di terapia sedativa o antiepilettica.

- *I pattern patologici alla registrazione EEG che indicano la necessità di avviare il trattamento ipotermico sono i seguenti:*
  1. Attività moderatamente anormale (margine superiore > 10µV e margine inferiore < 5µV)
  2. Attività severamente anormale (margine superiore < 10µV e margine inferiore < 5µV, tracciato a basso voltaggio in cui possono essere presenti burst di punte ad alto voltaggio)
  3. Convulsioni (tracciato a denti di sega)
- *Anomalie importanti all'EEG standard che indicano la necessità di iniziare il trattamento ipotermico (almeno uno dei seguenti patterns)*
  1. burst suppression
  2. basso voltaggio continuo < 25 microvolt
  3. attività elettrica convulsiva
  4. voltaggio continuo <10 microvolt

In caso di patterns aEEG patologici iniziare l'ipotermia sistemica, per la durata di 72 ore, con monitoraggio continuo della temperatura cutanea e rettale profonda (sonda inserita a livello del plesso venoso profondo situato a circa 5-6 cm dall'orifizio anale).

#### 3a) CONDIZIONI PARTICOLARI

- I. *Esame neurologico patologico con criteri di asfissia peripartum non soddisfatti.*

Pensare ad errori di campionamento dell'EGA cordonale o ad una forma prolungata/parziale di asfissia in cui si sia già verificato un compenso metabolico al momento della nascita. In questo caso è preponderante il criterio neurologico per cui OCCORRE eseguire la valutazione neurofisiologica:

- aEEG alterato iniziare ipotermia
  - aEEG normale rivalutare l'esame neurologico, considerare altre possibili cause di alterazione dell'esame neurologico.
- II. **Esame neurologico patologico con aEEG normale.**  
Valutare la possibile presenza di artefatti, riportati fino al 12% dei tracciati iniziali, tra cui quelli muscolari, soprattutto se il neonato è in 'overcooling':
- nel sospetto di EII prolungare la registrazione aEEG oltre i 30 minuti,
  - rivalutare dopo somministrazione di sedativi (esempio midazolam, curaro) e comunque privilegiare il criterio dell'esame neurologico in presenza dei criteri di asfissia perinatali previsti dalle presenti raccomandazioni.
- III. **Esame neurologico dubbio:** EII lieve-moderata.  
Poiché questa eventualità (esame neurologico dubbio) può verificarsi fino al 26% dei casi, soprattutto in caso di esame neurologico eseguito precocemente è necessario non attendere l'evoluzione dell'esame neurologico ma, a maggior ragione, sottoporre il neonato alla valutazione neurofisiologica, visto che è stato dimostrato che la combinazione dell'esame neurologico e dell'aEEG aumenta l'accuratezza prognostica.
- Se l'aEEG è alterato iniziare il trattamento ipotermico.
- IV. **Evento ipossico-ischemico postnatale.**  
In questi casi è assente il criterio di asfissia peripartum. Non esistono trials clinici randomizzati. Valutata la natura ipossico-ischemica degli eventi è ragionevole proporre il trattamento ipotermico dopo raccolta del consenso informato.

## **4) MODALITA' OPERATIVE**

### **4a) ASSISTENZA DURANTE IPOTERMIA.**

Il neonato asfittico che richiede trattamento ipotermico viene gestito come tutti i neonati che necessitano di cure intensive, sia per quanto riguarda l'organizzazione dell'assistenza, sia per quanto riguarda il monitoraggio. In particolare è necessario porre attenzione ad alcune condizioni particolari:

- a. minimizzare gli stimoli esterni (luce, rumori, manipolazioni); si raccomanda di variare la postura più volte al giorno per le sempre più frequenti segnalazioni di adiponecrosi come complicanza del raffreddamento. Nel caso in cui si utilizzi il materasso rigido per ipotermia sistemica, può essere utile interporre tra neonato e materasso un lenzuolino. Considerato che l'acqua dei circuiti, grazie al servocontrollo, può aumentare di temperatura di parecchi gradi, è consigliabile interporre un cuscinetto tra il capo ed il sistema refrigerante per evitare il contatto diretto della testa del neonato.
- b. Posizionare catetere ombelicale o altra via venosa centrale.
- c. Sedoanalgesia con fentanil in infusione continua (linee guida Gruppo di Studio Analgesia e Sedazione del Neonato) facendo attenzione al possibile accumulo dei farmaci legato al rallentato metabolismo degli stessi indotto dall'ipotermia: iniziare sempre con i dosaggi più bassi consigliati.
- d. L'assistenza ventilatoria va individualizzata. L'ipotermia in sé non rappresenta un'indicazione sufficiente alla ventilazione meccanica. La ventilazione meccanica può essere necessaria, oltre che per trattare l'insufficienza respiratoria, per la gestione delle desaturazioni associate a convulsioni. Evitare l'ipocapnia. Mantenere saturazioni di ossigeno >92% per diminuire il rischio di ipertensione polmonare. Durante il monitoraggio dell'EGA il valore della pCO<sub>2</sub> va corretto per la temperatura.

e. Mantenimento dei livelli glicemici  $>46$  mg/dl e di una adeguata pressione arteriosa (PA media  $>40$  mmhg).

f. Il trattamento farmacologico dell'ipotensione dovrebbe essere effettuato su base clinico-strumentale (valutazione ecocardiografica). In particolare è stato dimostrato che spesso, e specie nel neonato, non c'è correlazione tra pressione arteriosa misurata ed output cardiaco, a causa della variabilità delle resistenze periferiche. Pertanto a pressioni apparentemente normali potrebbe corrispondere uno scarso output cardiaco. È utile il controllo dell'ECG e degli enzimi cardiaci specie se l'ipotensione è persistente. Il miocardio peraltro è frequentemente coinvolto nella sofferenza ipossico-ischemica (dal 30 all'82% dei casi) con frequente osservazione di alti valori di troponina. Peggiora la disfunzione cardiaca e peggiore sarà l'outcome dell'EII.

*Ci sono due principali pattern di disfunzione miocardica valutabili in ecocardiografia:*

1) la depressione della funzione ventricolare sinistra, quantificabile con misure di contrattilità (frazione di accorciamento; frazione di eiezione) e con la misura dell'output (che si calcola utilizzando come parametri la sezione del tratto di efflusso aortico e l'integrale di velocità di flusso misurato con il Doppler a livello della sezione stessa).

2) l'ipertensione polmonare da moderata a severa che può essere causa di rigurgito tricuspidalico, ridotto output destro e disfunzione ventricolare destra. La velocità massima del rigurgito tricuspidalico misurata al Doppler correla con il grado di ipertensione polmonare e ne consente una stima indiretta attendibile. L'ipertensione polmonare nel neonato asfittico, che può essere favorita dall'ipotermia, è a volte reversibile con il riscaldamento parziale.

La scelta quindi delle amine e dei liquidi di supporto non può prescindere da una valutazione ecocardiografica: in presenza di ridotta contrattilità miocardica è indicata la dobutamina, in caso di ipovolemia considerare il supporto di volume (10-20 ml/kg di soluzione fisiologica). In assenza di disfunzione miocardica e/o di volume la dopamina potrebbe essere il farmaco di prima scelta in caso di ipotensione arteriosa. Non è consigliato l'uso routinario della dopamina nel neonato asfittico.

g. 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 40-50 ml/kg/die, poi adattare l'apporto in base al bilancio idrico. Non ci sono trials clinici a supporto di questo approccio nel neonato asfittico.

h. Considerare l'aggiunta di elettroliti o di nutrizione parenterale dopo 24-48 ore, quando gli elettroliti e la funzione renale sono stabili. Evitare la supplementazione di potassio durante il raffreddamento e comunque sempre e solo a funzione renale ripristinata, perché può verificarsi iperpotassiemia durante il riscaldamento.

i. Possibile alimentazione enterale non nutritiva. Al termine dell'ipotermia iniziare con cautela alimentazione per os.

l. Trattamento delle eventuali convulsioni.

m. trattamento con doppio antibiotico (a copertura della possibile sepsi). NB: adattare i dosaggi tenendo conto della disfunzione epatica e renale e del metabolismo più lento dei farmaci in ipotermia.

#### **4b) MONITORAGGIO DURANTE 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
- c) parametri vitali: FC,FR, SAT O<sub>2</sub> e altri come da necessità clinica;
- d) monitoraggio continuo della temperatura rettale profonda;
- e) monitoraggio PA ogni 2 ore o secondo necessità clinica;
- f) ecocardiografia per valutazione cinetica e funzionale;
- g) ECG quotidiano;
- h) valutazione della cute e dei decubiti in relazione al tipo di apparecchiatura utilizzata (adiponecrosi);
- i) monitoraggio laboratoristico (PCR, emocromo, emocoltura, coagulazione, creatinemia, azotemia, elettroliti, troponine).

*NB: l'asfissia ed il trattamento ipotermico sono compatibili con un aumento della PCR e ne riducono la specificità .*

Il riscontro di piastrinopenia ed alterazioni della coagulazione sono frequenti in corso di ipotermia, benché non associati ad incremento di rischio di sanguinamento o trombosi. La somministrazione di concentrati piastrinici e di plasma segue le stesse indicazioni del neonato non in trattamento ipotermico;

- j) ecografia cerebrale entro le prime 24 ore, ripetuta con ecodoppler ogni 48 ore nella prima settimana e poi su indicazione specifica;
- k) EEG durante e a termine ipotermia, poi a una settimana di vita.

#### **4c)RISCALDAMENTO**

La durata del trattamento ipotermico è di 72 ore, quindi bisogna ritornare progressivamente a temperatura normale:

- a) incrementi di 0,5°C/ora;
- b) durata del riscaldamento: almeno 4 ore; evitare il rapido incremento della temperatura;
- c) monitorare attentamente i segni vitali e la pressione arteriosa nelle ore successive per il rischio di ipotensione;
- d) la temperatura rettale del neonato va attentamente controllata per almeno altre 4 ore per evitare un eccessivo riscaldamento.

NB. E' possibile l'insorgenza di convulsioni durante la fase di riscaldamento

#### **4d)EVENTI AVVERSI PER I QUALI È DIMOSTRATA UN'AUMENTATA INCIDENZA IN CORSO DI IPOTERMIA :**

- a) bradicardia sinusale;
- b) trombocitopenia;
- c) adiponecrosi associata o meno ad ipercalcemia anche tardiva.

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.

#### **4e) FOLLOW-UP**

- a) RM encefalo: RM Weight Diffusion a 4-6 giorni di vita
- b) follow-up psicomotorio fino all'età pre-scolare.

### **5) BIBLIOGRAFIA**

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