

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

Scuola di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina

**Corso di Laurea in Infermieristica**

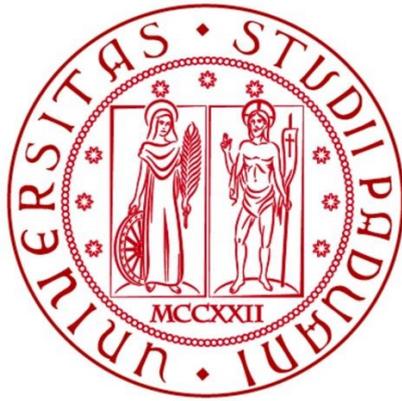
**IPOTERMIA TERAPEUTICA ED  
ENCEFALOPATIA IPOSSICO-ISCHEMICA:  
Revisione della letteratura**

**Relatrice: Prof.ssa Vomiero Valentina**

**Laureanda: Boso Monica  
(Matricola n: 1226689)**

**Anno Accademico 2021-2022**





**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

Scuola di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina

**Corso di Laurea in Infermieristica**

**IPOTERMIA TERAPEUTICA ED  
ENCEFALOPATIA IPOSSICO-ISCHEMICA:  
Revisione della letteratura**

**Relatrice: Prof.ssa Vomiero Valentina**

**Laureanda: Boso Monica  
(Matricola n: 1226689)**

**Anno Accademico 2021-2022**



## ABSTRACT

**Introduzione:** L'encefalopatia ipossico - ischemica è la causa principale del danno neurologico nei neonati alla nascita. La sua incidenza nei paesi sviluppati, nonostante una lieve diminuzione negli ultimi anni, risulta ancora essere piuttosto elevata. Di conseguenza numerosi neonati subiranno danni neurologici e disabilità gravi. Risultano essere notevolmente elevate anche le morti legate al danno encefalico ipossico-ischemico. Attualmente il trattamento con ipotermia terapeutica sembrerebbe essere la tecnica di neuroprotezione più efficace per contrastare morti e danni neurologici. È di fondamentale importanza formare adeguatamente il personale sanitario al fine di intervenire in maniera adeguata ed entro i tempi stabiliti per ridurre l'incidenza.

**Obiettivo:** L'obiettivo di questa tesi è di eseguire una revisione della letteratura inerente alla pratica dell'ipotermia terapeutica nel neonato colpito da encefalopatia ipossico-ischemica, all'interno delle terapie intensive neonatali. Con quest'elaborato si vogliono evidenziare gli approcci clinici che rendono innovativa questa nuova forma di neuroprotezione. Inoltre si vuole analizzare l'efficacia di tale trattamento sulla riduzione del danno encefalico, con conseguente diminuzione degli alti livelli di morte e disabilità ad essa correlati.

**Materiali e metodi:** Questa revisione è stata elaborata utilizzando la banca dati PubMed. In seguito ai risultati ottenuti, sono stati selezionati 26 articoli degli ultimi 13 anni pertinenti al quesito di ricerca. Sono stati considerati articoli free full text ma anche a pagamento, accessibili tramite la proxy docile della Biblioteca Pinali. Gli articoli sono stati selezionati dai risultati ottenuti dall'inserimento di parole libere ed alcuni termini MeSH.

**Risultati:** Gli studi presi in esame, dimostrano che l'attuazione dell'ipotermia terapeutica aiuta a migliorare la sopravvivenza e a ridurre il danno cerebrale a 18-24 mesi di vita. Affinché il trattamento comporti una neuroprotezione efficace deve essere attuato rispettando i criteri d'inclusione ed esclusione, tuttavia permangono ancora numerosi interrogativi sull'attuazione di tale metodica. Di estrema importanza, è il ruolo svolto dall'infermiere che ha un valore prezioso durante tutto il processo.

**Conclusioni:** L'infermiere di terapia intensiva neonatale è parte integrante dell'equipe

sanitaria ed il ruolo che vi esercita ne vede la partecipazione attiva durante l'intero trattamento ipotermico. In più l'infermiere è la figura di riferimento non solo durante l'attuazione dell'ipotermia ma anche per la preparazione e la gestione del neonato intra e post trattamento. Ne emerge inoltre che l'ipotermia incide in maniera preponderante sulla diminuzione degli alti livelli di morte e di disabilità. Tuttavia malgrado i buoni risultati ottenuti con l'attuazione della TH, una piccola parte di neonati non trae beneficio e si porta al seguito danni neurologici, disabilità gravi e morti.

**Keywords:** *“Therapeutic hypothermia“; “Newborn“; “Hypoxic - ischemic encephalopathy (HIE)“; “Neonatal intensive care unit“; “Cooling methods“; “Nursing care“; “Perinatal asphyxia“; “Death“; “Disability“.*

**Parole chiave:** *“Ipotermia terapeutica“; “Neonato“; “Encefalopatia ipossico - ischemica (HIE)“; “Terapia intensiva neonatale“; “Metodi di raffreddamento“; “Assistenza infermieristica“; “Asfissia perinatale“; “Morte“; “Disabilità“.*

## INDICE

<b>INTRODUZIONE</b> .....	3
<b>CAPITOLO 1: ENCEFALOPATIA IPOSSICO - ISCHEMICA ED IPOTERMIA TERAPEUTICA</b> .....	7
1.1 Neonato a termine con danno encefalico.....	7
1.2 Meccanismi fisiopatologici .....	8
1.3 Trattamento ipotermico .....	10
1.4 Criteri di inclusione ed esclusione al trattamento.....	14
1.5 Genitori in TIN .....	17
1.6 Assistenza infermieristica.....	18
<b>CAPITOLO 2: MATERIALI E METODI</b> .....	21
2.1 Obiettivo della tesi.....	21
2.2 Quesito di ricerca.....	21
2.3 Disegno dello studio .....	21
2.4 Fonti dei dati.....	22
2.5 Criteri inclusione .....	22
2.5 Criteri esclusione .....	22
2.6 Il processo di selezione degli studi secondo il Prisma (flow chart) .....	22
<b>CAPITOLO 3: RISULTATI</b> .....	25
3.1 Incidenza, mortalità e disabilità.....	25
3.2 Gli strumenti prognostici.....	28
3.3 L'efficacia del trattamento ipotermico nei paesi a basso reddito .....	30
3.4 Le incertezze sull'ipotermia terapeutica.....	30
3.5 Rapporto rischi / benefici .....	32
<b>CAPITOLO 4: DISCUSSIONE</b> .....	35

<b>CAPITOLO 5: CONCLUSIONI</b> .....	39
--------------------------------------	----

5.1 Conclusioni.....	39
----------------------	----

5.2 Implicazioni per la pratica .....	40
---------------------------------------	----

**BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA**

**ALLEGATI**

## INTRODUZIONE

L'encefalopatia ipossico-ischemica (HIE) è la più comune causa di danno neurologico nel periodo prenatale, con un conseguente aumento del rischio di morte neonatale e disabilità. Tuttavia prima di poter parlare di danno ipossico-ischemico dobbiamo aver ben presente cos'è l'asfissia perinatale, la principale causa dell'encefalopatia ipossico ischemica.

Quando si parla di asfissia perinatale siamo di fronte a delle alterazioni degli scambi gassosi nel feto o nel neonato. In pratica vi è una riduzione della pressione parziale di ossigeno (PO<sub>2</sub>), un aumento della pressione parziale di anidride carbonica (PCO<sub>2</sub>) ed una diminuzione del pH del sangue.

La combinazione di ipossia e di ischemia è la causa principale del danno cerebrale feto-neonatale (encefalopatia ipossico-ischemica).

L'incidenza di tale patologia nei paesi sviluppati è di circa 1-2/1000 nati vivi, di età gestazionale superiore o uguale a 36 settimane. Un numero fortemente elevato, se si pensa l'incidenza di tale patologia su famiglie e sui rispettivi sistemi sanitari.

Una percentuale tra il 10% e il 60% dei neonati asfittici che sviluppano una encefalopatia ipossico-ischemica muore nel periodo neonatale, mentre circa il 25% dei sopravvissuti sviluppa handicap neurologici maggiori (paralisi cerebrale, ritardo mentale, disturbi dell'apprendimento).

Secondo American academy of pediatrics (AAP) il trattamento con ipotermia terapeutica è la strada da intraprendere nei reparti di terapia intensiva neonatale o pediatrici (centri di III livello assistenziale) per il trattamento dei neonati asfittici. Tale trattamento rappresenta l'unico intervento di neuroprotezione attualmente efficace in grado di limitarne il danno. La buona riuscita del trattamento dipende dalla precocità con cui viene iniziato.

È di fondamentale importanza formare adeguatamente i professionisti sanitari al fine di intervenire in maniera adeguata ed entro i tempi stabiliti.

L'assistenza infermieristica studiata nel minimo dettaglio, diventa fondamentale non solo nella cura del neonato, sottoposto ad ipotermia terapeutica ma anche nel dare un sostegno di benessere psicologico ai genitori di questi stessi bambini. In modo

particolare è fondamentale la presenza di personale infermieristico fortemente specializzato 24 ore su 24 per la gestione dell'intero processo.

La revisione della letteratura effettuata, vuol sintetizzare la pratica dell'ipotermia terapeutica nei neonati in seguito ad un danno ipossico-ischemico e l'efficacia di tale trattamento, ponendo particolare attenzione al ruolo dell'infermiere nella gestione del neonato encefalico.

Il primo capitolo definisce le caratteristiche del neonato con encefalopatia ipossico-ischemica, le disfunzioni tipiche correlate al danno ipossico - ischemico, i principali meccanismi fisiopatologici implicati, l'utilizzo del trattamento ipotermico come principale strumento per limitare il danno encefalico, i criteri d'inclusione ed esclusione per essere candidabili a tale trattamento ed infine l'approccio infermieristico nella gestione non solo del neonato ma anche di quella genitoriale.

Il secondo capitolo riguarda i materiali e i metodi con cui è stata realizzata la seguente revisione della letteratura.

Il terzo capitolo sottolinea i risultati ottenuti dalla revisione, ossia l'efficacia dell'ipotermia terapeutica con conseguente riduzione di danno neurologico e morte neonatale a 18-24 mesi di vita e gli interventi infermieristici correlati alla gestione del neonato sottoposto a tale trattamento.

Nell'ultima sezione viene discusso quanto emerso dalla revisione affrontata ed infine le conclusioni tratte.

L'anno scorso sfogliando una semplicissima rivista, vidi un articolo con l'immagine di un neonato, che catturò in modo particolare la mia attenzione. Raffigurava un neonato con una moltitudine di fili e tubicini che attraversavano il corpicino. Sotto l'articolo affermava l'importanza della tecnica dell'ipotermia terapeutica, e venivano sottolineate le numerose difficoltà per l'attuazione di tale procedura. In modo particolare veniva sottolineato l'esito particolarmente positivo che tale metodica aveva sui neonati asfittici, con riduzione della mortalità ed delle eventuali disabilità ad essa associate.

Tuttavia l'attuazione di tale procedura poteva essere effettuata solo nei centri neonatali di III livello, in quanto terapia dalle elevate spese sanitarie. Limitazione che ha ostacolato nel tempo lo sviluppo di tale metodica.

Pertanto si è consolidata sempre più in me l'idea, di stendere una tesi che mi portasse a fare delle ricerche in questo campo, cercando di approfondire quanto più possibile sull'ipotermia terapeutica, immaginando un domani, dove questa metodica sia considerata un Gold standard di cura per i neonati con HIE moderata o grave, e sia accessibile a tutti ed in tutte le terapie intensive neonatali.



## **CAPITOLO 1: ENCEFALOPATIA IPOSSICO - ISCHEMICA ED IPOTERMIA TERAPEUTICA**

### ***1.1 Neonato a termine con danno encefalico***

La nascita è un momento delicato, dove avvengono dei cambiamenti significativi. Se per nove mesi il feto respira e si nutre attraverso la placenta che lo mette in comunicazione con la madre, con la nascita il feto diventa un essere autonomo, che deve essere in grado di gestire i propri scambi respiratori.

In alcuni casi nel momento della nascita si possono verificare delle alterazioni degli scambi gassosi, che se lievi, possono essere ben tollerati, mentre se moderati si associano a profonde alterazioni a livello di vari apparati e si parla in questo caso di asfissia.

Nel neonato asfittico, vi è un'associazione tra ipossia (diminuzione dell'apporto di ossigeno nell'afflusso di sangue) ed ischemia cerebrale (diminuzione del flusso sanguigno), infatti si parla di danno ipossico-ischemico. Pertanto in genere si verifica un'ischemia che viene preceduta o accompagnata da un'ipossiemia. La combinazione di questi due eventi comporta un ridotto apporto di ossigeno e nutrienti, in particolare modo il glucosio (1).

L'encefalopatia ipossico ischemica (HIE) quindi può essere definita come una lesione cerebrale, data da una riduzione del flusso di sangue ed ossigeno al cervello del feto, in seguito ad un evento ipossico-ischemico che può avvenire nel periodo prenatale, durante il parto o subito dopo la nascita.

I principali sintomi clinici dell'encefalopatia ipossico ischemica includono: convulsioni, alterazione della coscienza, respiro debole, scarso tono muscolare e squilibrio metabolico. Inoltre può causare delle complicanze croniche come paralisi cerebrale, ritardo mentale, difficoltà di apprendimento ed epilessia.

L'encefalopatia neonatale, causata da un danno ipossico-ischemico, ha un'incidenza ancora piuttosto elevata nel neonato a termine con conseguenze neurologiche permanenti e disabilità gravi oltre a morte e morbidità. Grazie ai numerosi interventi nel tempo, l'HIE si è ridotta notevolmente, ma rimangono a tutt'oggi numeri ancora molto elevati dei danni correlati. L'incidenza è di circa 1-2 neonati per 1000 nascite a

termine nei paesi sviluppati, mentre nei contesti con risorse molto limitate l'incidenza aumenta notevolmente fino a 4-5. In questi paesi scarsamente sviluppati l'OMS calcola che 8% dei decessi in età neonatale è riconducibile ad asfissia perinatale (1).

Il rischio di morte nei neonati con encefalopatia ipossico-ischemica è pari al 60%, mentre la gran maggioranza dei sopravvissuti presenta conseguenze o disabilità molto gravi.

L'encefalopatia ipossico-ischemica può essere classificata in lieve, moderata o grave, questo grazie alla stadiazione tramite la Senart & Senart. La stadiazione clinica del neonato è un processo fondamentale, in quanto permette di classificare il neonato in base alla gravità del danno ipossico-ischemico ed eventualmente intervenire con l'approccio migliore. Grazie a questo metodo possiamo classificare l'HIE in vari stadi (2).

Stadio I, lieve: il neonato presenta ipervigilanza, iperreflessia, risposte autonome simpatiche e un normale elettroencefalogramma (EEG).

Stadio II, moderata: i neonati presentano ottundimento, lieve ipotonia, postura dei flessori, risposte parasimpatiche e convulsioni. In alcuni casi può essere successivo allo stadio I, nei casi più complessi si presentava fin da subito.

Stadio III, grave: bambini stuporosi, flaccidi, con tronco cerebrale assente o soppresso, EEG completamente attenuati o discontinui. Questi neonati presentano gli esiti clinici peggiori (2).

### ***1.2 Meccanismi fisiopatologici***

Gli eventi scatenanti dell'encefalopatia ipossico-ischemica, da come si deduce dalla parola stessa che ne identifica la patologia, sono dovuti ad un'ipossiemia che si combina ad un'ischemia cerebrale. L'HIE non è un singolo evento, ma bensì un processo in evoluzione (3).

Il danno che sta alla base del HIE è un processo abbastanza complesso, che inizia con un insulto ipossico che si protrae nel tempo. Il danno provocato da questi insulti si compone di diverse fasi: La prima è determinata dalla depolarizzazione delle cellule ipossiche con una conseguente mancanza di energia per tutti gli altri processi, causando una diminuzione dei lattati (4,5,6).

Durante questa fase, quantità discrete di neuroni muore per necrosi cellulare, dovuta alla mancanza di ossigeno (4,5).

Nella seconda fase, latente, vi è un parziale recupero, (energia secondaria) del metabolismo ossidativo delle cellule cerebrali, destinato comunque ad andare incontro ad deterioramento (6). L'esaurirsi di quest'energia secondaria provoca un'alterazione dei gradienti chimici transmembrana, di conseguenza vengono rilasciati componenti neuro aminoacidi nel compartimento extracellulare, da ciò ne deriva una serie di reazioni a cascata biochimica e molecolare che provocano nelle ore seguenti al danno, l'aggravamento della situazione. In altre parole vi è un accumulo di radicali liberi dell'ossigeno e di mediatori citochimici pro infiammatori che sono i presupposti del danno neuronale irreversibile (6).

E' sempre in questa fase che si verifica una morte degli elementi neuronali per necrosi ed apoptosi, in quanto molti neuroni non muoiono durante la prima fase dell'insulto ma dopo l'ossigenazione cerebrale (5). L'evoluzione del danno neurologico che si evidenzia nel corso dei primi giorni o settimane permette di differenziare l'HIE perinatale da un'encefalopatia neonatale da altra origine (6).

Diversi studi clinici, evidenziano che l'approccio migliore di fronte ad un processo di encefalopatia ipossico- ischemica sia l'ipotermia terapeutica che per essere efficace, deve essere iniziata prima dell'inizio del deterioramento secondario, ovvero entro le sei ore dalla nascita, per avere una neuroprotezione di lunga durata e con migliori effetti positivi (6).

I migliori risultati correlati alla prognosi a medio-lungo termine, ottenuti tramite la tecnica ipotermica sono stati rinvenuti in quei neonati che hanno sviluppato un encefalopatia media-grave (7).

La terapia tramite ipotermia terapeutica, ha come obiettivo principale la modulazione della riduzione della produzione di ossigeno, e del tasso metabolico conseguente alla carenza di ossigeno e della produzione di anidride carbonica, evitando la cascata infiammatoria e facilitando infine la produzione di un effetto neuroprotettivo endogeno (7).

### *1.3 Trattamento ipotermico*

I neonati con un encefalopatia ipossico-ischemica, rappresentano un'enorme sfida terapeutica per la sanità, a causa dell'alto numero di morti e conseguenze neurologiche che colpiscono il bambino fin dalla nascita.

L'Accademia americana di pediatria (AAP) ne dà la seguente definizione: “patologia dalle frustrazioni cliniche irrisolte di medicina neonatale contemporanea “(3). Per tanto siamo di fronte ad un problema legato alla scienza medica che è alla base di tale patologia, che ci costringe ad affrontare anche un problema sociale, familiare ed economico.

Diverse evidenze cliniche nel tempo hanno dimostrato che l'approccio tramite ipotermia terapeutica migliora la sopravvivenza del neonato con HIE, in modo particolare riduce significativamente le disabilità, comprese quelle più complesse come ad esempio la paralisi cerebrale (5).

Tuttavia una piccola percentuale di bambini non beneficia del trattamento ipotermico e sopravvive con disabilità.

L'ipotermia agisce con i meccanismi d'azione sotto elencati:

- Riduce il metabolismo cerebrale, previene l'edema.
- Riduce il consumo di energia.
- Riduce/elimina l'accumulo di aminoacidi citotossici e ossido nitrico.
- Inibisce il fattore di attivazione delle piastrine e cascata infiammatoria.
- Sopprime l'attività dei radicali liberi.
- Impedisce l'apoptosi neuronale.
- Riduce l'entità della lesione cerebrale (3).

Quando si parla di trattamento tramite ipotermia terapeutica, innanzi tutto bisogna fare un po' di chiarezza sulle modalità attualmente disponibili ed utilizzate all'interno delle terapie intensive neonatali.

Si può parlare di ipotermia attiva oppure passiva.

Si parla di ipotermia passiva quando non si utilizzano metodiche specifiche, ma si agisce spegnendo tutte le forme di riscaldamento presenti nella termoculla. Questa

misura in genere è sufficiente per abbassare la temperatura del bambino a 35 C°, tenendo in considerazione anche la riduzione spontanea che si verifica nei neonati asfittici. Metodica utilizzata solo ed esclusivamente per guadagnare tempo affinché il neonato possa essere trasferito in un centro di terzo livello, dove verrà poi portata avanti con apparecchiature specifiche (3).

Mentre l'ipotermia attiva si attua quando il cervello viene raffreddato tramite la metodica total body oppure selettiva della testa.

- Ipotermia terapeutica total body: si esegue tramite l'utilizzo di una coperta o di un materasso ad acqua, collegato ad un apparecchio raffreddante. Questi dispositivi sono dotati di servocontrollo, che consente di mantenere la temperatura stabile ed eseguire variazioni di temperatura dell'acqua in modo automatico. Questa metodica ha il vantaggio di permettere un accesso comodo al capo del neonato per il posizionamento dell'EEG ad ultrasuoni. Si tratta di un raffreddamento sistemico che fornisce un'ipotermia omogenea alla corteccia cerebrale e alle strutture cerebrali profonde (5).
- Ipotermia terapeutica selettiva della testa: si esegue mettendo sulla nuca del neonato un caschetto refrigerante. Il raffreddamento selettivo della testa raffredda la corteccia e le regioni cerebrali centrali (5).

Fino ad ora non ci sono dati chiari che determinino che una modalità di raffreddamento sia superiore all'altra per efficacia, attualmente risultano avere la stessa potenzialità, sta al neonatologo la decisione se intraprendere l'una o l'altra (4).



**Figura 1:** Neonato con danno encefalico sottoposto ad ipotermia terapeutica mediante la tecnica total body con l'utilizzo di un materassino ad acqua collegato ad un apparecchio raffreddante servocontrollato. Fonte: Nurse times. Titolo: L'ipotermia terapeutica indotta nel neonato (15).



**Figura 2:** Neonato sottoposto al trattamento ipotermico mediante la tecnica selettiva della testa. Fonte: Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. Titolo: Techniques for therapeutic hypothermia during transport and in hospital for perinatal asphyxial encephalopathy (16).

L'efficacia dell'ipotermia terapeutica è strettamente legata al momento d'inizio, alla profondità e alla durata del raffreddamento (5).

Tale trattamento viene eseguito tramite l'attuazione di tre fasi: raffreddamento, mantenimento, riscaldamento.

- Raffreddamento o induzione: Tanto prima viene attuata questa fase di raffreddamento, maggiore sarà l'efficacia del trattamento. In questa fase l'obiettivo è ridurre la temperatura interna a 33-34 C° in circa 40 minuti
- Mantenimento: lo scopo di questa fase è mantenere costante la temperatura raggiunta nella fase precedente e mantenerla tale per 72 ore.
- Riscaldamento o rewarming: L'obiettivo di questa fase è riportare il neonato ad una temperatura fisiologica, in modo lento e controllato. In genere l'aumento della temperatura avviene con un incremento di 0.2-0.5 C° all'ora. Si tratta di una fase estremamente delicata in quanto l'aumento della temperatura anche se di per sé avviene in modo graduale può indurre nel bambino un'alterazione della pressione sanguigna con conseguente vasodilatazione periferica, inoltre la presenza di potassio intracellulare e il riscaldamento indotto può portare una iperkaliemia. Particolare attenzione va posta anche alle possibili convulsioni, date dall'aumento del metabolismo cerebrale che induce lo scatenarsi di convulsioni. In tali casi potrebbe essere necessario ridurre il processo di riscaldamento ed avanzare in modo più lento e controllato (5).

E' fondamentale ricordare che tale tipo di trattamento non può essere sospeso ma deve essere eseguito interamente per un risultato ottimale. Durante tutto il processo è fondamentale tenere monitorato il neonato con parametri vitali, monitoraggio continuo delle funzioni cerebrali tramite EEG, bilancio E/U, esami ematochimici (glicemia ed elettroliti per possibili complicanze d'organo)

#### ***1.4 Criteri di inclusione ed esclusione al trattamento:***

Numerosi studi hanno dimostrato che il trattamento con ipotermia terapeutica deve essere iniziato entro le sei ore dalla nascita del neonato, la cosiddetta finestra terapeutica, per avere esito positivo (6).

Come detto nei sottocapitoli precedenti è dimostrato che l'ipotermia è efficace per ridurre il danno neurologico nei neonati a termine colpiti da danno ipossico-ischemico (6).

Un neonato ancor prima di essere selezionato come possibile candidato per essere sottoposto al trattamento neuroprotettivo, deve avere una diagnosi di asfissia perinatale, mentre il secondo requisito è la presenza di un'encefalopatia, diagnosticata attraverso un accurato esame neurologico (8).

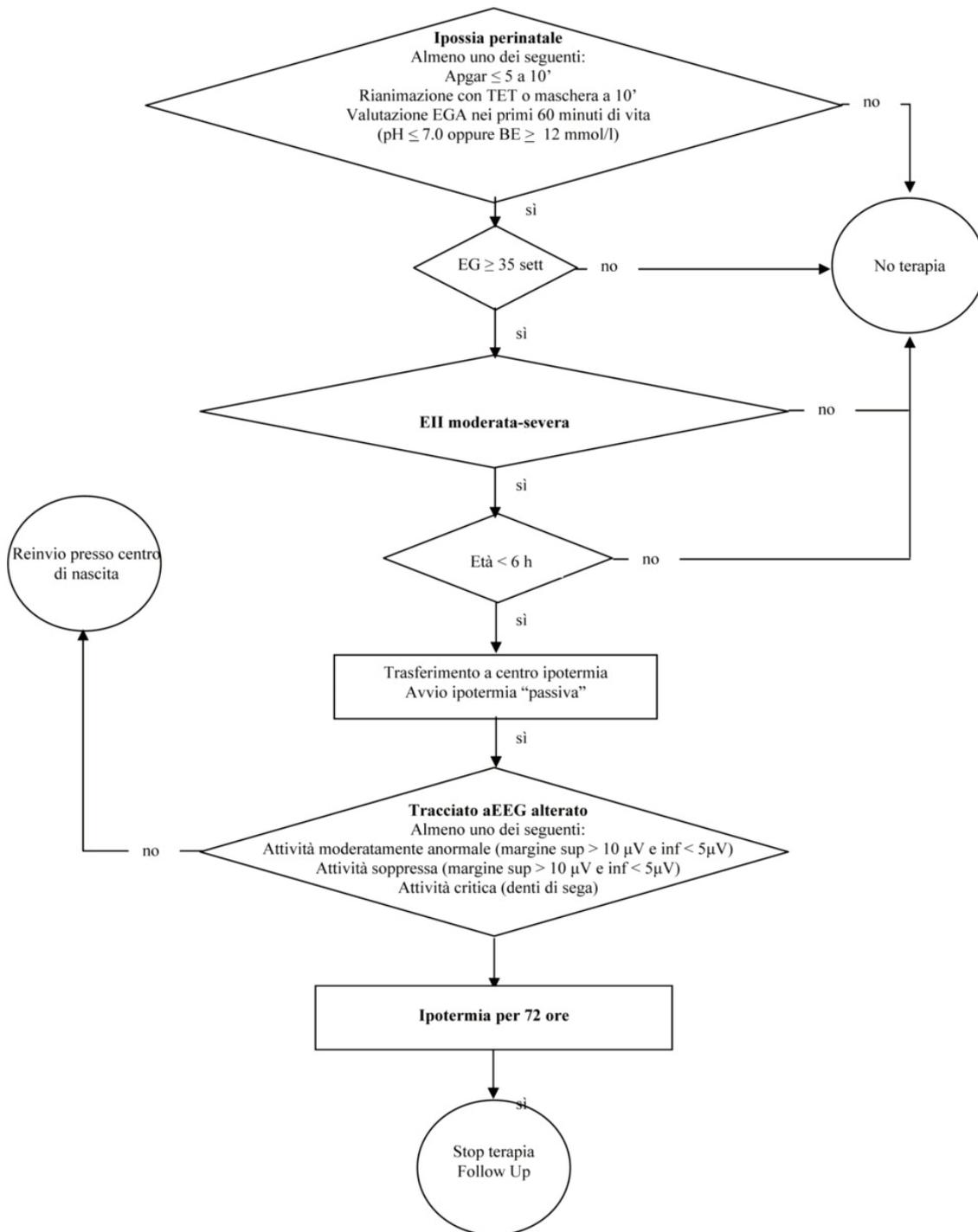
L'American Heart Association (AHA) e l'International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) hanno aggiornato le linee guida per la rianimazione cardiopolmonare e l'assistenza cardiovascolare di emergenza, all'interno delle quali vi erano anche le indicazioni sui criteri di inclusione ed esclusione al trattamento ipotermico (9). Criteri riportati anche dalle Raccomandazioni italiane per il trattamento ipotermico (27).

- Criteri di inclusione:

1. Età gestazionale > 35 settimane
2. Peso alla nascita > 1800 gr
3. Tempo trascorso tra la nascita e la possibile TH inferiore a 6 ore
4. La presenza di almeno uno dei seguenti criteri primari:
  - Punteggio Apgar di 5 o inferiore a 10 minuti
  - Rianimazione per più di 10 minuti che richiede supporto respiratorio
  - Acidosi fetale o neonatale: PH < 7.0, BE >16 mmol/l (11,26).

Il prelievo per avere diagnosi di una possibile acidosi deve essere eseguito il prima possibile entro i 60 minuti di vita. La tecnica migliore sarebbe quella di eseguire l'EGA dall'arteria ombelicale (26).

5. La presenza di almeno uno dei criteri secondari, purché sia presente almeno un criterio primario:
  - Coscienza alterata (letargia, stupore)
  - Tono ipotonico, riflessi alterati (compresi pupille e movimento degli occhi), riflesso di suzione assente o diminuito e convulsioni (11,26).
  
6. Un ulteriore criterio che deve essere presente è la valutazione neurologica del neonato entro i 30 e 60 minuti dalla nascita tramite lo schema di valutazione neurologica (26).
  - Criteri di esclusione:
    1. Mancata diagnosi di HIE e/o asfissia perinatale
    2. Neonati con peso alla nascita inferiore a 1800 gr
    3. Disturbi legati alla coagulazione, che non traggono beneficio dalla somministrazione di piastrine, plasma o crioprecipitato
    4. Altre condizioni ritenute molto serie, per cui in accordo con i genitori del neonato si decide di non intervenire con TH (11,26).



**FIGURA 3:** Criteri d’inclusione ed esclusione sanciti dalla società Italiana di neonatologia. Fonte: SIN società Italiana di neonatologia. Titolo: Raccomandazioni per l’assistenza al neonato con encefalopatia ipossico-ischemica candidato al trattamento ipotermico (26).

### ***1.5 Genitori in TIN***

Come già detto precedentemente, la pratica dell'ipotermia terapeutica migliora la sopravvivenza e lo sviluppo neurologico dei neonati. Durante questo lungo ed impegnativo percorso, non va tralasciata una figura estremamente importante, quella genitoriale. Diviene fondamentale capire il punto di vista dei genitori, in modo da comprendere e migliorare la cura del neonato e l'assistenza infermieristica all'interno delle TIN, affinché ci sia un'assistenza centrata sulla famiglia in modo globale (12).

E' fondamentale capire come questo processo viene vissuto dai genitori. Dalle interviste effettuate, molti di loro non si aspettavano di intraprendere un percorso così articolato, descritto come un andirivieni di emozioni e pensieri diversi sia positivi che negativi.

Secondo lo studio condotto da Nassef et al., 2020 sulle esperienze dei genitori di neonati TH, alcuni di loro dichiarano di aver vissuto un momento speciale durante e dopo il riscaldamento, identificato dai genitori stessi come un "momento di rinascita" e un cambiamento esistenziale nel loro atteggiamento personale nei confronti della vita stessa (12).

A differenza, nello studio qualitativo condotto da Lemmon et al., 2016 si sottolinea invece le esperienze dei genitori di neonati sottoposti a TH vissute come perdita di un normale periodo postnatale genitore-bambino a causa del processo TH messo in atto fin dalle prime ore (13). Le mamme hanno sottolineato in modo particolare la mancanza della pratica del "skin to skin" in altre parole, il contatto pelle a pelle. Infatti come viene dichiarato da una madre nell' intervista semistrutturata (13), il neonato le viene tolto per essere sottoposto ai trattamenti, nelle prime ore di vita per rivederlo solo alcune ore dopo, pieno di tubi del ventilatore, cateteri endovenosi e cavi di monitoraggio, capendo così che la situazione è grave. Il problema emotivo più impattante è stato non poter tenere in braccio il proprio bambino durante TH, ciò è stato definito come l'evento più difficile da superare.

Alla nascita molto spesso, i neonati venivano allontanati fin da subito dalla madre, la maggior parte delle volte venivano trasferiti anche in un altro ospedale, lì dove la tecnica ipotermica veniva messa in atto. Questo rendeva il processo ancor più difficile da parte dei genitori, da metabolizzare. I padri si trovarono impreparati in quanto venivano presi di riferimento come comunicatori primari e per le decisioni mediche.

Molto spesso si sono ritrovati in situazioni in cui necessitavano di aiuto per riuscire ad elaborare tutte le informazioni. Quasi tutti i genitori hanno dichiarato di aver lasciato la terapia intensiva neonatale con un certo grado di incertezza prognostica ed erano impreparati a quanto stressante potesse essere questa situazione per mesi o anni (13). I genitori di questi piccoli, hanno denunciato che la comunicazione da parte di pediatri, neonatologi e medici implicati nella cura del proprio neonato non era sempre delle migliori, motivo per cui si trovavano in un limbo dove avevano numerosi quesiti. E' qui che la figura infermieristica come loro dichiarano, ha portato a loro un aiuto fondamentale in tutto questo percorso. Hanno avuto difficoltà in particolar modo a comprendere il quadro generale del proprio piccolo e del tipo di trattamento che avrebbe dovuto intraprendere. Molte informazioni date dal personale medico ai genitori sulla TH risultano essere estremamente tecniche e difficili da capire. Le famiglie hanno visto nella figura infermieristica un sostegno ed un aiuto nel recepire le informazioni provenienti dalle figure mediche. I risultati di questo studio e di altri suggeriscono che gli infermieri siano partecipanti attivi e stimati in tutte le principali discussioni con la famiglia (13).

### ***1.6 Assistenza infermieristica***

Il trattamento ipotermico, rientra nelle procedure terapeutiche che richiedono un'alta complessità assistenziale, pertanto è opportuno che il personale medico-infermieristico sia preparato e sappia come agire tempestivamente. L'assistenza infermieristica è estremamente importante dalla nascita e per tutte le fasi del trattamento (20). Se il nascituro nasce in un centro spoke e vi sono i criteri d'inclusione al trattamento, dovrà essere contattato nell'immediato il centro di riferimento per tale procedura, inoltre dovrà essere organizzato il trasporto fin da subito. In tutto questo processo non è da dimenticare che vi saranno dei genitori a cui spiegare cosa sta succedendo e cui dare supporto (20,21).

Una volta che il neonato sarà giunto a destinazione, inizia il vero lavoro svolto dall'infermiere in equipe con tutto il gruppo.

L'assistenza infermieristica si concentra su 4 fasi ben precise, dove bisogna saper agire in modo rapido e coordinato, cooperando in equipe per il bene del neonato. Le fasi sono così definite:

- **Preparazione e verifica funzionamento materiale:**

- Posizionamento elettrodi ed esecuzione del tracciato grafico cerebrale (EEG)
- Ridurre o minimizzare gli stimoli esterni (luce, rumori,)
- Posizionamento di un catetere vescicale Foley
- Posizionamento sonda rettale per monitoraggio temperatura
- Predisporre tutto l'occorrente per il trattamento TH, inoltre verificare il corretto funzionamento.

- **Monitoraggio del neonato intra procedurale**

- Monitoraggio continuo temperatura cutanea e rettale (sonda posizionata a livello del plesso venoso profondo situato a circa 6cm dall'orifizio anale)
- Monitoraggio pressione arteriosa cruenta ogni ora
- ECG ogni 24 ore
- Rilevare PV in base alla necessità clinica, in caso di ipotensione bisogna somministrare dopamina e dobutamina
- Gestione E-U, il neonato asfittico è a rischio di insufficienza renale e sindrome da inappropriata secrezione di adiuretina
- Cambiare il neonato di posizione frequentemente, per evitare l'insorgenza di possibili lesioni da decubito (ogni due ore)
- Peso e diuresi oraria
- Gestione glicemia <46
- Esami di laboratorio (PCR, azotemia, emocromo, coagulazione, elettroliti, troponina)
- Controllo registrazione continua EEG durante l'intero processo ipotermico
- Eco celebrale dopo 24 ore e successivamente ogni 48 ore
- Sospensione nutrizione enterale, in quanto la motilità intestinale risulta compromessa dall'ipotermia

- Asepsi durante tutte le procedure sul neonato, in quanto l'ipotermia aumenta la probabilità di sviluppare infezioni
- Somministrazione della terapia prescritta: sedativi, analgesici, antibiotici
- Controllare durante tutte le fasi, che tutto stia andando bene, in modo particolare dopo 72 ore verificare che stia progredendo il riscaldamento del neonato che la temperatura passi da 33 a 35 con incrementi di 0.5 all'ora. Il riscaldamento deve avvenire in modo lento per evitare che l'effetto ipotermico messo in atto finora svanisca e che non si sviluppino crisi convulsive (14,15).

- **Supporto medico:**

- Prestare supporto medico, nel posizionamento di cateteri e sonde
- Supporto nella somministrazione di eventuali terapie:

Trattamento convulsioni ( fenobarbital, fenitoina, benzodiazepine)

Sedo-analgesia con morfina o fentanile in infusione continua

Supporto farmacologico cardiovascolare in base alle alterazioni ECG

Trattamento con doppio antibiotico per prevenire una possibile sepsi

- **Sostegno emotivo della famiglia:**

- I genitori di questi neonati sono sottoposti ad alti livelli di stress, è fondamentale l'azione svolta dagli infermieri come supporto emotivo. Gli infermieri devono saper spiegare cosa sta succedendo e accompagnarli in questo arduo percorso. I genitori di questi piccoli, ripongono in loro estrema fiducia in quanto si prendono cura del proprio neonato durante tutto il percorso (14).

## CAPITOLO 2: MATERIALI E METODI

### *2.1 Obiettivo della tesi:*

L'obiettivo di questa tesi è di eseguire una revisione della letteratura inerente alla pratica dell'ipotermia terapeutica nel neonato colpito da encefalopatia ipossico ischemica all'interno delle terapie intensive neonatali. Con quest'elaborato si vogliono evidenziare gli approcci clinici che rendono innovativa questa nuova forma di neuroprotezione. Inoltre si vuole analizzare l'efficacia di tale trattamento sulla riduzione del danno encefalico, con conseguente diminuzione degli alti livelli di morte e disabilità ad essa correlati.

La ricerca si focalizza sulla descrizione del neonato con danno encefalico, sui criteri di inclusione ed esclusione per la pratica del TH, sulle fasi di tale trattamento, sui principali fattori di rischio implicati, sul rapporto genitori - personale sanitario all'interno delle TIN e sull'importanza che assume la figura infermieristica nel corso di tale trattamento.

### *2.2 Quesito di ricerca:*

La formulazione del quesito di ricerca per tale elaborato si delinea sul seguente PICO

- **P** (Patient / Population): Neonati con encefalopatia ipossico ischemica, a seguito di asfissia perinatale
- **I** (Intervention): Ipotermia terapeutica
- **O** (Outcome): Riduzione del danno encefalico, con conseguente diminuzione degli alti livelli di morte e disabilità ad essa correlati.

### *2.3 Disegno dello studio:*

Revisione sistematica della letteratura

#### **2.4 Fonti dei dati:**

Le parole chiave utilizzate per la realizzazione del seguente elaborato sono: “Therapeutic hypothermia“, “Neonatal encephalopathy”, “Newborn”, “Perinatal asphyxia”, “Hypoxic-ischemic encephalopathy”, “Neonatal intensive care unit”, “Cooling methods”, “Nursing care”, “Death”, “Disability”.

Per l’intera ricerca è stato utilizzato l’operatore booleano AND.

#### **2.5 Criteri inclusione:**

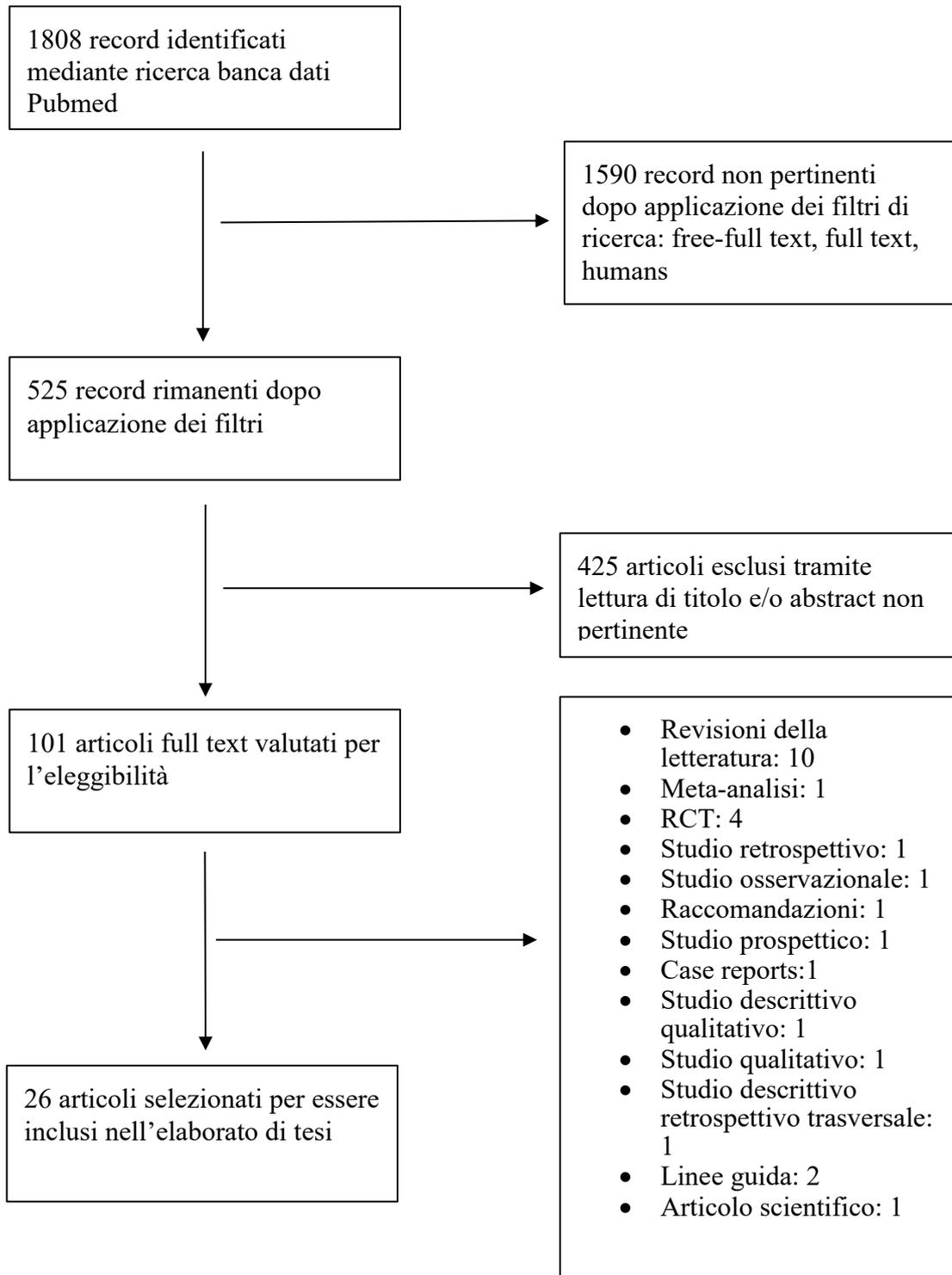
- Articoli pubblicati negli ultimi 13 anni
- Anni dal 2009 al 2022;
- Articoli “full text “gratuiti o visionati tramite la Proxy docile;
- Articoli pertinenti all’argomento di tesi che rispondevano al quesito di ricerca;
- Tipologia degli studi (revisioni della letteratura, linee guida, meta analisi, studi randomizzati controllati, studi osservazionali, studi qualitativi, case reports, articoli scientifici, raccomandazioni);

#### **2.5 Criteri esclusione:**

- Studi incompleti e non ancora conclusi;
- Articoli non reperibili in modalità “full text ”;
- Articoli non pertinenti all’ambito neonatale;
- Articoli precedenti al 2009;

#### **2.6 Il processo di selezione degli studi secondo il Prisma (flow chart)**

Il percorso di selezione dei 26 articoli di ricerca (si veda allegato 1) è esplicito attraverso il modello flow chart PRISMA 2009.





## CAPITOLO 3: RISULTATI

### *3.1 Incidenza, mortalità e disabilità*

Il trattamento ipotermico negli anni venne, da prima testato in numerosi modelli animali successivamente, data l'efficacia, è stato poi eseguito sul neonato umano e da allora viene studiato in numerosi paesi tra cui America, Europa, Cina, Australia, India, ed Africa (18).

Nel corso degli anni sono stati effettuati alcuni trial clinici i quali hanno stabilito un elevato grado di sicurezza ed efficacia del trattamento ipotermico, con un aumento della sopravvivenza e una diminuzione delle disabilità in quei neonati a cui nelle prime ore di vita era stato diagnosticato un HIE moderata-grave.

Si stima che a livello globale ci sia un'incidenza media di 1.5 / mille nati vivi, interessando 1.15 milioni di neonati all'anno nel mondo (37). L'ipotermia terapeutica ad oggi sembra essere l'unica possibilità di trattamento nei confronti del HIE moderata/grave. Dai numerosi studi emerge che il trattamento ipotermico ha ridotto il rischio di morte e disabilità dal 60% al 46% a 18-24 mesi di vita nei paesi ad alto reddito (17).

Recenti studi sottolineano che il tasso di mortalità riportato dai neonati va dal 10% al 60%, e tra coloro che riescono a sopravvivere circa il 25% presenta gravi problemi di sviluppo neurologico a lungo termine.

Ripercorrendo la storia sui primi studi di efficacia dell'ipotermia terapeutica, ci vengono a supporto tre studi principali (18).

Come viene analizzato da Bonifacio et al., 2022 sono tre gli studi che stanno alla base dell'evoluzione dell'ipotermia terapeutica; studi ormai eseguiti negli anni passati ma che rivestono pur sempre una particolare importanza. Anche Edwards et al., 2010 con una meta-analisi mette a confronto questi tre principali studi determinando che il trattamento ipotermico ha ridotto significativamente il rischio di mortalità e disabilità a 18-24 mesi.

Gli studi a riguardo sono: NICHD, Cool Cap trial, ed infine il TOBY.

Il NICHD ha incluso 208 neonati, di questi 106 sono stati trattati con ipotermia, da tale studio è emersa una riduzione della mortalità e della disabilità moderata-severa (18).

Il Cool Cap Trial, ha studiato 234 neonati suddivisi in due rispettivi gruppi: 116 neonati hanno ricevuto un'ipotermia selettiva della testa, mentre i restanti 118 hanno ricevuto cure standard (21). Il raffreddamento ipotermico in questo caso selettivo della testa, ha avuto buoni risultati in quei neonati che alla nascita presentavano alterazioni a livello dell'EEG con una gravità relativamente bassa. Quei neonati con un'alterazione estremamente grave, non hanno mostrato alcun miglioramento apparente a 18-22 mesi d'età.

Infine abbiamo il più grande studio multicentrico randomizzato controllato mai condotto su l'ipotermia terapeutica il così detto studio TOBY. In questo caso sono stati studiati 325 neonati, di questi 163 sono stati sottoposti a raffreddamento, mentre i restanti 162 hanno ricevuto le semplici cure della terapia intensiva neonatale. I piccoli del gruppo raffreddato non hanno avuto una riduzione della mortalità e disabilità se paragonati al gruppo non raffreddato, tuttavia ne emerge un miglioramento degli esiti neurologici tra i sopravvissuti (24).

La temperatura interna di 33-34 C° negli studi TBOY e NICHD è stata raggiunta mediante l'utilizzo di diverse coperte di raffreddamento applicate su tutto il corpo, mentre nello studio CoolCap il raffreddamento di 34-35 C° si è ottenuto mediante il raffreddamento della sola testa (19).

NICHD, TOBY e CoolCap hanno dimostrato che il trattamento ipotermico risulta essere vantaggioso, con numerosi effetti positivi, continuano comunque gli studi che ne analizzano l'efficacia (19).

All'interno di questi studi, i neonati trattati tramite trattamento ipotermico hanno mostrato tassi più bassi di disabilità grave, paralisi cerebrale, cecità, sordità ed infine ritardo neurologico

Il risultato più significativo si evidenzia nello studio NICHD (19).

Nel corso degli anni si sono poi susseguiti molteplici studi che determinano sempre più risultati ottimali nell'applicazione del trattamento ipotermico e hanno confermato sempre più l'efficacia di tale trattamento.

Esaminando uno studio randomizzato controllato il neo.nEURO.network RCT del 2010, che prendeva in considerazione un campione di 129 neonati di cui 64 trattati in ipotermia mentre i restanti 65 in normotermia si sono avuti i seguenti risultati: il tasso

di morte e disabilità grave era significativamente più basso per i bambini trattati con ipotermia (51%), rispetto alla normotermia (83%)

Da tale studio se ne deduce inoltre che la gravità dell'encefalopatia ha influenzato significativamente l'esito.

Tasso di morte: 38% nei gruppi ipotermia e del 57% nel gruppo normotermia

Tasso di disabilità grave: 21,2% nel gruppo ipotermia e del 60,0% nel gruppo di controllo (29).

L'analisi ha rivelato che l'ipotermia ha avuto un effetto protettivo statisticamente significativo nel gruppo HIE grave, tuttavia nel gruppo HIE moderata i risultati sono stati meno soddisfacenti molto probabilmente a causa della dimensione del campione più piccola rispetto agli altri studi.

Analizzando lo studio randomizzato controllato condotto da Shankaran et al., 2014 si vuole porre una risposta ai tanti interrogativi ed incertezze presenti sull'ipotermia terapeutica. Con questo studio si è voluto analizzare se un trattamento di raffreddamento più profondo (inferiore a 32 C°) ed più lungo (120 ore) potesse avere effetti maggiormente neuro protettivi rispetto al trattamento standard. Con tale studio emerge che un raffreddamento più protratto e di maggior intensità non porta con se alcun effetto neuroprotettivo maggiore rispetto ad un trattamento standard. Anzi emergono complicanze intra procedurali dati da un raffreddamento più intensivo e quindi maggiori livelli di stress al neonato con una minor neuroprotezione. Un raffreddamento di questo tipo più lungo e più profondo è stato associato oltre a maggiori complicanze anche a tempi di degenza maggiori.

Le numerose evidenze scientifiche e gli studi presi in esame, determinano che il trattamento messo in atto tramite l'attuazione dell'ipotermia, migliora su ampia scala la sopravvivenza senza disabilità e riduce in modo significativo la disabilità grave e la paralisi cerebrale a 18-24 mesi di vita (6).

Si è dirottati verso un futuro dove l'ipotermia terapeutica sarà considerata parte dell'assistenza clinica e trattamento di routine da poter applicare in tutte le terapie intensive neonatali e non solo quelle di terzo livello (25).

Come viene riportato dalla revisione di Drury et al., 2010 se ne deduce che l'ipotermia riduce il tasso di mortalità senza aumentare il tasso di disabilità nei neonati. Pertanto

vi è una diminuzione del tasso di disabilità maggiore con un rispettivo aumento del tasso di sopravvivenza con lieve alterazione della funzione neurologica.

Diversi studi riportano il successo del trattamento ipotermico che viene fortemente influenzato dalla gravità dell'HIE, ne consegue un minor esito della neuroprotezione per quei neonati che presentano un'encefalopatia ipossico ischemica stadiata come grave.

Diverse delle evidenze scientifiche prese in esame, suggeriscono che l'TH abbia maggiori benefici se applicata nei neonati con HIE moderata. L'entità della lesione cerebrale nei neonati con HIE moderata e grave potrebbe influenzare l'esito finale del trattamento. Sebbene l'ipotermia riduca i tassi di morte o disabilità, i neonati profondamente asfittici non trarranno alcun beneficio dalla terapia. Identificare i neonati che non sono curabili perciò è fondamentale per evitare di dare false speranze ai genitori ed avere esiti negativi (25).

### ***3.2 Gli strumenti prognostici***

Una diagnosi di HIE tempestiva ed attuata in breve tempo, ci permette di andare ad incidere sugli alti livelli di morte e disabilità contrastandoli. Attualmente sono presenti diversi metodi diagnostici, che permettono una valutazione iniziale del danno cerebrale nei neonati che hanno subito un'asfissia perinatale. La revisione scientifica condotta da Walas et al., 2020 tuttavia definisce che tali metodi diagnostici, se per se molto sicuri, vengono accompagnati pur sempre da dei limiti, in quanto ne consegue un certo grado di sensibilità e specificità. Per tanto per avere una migliore accuratezza diagnostica ed andare ad incidere sui livelli di mortalità e disabilità, una combinazione di diversi test diagnostici fornisce una diagnosi maggiormente accurata (22)

- Scala Apgar: si tratta di una strumentazione ampiamente utilizzata nel mondo neonatale per descrivere le condizioni del neonato subito dopo la nascita (30). Come viene affermato nelle revisioni di Walas et al., 2020 e di Ayrapetyan et al., 2019 si tratta del primo esame eseguito in sala parto, con esso si recepiscono una moltitudine di informazioni da cui poter partire per pianificare una possibile ipotermia terapeutica. Le attuali linee guida dell'International Liaison

Committee on Resuscitation (ILCOR), dell'American Heart Association (AHA) e del Neonatal Resuscitation Program (NRP) definiscono che un punteggio Apgar inferiore a 5 a dieci minuti di vita sia uno dei criteri base per la prequalificazione al trattamento ipotermico (27,32,34)

- Elettroencefalogramma (EEG): anch'esso è uno strumento ampiamente utilizzato per valutare il grado del danno cerebrale nel neonato candidabile al possibile trattamento ipotermico. E' importante non solo per la qualificazione del neonato al trattamento ma anche durante il trattamento stesso. I pattern patologici come riportato dalle raccomandazioni risalenti al 2012 per inizio del trattamento ipotermico sono:

1. Burst suppression
2. Basso voltaggio continuo <25 microvolt
3. Presenza di attività elettrica convulsiva
4. Voltaggio continuo <10 microvo (26).

In caso di presenza anche uno dei seguenti pattern patologici si dovrebbe iniziare subito il trattamento.

Alcuni autori affermano che il carico di crisi elettrografiche manifestate a livello dell'EEG ne indica la gravità della lesione neurologica. Altri invece tendono a sottolineare che tracce di EEG di bassa tensione e/o piatte predicano in modo accurato l'esito neurologico. Pertanto tutti sono dell'idea che l'EEG sia uno strumento prognostico altamente affidabile.

- Emogasanalisi (EGA): La valutazione tramite EGA è fondamentale per la determinazione di asfissia intrapartum. L'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), l'American Academy of Pediatrics (AAP), raccomandato di eseguire EGA in caso di un punteggio Apgar inferiore a sette a cinque minuti dalla nascita. Il prelievo di emogasanalisi deve essere eseguito da un'arteria o vena ombelicale. Tuttavia il National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) raccomanda di eseguire un'EGA da arteria

ombelicale e da vena ombelicale in caso di Apgar score a 1 minuto minore o uguale a 5, e non a 5 minuti come indicato dall' AAP e dell'ACOG (32,33,34,31)

### ***3.3 L'efficacia del trattamento ipotermico nei paesi a basso reddito***

Nei paesi con risorse molto limitate l'incidenza del HIE aumenta notevolmente fino a 4-5 neonati ogni 1000 nati vivi. In queste aree scarsamente sviluppate l'OMS calcola che 8% dei decessi in età neonatale è riconducibile ad asfissia perinatale (10).

Dai molteplici studi è emerso che il trattamento ipotermico risulta essere efficace con un basso rischio di complicanze ed effetti avversi nei paesi ad alto reddito (3,5,18) mentre attualmente nei paesi dove vi sono sistemi sanitari fortemente arretrati, tale procedura non viene attuata, oppure viene attuata tramite l'utilizzo di dispositivi di raffreddamento a basso costo. Dove le risorse risultano essere limitate può risultare difficile avere a disposizione dei dispositivi di raffreddamento servocontrollati. Molto spesso in queste terre si ricorre a dispositivi a basso costo come ad esempio gli impacchi di ghiaccio o bottiglie di acqua fredda (28). Questi sistemi a basso costo aumentano il rischio di complicanze ed esiti negativi intraprocedurali.

La sicurezza e l'efficacia del TH nei paesi a basso e medio reddito sono ancora sconosciute.

Ci viene a supporto lo studio di Kinoshita et al., 2021 qui si è visto che in quelle terre dove non sia possibile avere a disposizione dispositivi di raffreddamento servocontrollati si può ricorrere a dispositivi meno innovativi. Da tale studio emergono risultati soddisfacenti, ma non ottimali quanto un raffreddamento attuato con i corretti dispositivi. Si è comunque rilevato un metodo praticabile, efficace e sicuro in un ambiente di terapia intensiva con risorse limitate, tuttavia richiede sempre un monitoraggio adeguato.

### ***3.4 Le incertezze sull'ipotermia terapeutica***

L'ipotermia terapeutica applicata ad un neonato portatore di encefalopatia ipossico-ischemica è stata recentemente inclusa nelle Linee guida del consenso internazionale

sulla rianimazione cardiopolmonare e dell'assistenza cardiovascolare di emergenza (ILCOR) (27).

Di fronte a questa problematica, sempre più presente in ambito neonatale, si è sentita l'esigenza di creare una task force, composta da specialisti italiani del mondo neonatale, che revisionando linee guida presenti sul territorio e articoli scientifici, hanno poi realizzato le cosiddette raccomandazioni della Società Italiana di Neonatologia (SIN) per migliorare le cure a livello nazionale dell'assistenza al neonato con encefalopatia ipossico-ischemica candidato al trattamento ipotermico (26)

Le prime raccomandazioni italiane, inerenti alla pratica dell'ipotermia terapeutica risalgono quindi al 2007 e successivamente sono state aggiornate nel 2012 (17).

Queste raccomandazioni hanno lo scopo di aiutare ad identificare i neonati da inviare ad un centro di III livello per essere sottoposti al raffreddamento cerebrale e sono rivolte a tutti i punti nascita presenti sul territorio nazionale italiano (26).

Ad oggi, non sono ancora ben chiari i numeri del trattamento ipotermico sul nostro territorio; pertanto si è avviato un progetto pilota, che ha come obiettivo la creazione di un registro nazionale che quantifichi i neonati colpiti da Encefalopatia Ipossico-Ischemica (17). Come viene riportato nelle raccomandazioni Italiane, le TIN presenti sul nostro territorio a partire dal 2009, hanno la possibilità di inserire all'interno di un registro, il Neonatal Encephalopathy Registry tutti i dati dei neonati sottoposti al trattamento ipotermico. Attraverso questo registro si ha così la possibilità di tenerne monitorato l'andamento, almeno per quanto riguarda la nostra nazione.

Queste raccomandazioni Italiane per l'assistenza al neonato con encefalopatia ipossico-ischemica possibile candidato al trattamento ipotermico mettono in luce numerose incertezze/ interrogativi:

- Incertezze sull'esito di tale trattamento nei neonati con forme estremamente gravi di EHI
- Efficacia del trattamento ipotermico se applicato dopo le sei ore di vita
- Non è ancora completamente noto se sia più efficace l'ipotermia totale o quella selettiva; Attualmente sembrano esserci risultati pressoché sovrapponibili
- Dubbi a riguardo se l'efficacia del trattamento ipotermico sia strettamente correlata alla gravità dell'encefalopatia
- Non è noto l'effetto a lungo termine (età scolare)

- Non è nota l'interazione ipotermica con altri farmaci (26).

Sono ancora tanti gli studi per cercare di dare risposte a questi interrogativi che speriamo, una volta conclusi, ci permettano di trovare risposte positive (26).

### ***3.5 Rapporto rischi / benefici***

Confrontando i possibili rischi - benefici derivanti dal trattamento ipotermico ci sono molte controversie a riguardo. Il tutto pertanto va affrontato con un certo grado di prudenza. Nonostante i numerosi progressi in campo sanitario, l'asfissia neonatale e di conseguenza HIE rimane un problema neonatologico significativo. Lo sviluppo dell'ipotermia terapeutica, ne ha migliorato la prognosi, tuttavia le possibili complicanze derivanti dal trattamento tramite ipotermia rimangono pur sempre presenti.

Analizzando gli articoli presi in esame, molti di essi pongono il possibile problema delle lesioni da pressione, dove la figura infermieristica svolge un ruolo fondamentale. L'azione terapeutica del freddo attuata tramite l'ipotermia riduce il metabolismo cerebrale dal 6 al 10% portando effetti protettivi e neuro-protettivi. Il neonato che si trova a dover essere sottoposto a tale trattamento, rischia di dover rimanere per lunghi giorni a contatto con l'apposito materassino di raffreddamento, ciò comporta il possibile sviluppo di arrossamenti o lesioni da pressione che se non opportunamente monitorate dall'infermiere incidono sulla buona riuscita del trattamento (23). Pertanto se da una parte si agisce con l'ipotermia sul contenimento e la riduzione del danno cerebrale, contrastando le possibili morti e disabilità ad essa associate, dall'altra si vanno a creare danni alla cute del piccolo di per sé molto gravi.

La revisione della letteratura condotta ha permesso di evidenziare la problematica delle lesioni da pressione come punto focale in cui l'infermiere deve agire, utilizzando protocolli specifici, scale di valutazione e presidi di protezione cutanea al fine che tale problematica non incida sulla buona riuscita del trattamento. Una ridotta perfusione cutanea provoca la comparsa di edema, che può verificarsi durante il trattamento con l'ipotermia. Ne consegue un alto rischio di decubito e necrosi del grasso sottocutaneo (8).

La revisione di Robertson et al., 2010 mette in luce questa possibile complicanza che potrebbe passare inosservata in quanto molto spesso si è concentrati a trattare il danno primario che in questo caso risulta essere l'encefalopatia ipossico ischemica, tralasciando i possibili danni secondari.

Come si evince da tale revisione l'applicazione di sistemi di raffreddamento può far insorgere la necrosi del grasso sottocutaneo. Tale complicanza viene sottolineata pure dalla revisione di Lapbook et al., 2014, inoltre da tale elaborato si evince che nei casi meno complicati anziché la necrosi del grasso sottocutaneo, vi è la necrosi cutanea locale, che si presenta leggermente meno impattante rispetto alla precedente.

Analizzando i dati dello studio NICHD del 2005, si è potuto constatare che solo un neonato su 208 presi in esame, presentava necrosi del grasso sottocutaneo.

La revisione condotta da Robertson et al., 2010 afferma che la necrosi adiposa sottocutanea nel neonato si presenta in genere entro una settimana dal trattamento ipotermico. Questo processo è dovuto al fatto che il grasso neonatale è composto da acidi grassi saturi (acidi stearico e palmitico) con un "punto di fusione" relativamente alto. L'esposizione ad una superficie fredda nei neonati suscettibili, può indurre il grasso a cristallizzare, portando alla necrosi. La necrosi di solito ha un decorso autolimitante, ma può essere complicata da ipercalcemia e altre anomalie metaboliche (8).

Diviene fondamentale perciò attuare tecniche di posturazione costante durante tutto il trattamento e non solo anche una volta terminato il trattamento con TH.

Solaz García et al., 2021 nel proprio elaborato afferma pertanto che per evitare ciò è fondamentale impedire alti livelli di stress nel neonato perché può ridurre gli effetti neuroprotettivi dell'ipotermia, stessa cosa vale per l'ipertermia durante la fase di riscaldamento, anch'essa riduce gli effetti neuroprotettivi.



## CAPITOLO 4: DISCUSSIONE

L'ipotermia terapeutica, grazie ai numerosi studi condotti, è divenuta nel tempo uno standard di cura nei paesi sviluppati, purtroppo non ancora in quei paesi dove le condizioni sanitarie risultano essere a tutt'oggi molto arretrate. Qui infatti questo tipo di trattamento non sempre può essere eseguito, oppure viene attuato tramite metodiche e strumentazioni non corrette e ciò influisce negativamente sull'esito finale con risultati poco soddisfacenti o soddisfacenti in parte. Infatti la TH è un trattamento che richiede monitoraggio, attrezzature e personale con esperienza in questa categoria di pazienti. Un neonato in seguito ad una sofferenza perinatale, ovvero un neonato asfittico, va incontro ad un'encefalopatia ipossico - ischemica pertanto l'ipotermia terapeutica è il trattamento d'elezione nelle nostre terapie intensive neonatali.

Si tratta di un trattamento estremamente complesso, che richiede una moltitudine di forze impiegate ed un'assistenza medico-infermieristico presente e operante 24h su 24h.

Secondo le indicazioni sancite dalla Società Italiana di Neonatologia (S.I.N. 2012), il neonato candidabile al trattamento oltre a dover rispondere ai criteri di Sarnat & Sarnat dovrà essere sottoposto al trattamento ipotermico entro 6 ore dalla nascita presso un centro di III Livello di Terapia Intensiva Neonatale (26).

L'inizio del trattamento ipotermico entro le sei ore di vita rappresenta un criterio preponderante. Il danno ipossico-ischemico potrà essere corretto solo se l'avvio della TH avrà inizio all'interno della finestra terapeutica ovvero prima della fase di ri-perfusione.

- L'ipotermia terapeutica indotta avviene riducendo la temperatura interna a 33-34 C° in circa 40 minuti ovvero una riduzione della temperatura corporea pari a 3-5°C al di sotto dei livelli normali. Così facendo si va ad incidere sulla riduzione del danno cerebrale e si migliorano le funzioni neurologiche dopo l'asfissia. Sia il raffreddamento del corpo intero che il raffreddamento selettivo della testa hanno mostrato risultati promettenti, pertanto una metodica attualmente non prevale sull'altra.

- Le numerose prove inerenti agli studi scientifici dimostrano che l'ipotermia terapeutica aiuta a migliorare la sopravvivenza e ridurre il danno cerebrale a 18-24 mesi.
- E' stato anche dimostrato che, a 18-24 mesi la TH si traduce in un aumento della sopravvivenza, un ridotto rischio di paralisi cerebrale e disabilità gravi. Sono tuttavia presenti numerosi interrogativi sull'effetto a lungo termine, per tale motivo sono numerosi gli studi ancor oggi in corso che cercano di dare risposta a tali interrogativi.
- Si è visto che l'ipotermia terapeutica riduce la mortalità senza aumentare le disabilità gravi nei sopravvissuti. I benefici del raffreddamento sulla sopravvivenza e sullo sviluppo neurologico superano gli effetti avversi a breve termine
- Gli attuali protocolli di ipotermia terapeutica non sono completamente neuroprotettivi, riducono il rischio combinato di morte e disabilità grave a 18 mesi di età del circa l'11%. Pertanto, molti bambini continuano a morire o a sopravvivere con handicap moderato-grave nonostante il trattamento. Ampliare la nostra conoscenza dei principali bersagli terapeutici potrebbe aiutare a migliorare ulteriormente la protezione esistente.
- Non c'è dubbio che il TH abbia avuto un impatto importante sulla sopravvivenza e sull'esito neurologico di molti bambini nei paesi ad alto reddito. Tuttavia nei paesi a basso e medio reddito, dove nasce una buona parte di questi bambini, l'efficacia della TH è ancora un punto da chiarire per via della scarsità delle risorse sanitarie e delle metodiche di attuazione di tale procedura.
- Sebbene attualmente l'ipotermia terapeutica venga attuata solo in centri di III livello, svolgono un ruolo fondamentale anche i centri di I e II livello cui spetta:
  - Valutazione indici di sofferenza

- Ega entro 1 ora di vita
  - Valutazione parametri per idoneità avvio ipotermia
  - Spegnimento sistemi di riscaldamento della termoculla
  - Misurazione temperatura rettale
  - Contatti con il reparto di III livello per organizzazione trasporto e avvio ipotermia
  - Stabilizzazione
  - Trasferimento neonato secondo modalità specifiche
- Sono di fondamentale importanza i follow up sul neonato, il primo dovrebbe essere programmato a 7-10 giorni dal trattamento ipotermico o comunque entro un mese di vita, qui deve venir eseguita una RM-encefalica. Successivamente saranno eseguiti a 2-3 anni per poi proseguire fino all'età scolare.
  - Alcuni studi sottolineano l'importanza di avere nel team infermieri competenti nella prevenzione e nel trattamento delle lesioni da pressione e che sappiano gestire il rischio di insorgenza di tali lesioni con opportune scale di valutazione.
  - L'assistenza medico-infermieristica lavora in sinergia ed in coordinamento, ognuno con le proprie forze, conoscenze e competenze con lo scopo di agire per il bene del neonato. La formazione e l'aggiornamento continuo rappresentano gli elementi chiave per ottenere risultati soddisfacenti e far divenire sempre più tale metodica uno standard di cura in tutti i paesi.
  - E' di fondamentale importanza il coinvolgimento dei genitori, soprattutto nella fase post trattamento, per rafforzare il legame figlio-genitori. Legame che in questa circostanza al momento della nascita viene meno, in quanto il bambino viene rapidamente allontanato e sottoposto agli opportuni controlli ed eventualmente alla terapia (20,21).



## CAPITOLO 5: CONCLUSIONI

### *5.1 Conclusioni*

A conclusione di tale elaborato si può dedurre pertanto che l'encefalopatia Ipossico-ischemica si presenta come una patologia ad alto livello di morte e disabilità in tutto il mondo. Attualmente l'asfissia alla nascita è considerata la quinta causa di morte neonatale, ciò significa che in tutto il mondo ogni anno sono circa 1.15 milioni di neonati colpiti da encefalopatia ipossico ischemica (35).

Il trattamento con TH nei paesi ad alto livello di sviluppo è divenuto nel tempo una cura per i neonati con lesioni encefaliche. Tuttavia nonostante l'innovazione del trattamento con l'implementazione dell'ipotermia, ci sono ancora numerosi neonati che muoiono o sviluppano handicap gravi entro i 18-24 mesi di vita. Esiti migliori da ipotermia terapeutica si hanno dove il trattamento viene attuato su neonati che soddisfano i criteri d'inclusione e viene iniziato entro e non oltre sei ore dalla nascita. Prima viene avviato il trattamento ipotermico, migliore sembra essere l'effetto neuroprotettivo. Una diagnosi e un trattamento TH attuato nei tempi opportuni sono quindi di primaria importanza.

Fondamentale risulta la formazione continua dei professionisti sanitari in TIN, in quanto non è difficoltosa in sé l'attuazione dell'ipotermia, lo è invece la gestione del neonato in ipotermia.

A ciò viene in supporto l'articolo 10 del codice deontologico dell'infermiere aggiornato nel 2019, è fondamentale la conoscenza, l'aggiornamento e la formazione continua al fine di garantire interventi qualificati, appropriati e sicuri (36).

Permangono ancora poche linee guide e strumenti di valutazione specifici in questo ambito. E' di fondamentale importanza che i protocolli, linee guida, raccomandazioni ed eventuali strumenti di valutazione, vengano creati appositamente per questa categoria di pazienti implementando sempre più questa metodica, facendola divenire sempre più un Gold standard di cura in tutte le terapie intensive neonatali. L'ipotermia è efficace per quei neonati con un encefalopatia ipossico ischemica classificata come grave/moderata e provoca una diminuzione dei gravi danni neurologici nei piccoli sopravvissuti.

In conclusione questa tecnica di innovazione tramite ipotermia, nonostante permangano ancora dubbi ed interrogativi a riguardo i dati suggeriscono sia una tecnica efficace.

### ***5.2 Implicazioni per la pratica***

Gli infermieri giocano un ruolo centrale durante tutta l'attuazione del trattamento ipotermico e non solo, sono di particolare importanza sia nei momenti antecedenti a tale trattamento, sia nel periodo post trattamento, dove potrebbero verificarsi eventuali complicanze legate al processo ipotermico. Uno degli obiettivi principali della figura infermieristica è dunque quello di attuare un'assistenza clinica rivolta non solo al neonato, ma in questo contesto anche alla figura genitoriale che richiede basi solide a cui affidarsi. Attraverso la giusta formazione attuata con corsi di aggiornamento, e canali informativi messi a disposizione per il personale infermieristico si arriva a colmare le lacune inerenti a questa pratica non ancora presente in tutte le TIN, in modo da poter assistere il neonato e la propria famiglia nel miglior modo possibile evitando complicanze e arrivando ad aver migliori esiti nei neonati.

## BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA:

1. Gunn AJ, Thoresen M. Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy. *Handb Clin Neurol.* 2019;162:217–37
2. Mrelashvili A, Russ JB, Ferriero DM, Wusthoff CJ. The Sarnat Score for Neonatal Encephalopathy: Looking Back and Moving Forward. *Pediatr Res.* dicembre 2020;88(6):824–5.
3. Grupo de Trabajo Hipotermia Terapéutica, Comité de Estudios Feto-Neonatales (CEFEN). [Recommendation for therapeutic hypothermia in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Arch Argent Pediatr.* 1 giugno 2017;115(3):s38–52.
4. Laptook AR, Kilbride H, Shepherd E, McDonald SA, Shankaran S, Truog W, et al. Temperature Control During Therapeutic Hypothermia for Newborn Encephalopathy Using Different Blanketrol Devices. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 1 dicembre 2014;4(4):193–200.
5. Wassink G, Davidson JO, Dhillon SK, Zhou K, Bennet L, Thoresen M, et al. Therapeutic Hypothermia in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 14 gennaio 2019;19(1):2.
6. Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 1 ottobre 2010;15(5):287–92.
7. Silveira RC, Procianoy RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Jornal de Pediatria.* 1 novembre 2015;91(6, Supplement 1):S78–83.
8. Groenendaal F, Brouwer AJ. Clinical aspects of induced hypothermia in full term neonates with perinatal asphyxia. *Early Human Development.* 1 febbraio 2009;85(2):73–6.

9. Chiang MC, Jong YJ, Lin CH. Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics & Neonatology*. 1 dicembre 2017;58(6):475–83.
10. Solaz-García ÁJ, Sáenz-González P, Borrás Vañó MJ, Montejano-Lozoya R. Nursing care in therapeutic hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. Review of the literature. *Enfermería Intensiva* (English ed). 1 aprile 2021;32(2):88–99.
11. Michaeli J, Srebnik N, Zilberstein Z, Rotem R, Bin-Nun A, Grisaru-Granovsky S. Intrapartum fetal monitoring and perinatal risk factors of neonatal hypoxic–ischemic encephalopathy. *Arch Gynecol Obstet*. 1 febbraio 2021;303(2):409–17
12. Nassef SK, Blennow M, Jirwe M. Parental viewpoints and experiences of therapeutic hypothermia in a neonatal intensive care unit implemented with Family-Centred Care. *Journal of Clinical Nursing*. 2020;29(21–22):4194–202.
13. Lemmon ME, Donohue PK, Parkinson C, Northington FJ, Boss RD. Communication Challenges in Neonatal Encephalopathy. *Pediatrics*. settembre 2016;138(3):e20161234.
14. Encefalopatia ipossico-ischemica nel neonato: possibili conseguenze. *State of Mind*. 2018. Disponibile su: <https://www.stateofmind.it/2018/06/encefalopatia-ipossico-ischemica/>
15. Times RN. L'ipotermia terapeutica indotta nel neonato. *Nurse Times*. 2022. Disponibile su: <https://nursetimes.org/lipotermia-terapeutica-indotta-nel-neonato/136192>
16. Robertson NJ, Kendall GS, Thayyil S. Techniques for therapeutic hypothermia during transport and in hospital for perinatal asphyxial encephalopathy. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 1 ottobre 2010;15(5):276–86.

17. ENCEFALOPATIA IPOSSICO-ISCHEMICA: COLPITI PIÙ DI UN MILIONE DI NEONATI ALL'ANNO – SIN Società Italiana di Neonatologia. Disponibile su: <https://www.sin-neonatologia.it/encefalopatia-ipossico-ischemica-colpiti-piu-di-un-milione-di-neonati-allanno/>
18. Bonifacio SL, Chalak LF, Van Meurs KP, Lupton AR, Shankaran S. Neuroprotection for hypoxic-ischemic encephalopathy: Contributions from the neonatal research network. *Seminars in Perinatology*. 10 giugno 2022;151639.
19. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ*. 9 febbraio 2010;340:c363
20. Chirinian N, Mann N. Therapeutic Hypothermia for Management of Neonatal Asphyxia: What Nurses Need to Know. *Critical Care Nurse*. 1 giugno 2011;31(3):e1–12.
21. Lemmon ME, Donohue PK, Parkinson C, Northington FJ, Boss RD. Parent Experience of Neonatal Encephalopathy: The need for family-centered outcomes. *J Child Neurol*. marzo 2017;32(3):286–92.
22. Walas W, Wilińska M, Bekiesińska-Figatowska M, Halaba Z, Śmigiel R. Methods for assessing the severity of perinatal asphyxia and early prognostic tools in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Adv Clin Exp Med*. agosto 2020;29(8):1011–6.
23. FNOPI - Il neonato sottoposto ad ipotermia terapeutica, quale prevenzione delle lesioni da pressione? *Fnopi L'infermiere*. 2017. Disponibile su: <https://www.infermiereonline.org/2017/06/14/il-neonato-sottoposto-ad-ipotermia-terapeutica-qual-prevenzione-delle-lesioni-da-pressione/>
24. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy. *N Engl J Med*. ottobre 2009;361(14):1349–58.

25. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, McDonald ScottA, Das A, Tyson JE, et al. Effect of Depth and Duration of Cooling on Deaths in the NICU Among Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *JAMA*. 24 dicembre 2014;312(24):2629–39.
26. Gruppo di Studio di Neurologia Neonatale (SIN) ‘Raccomandazioni per l’assistenza al neonato con encefalopatia ipossico-ischemica candidato al trattamento ipotermico’ II Edizione 2012 – Ed. Biomedica
27. Perkins GD, Gräsner JT, Semeraro F, Olasveengen T, Soar J, Lott C, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Executive summary. *Resuscitation*. 1 aprile 2021;161:1–60.
28. Kinoshita AN, Magalhães M, Rodrigues DP, Variane GFT, Pirotbom RFR, Gallaci CB, et al. Effectiveness of reaching and maintaining therapeutic hypothermia target temperature using low-cost devices in newborns with hypoxic–ischemic encephalopathy. *The Anatomical Record*. 2021;304(6):1217–23.
29. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R, neo.nEURO.network Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics*. ottobre 2010;126(4):e771-778.
30. Ayrapetyan M, Talekar K, Schwabenbauer K, Carola D, Solarin K, McElwee D, et al. Apgar Scores at 10 Minutes and Outcomes in Term and Late Preterm Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Cooling Era. *Am J Perinatol*. aprile 2019;36(5):545–54.
31. Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome. Disponibile su: <https://www.acog.org/en/clinical/clinical-guidance/task-force-report/articles/2014/neonatal-encephalopathy-and-neurologic-outcome>

32. Neonatal Resuscitation Program. Disponibile su:  
<http://www.aap.org/en/learning/neonatal-resuscitation-program/>
33. Therapeutic hypothermia with intracorporeal temperature monitoring for hypoxic perinatal brain injury | Guidance NICE; Disponibile su:  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg347>
34. AHA/AAP. Manuale di rianimazione neonatale. CSH Centro Studi Humana Editrice. 2022
35. EpiCentro. Oms: circa due milioni di bambini muoiono ogni anno per complicanze alla nascita. Disponibile su:  
[https://www.epicentro.iss.it/materno/Oms\\_Mortalit%C3%A0Neonati](https://www.epicentro.iss.it/materno/Oms_Mortalit%C3%A0Neonati)
36. FNOPI - Codice Deontologico dell'Infermiere. 2019. Disponibile su: [https://www.fnopi.it/archivio\\_news/attualita/2688/codice%20deontologico\\_2019.pdf](https://www.fnopi.it/archivio_news/attualita/2688/codice%20deontologico_2019.pdf)
37. Mortalità infantile per territorio di evento. Disponibile su:  
[http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS\\_CMORTEINF2\\_EV](http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS_CMORTEINF2_EV)



**ALLEGATI:****Allegato 1:** Schedatura degli articoli selezionati

<b>Titolo Autore Anno</b>	<b>Tipo di studio</b>	<b>Obiettivo</b>	<b>Materiali e metodi</b>	<b>Risultati</b>
Neonatal encephalopath y and hypoxic- ischemic encephalopath y  Gunn AJ, Thoresen M.  Nuova Zelanda, 2019	Review	Ampliare le conoscenze sulla neuroprotezion e.	Questa revisione ha preso in considerazione articoli e studi reperiti sulle banche dati Google Scholar e Scopus.	Dopo una profonda asfissia, le cellule mostrano un'apparente recupero se sottoposte ad ipotermia terapeutica prima della fase di deterioramento .
The Sarnat Score for Neonatal Encephalopat: Looking Back and Moving Forward  Mrelashvili A, Russ JB,	Articolo di rivista medica	Effettuare un excursus sul punteggio Sarnat.	Uso di 5 referenze pubblicate su Medline e/o Scholar.	Punteggio Sarnat, strumento ampiamente utilizzato in gran parte del territorio nazionale ed internazionale per definire il

<p>Ferriero DM, Wusthoff CJ.  USA, 2020</p>				<p>grado di encefalopatia ipossico ischemica.</p>
<p>Recommendations for therapeutic hypothermia in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy</p> <p>Grupo de Trabajo Hipotermia Terapéutica, Comité de Estudios Feto-Neonatales (CEFEN).  Spagna, 2017</p>	<p>Linee guida comitato studi feto-neonatali</p>	<p>Riassumere gli approcci migliori in vigore, al fine di ottenere un ipotermia terapeutica ottimale e funzionale.</p>	<p>Sono stati inclusi 38 riferimenti bibliografici.</p>	<p>L'attuazione di una terapia ipotermica richiede una moltitudine di forze impiegate. Per essere candidabili al trattamento bisogna rispettare determinati requisiti, al fine di avere migliori risultati.</p>
<p>Temperature Control During Therapeutic Hypothermia for Newborn Encephalopathy</p>	<p>Studio randomizzato controllato</p>	<p>Confronto fra due coorti di neonati sottoposti ad ipotermia terapeutica</p>	<p>Il seguente studio ha coinvolto due coorti.  Corte I: 101 neonati</p>	<p>La corte I è stata sottoposta al raffreddamento tramite Blanketrol II</p>

<p>y Using Different Blanketrol Devices.</p> <p>Laptook, A. R., Kilbride, H., Shepherd, E., McDonald, S. A., Shankaran, S., Truog, W., Das, A., &amp; Higgins, R. D. Islanda, 2014.</p>		<p>mediante due diverse modalità di trattamento.</p>	<p>Corte II: 110 neonati</p>	<p>mentre la corte II al Blanketrol III. E' fondamentale comprendere le prestazioni di ciascun dispositivo poiché l'efficacia del trattamento dipende anche in parte dal tipo di strumentazione utilizzata.</p>
<p>Therapeutic Hypothermia in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy</p> <p>Wassink, G., Davidson, J. O., Dhillon, S. K., Zhou, K., Bennet, L.,</p>	<p>Revisione della letteratura</p>	<p>Indagare l'incidenza dell'ipotermia terapeutica sui livelli di morte e disabilità nel neonato con encefalopatia ipossico ischemica.</p>	<p>Presenza di 74 riferimenti bibliografici reperiti tramite Scholar.</p>	<p>Gli attuali protocolli sull'ipotermia dichiarano che tale metodica incida in maniera preponderante sui livelli di mortalità e disabilità. Sono al vaglio nuovi</p>

<p>Thoresen, M., &amp; Gunn, A. J.</p> <p>Nuova Zelanda, 2019</p>				<p>studi sull' utilizzo di ipotermia combinata con eritropoietina ricombinante. Continuano gli studi e le ricerche per rendere l'ipotermia terapeutica una tecnica sempre più funzionale.</p>
<p>Mechanisms of hypothermic neuroprotection</p> <p>Drury PP, Bennet L, Gunn AJ</p> <p>Nuova Zelanda, 2010</p>	<p>Revisione della letteratura</p>	<p>Indagare i principali meccanismi d'azione del trattamento ipotermico.</p>	<p>Selezione di 86 articoli provenienti da Google Scholar ed in piccola parte Pubmed.</p>	<p>Il trattamento ipotermico ha un'azione neuroprotettiva . La sospensione del metabolismo cerebrale è il principale meccanismo di protezione.</p>
<p>Hypothermia therapy for newborns with</p>	<p>Review</p>	<p>Individuare e definire le migliori</p>	<p>E' stata effettuata una ricerca di</p>	<p>Sono stati individuati due metodi di</p>

<p>hypoxic ischemic encephalopathy</p> <p>Silveira, R. C., &amp; Procianoy, R. S. Brasile, 2015</p>		<p>metodiche di neuroprotezione.</p>	<p>articoli inerenti all'argomento ipotermia terapeutica in Pubmed. Sono stati selezionati un complesso di 37 articoli scientifici.</p>	<p>raffreddamento :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Selettivo della testa</li> <li>● Total body</li> </ul> <p>Per il raffreddamento selettivo della testa la temperatura target è di 34,5 °C, mentre di 33,5 °C per il raffreddamento totale del corpo.</p>
<p>Clinical aspects of induced hypothermia in full term neonates with perinatal asphyxia</p> <p>Groenendaal, F., &amp; Brouwer, A. J.</p>	<p>Revisione della letteratura sulle linee guida per le migliori pratiche</p>	<p>Identificare e creare una linea comune per selezionare i neonati candidabili al trattamento ipotermico.</p>	<p>Sono stati utilizzati 20 articoli, principalmente rintracciabili su Google Scholar, ma anche su Pubmed. Sono state utilizzate anche</p>	<p>Non tutti i neonati con danno ipossico/ischemico sono ammessi al trattamento TH, devono prima essere sottoposti ad un scrupoloso</p>

Olanda ,2009			linee guida.	esame neurologico.
Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy  Chiang, M.-C., Jong, Y.-J., & Lin, C.-H.  Cina, 2017.	Revisione della letteratura	Porre basi teoriche e pratiche da seguire per attuare un ipotermia terapeutica ottimale, affinché vi sia una riduzione delle problematiche neurologiche e delle morti.	Revisione e selezione di 60 articoli pubblicati su Pubmed e/o Scholar.	E' importante stabilire un rapporto di comunicazione continua con i genitori del neonato. Il trattamento con TH è riservato ai neonati che rispecchiano i criteri d'inclusione.
Nursing care in therapeutic hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy  Solaz-García, Á. J., Sáenz-	Articolo di revisione	Determinare l'impatto dell'assistenza infermieristica sul processo di ipotermia terapeutica nei neonati affetti da HIE.	E' stata eseguita una revisione scientifica della letteratura tramite 22 articoli, con lasso temporale 2016-2021. Sono state	Il processo di assistenza infermieristica è essenziale durante tutto il trattamento ipotermico. Bisogna istruire il personale infermieristico

<p>González, P., Borrás Vañó, M. J., &amp; Montejano- Lozoya, R.  Spagna, 2021.</p>			<p>utilizzate diverse banche dati tra cui PubMed, Lilacs e Cinahl.</p>	<p>e non solo affinché ci sia sempre più la conoscenza e l'aggiornament o continuo su tale metodica.</p>
<p>Intrapartum fetal monitoring and perinatal risk factors of neonatal hypoxic– ischemic encephalopath y  Michaeli, J., Srebnik, N., Zilberstein, Z., Rotem, R., Bin-Nun, A., &amp; Grisaru- Granovsky, S.,  Israele, 2021.</p>	<p>Studio caso- controllo monocentrico , eseguito tra il 2010 e il 2017. Un gruppo di neonati con HIE trattati con ipotermia sono stati confrontati con un gruppo di neonati con sofferenza fetale che non hanno beneficiato del trattamento ipotermico</p>	<p>Con questo studio si è voluto eseguire un'indagine sui fattori prenatali associati all'HIE.</p>	<p>Nel periodo di studio sono stati registrati 118.088 parti a termine. Di tali sono stati selezionati 54 bambini che hanno eseguito il trattamento TH. Il gruppo di neonati con sofferenza fetale non sottoposti a TH era costituito da 100 piccoli.</p>	<p>Alterazioni del monitoraggio fetale prima del parto assieme ad eventi di emergenza ostetrica acuta sono associati a HIE neonatale, ne consegue una possibile morbilità neurologica e mortalità.</p>

<p>Parental viewpoints and experiences of therapeutic hypothermia in a neonatal intensive care unit implemented with Family-Centred Care</p> <p>Nassef, S. K., Blennow, M., &amp; Jirwe, M.</p> <p>Svezia, 2020.</p>	<p>Studio descrittivo qualitativo che utilizza interviste semistrutturate</p>	<p>Indagare le esperienze vissute dai genitori dei neonati colpiti da encefalopatia ipossico-ischemica, sottoposti al trattamento ipotermico.</p>	<p>Lo studio si è svolto presso una terapia intensiva neonatale della Svezia. Sono state condotte interviste con 14 genitori rispettivamente di 7 neonati.</p>	<p>I genitori di questi neonati hanno dichiarato esperienze contrastanti tra loro. Alcuni hanno rivisto nel trattamento ipotermico un momento di rinascita. Al contrario altri lo hanno vissuto come un momento estremamente stressante e difficile da superare.</p>
<p>Communication Challenges in Neonatal Encephalopathy</p> <p>Lemmon, M. E., Donohue, P. K., Parkinson, C.,</p>	<p>Studio con metodi misti eseguito tramite interviste semi-strutturate. Il campione di studio sono i genitori di</p>	<p>Comprendere le metodiche attraverso cui le famiglie hanno appreso e superato le informazioni complesse riguardo all'HIE ed al</p>	<p>Lo studio ha preso in esame 20 interviste condotte sui genitori dei piccoli pazienti.</p>	<p>Sono stati riscontrati processi di comunicazione frammentati tra personale sanitario e i genitori dei neonati.</p>

<p>Northington, F. J., &amp; Boss, R. D. USA, 2016.</p>	<p>lingua inglese i cui bambini sono stati arruolati in uno studio di coorte longitudinale sull'ipotermia terapeutica tra il 2011 e 2014</p>	<p>trattamento TH.</p>		
<p>Techniques for therapeutic hypothermia during transport and in hospital for perinatal asphyxial encephalopathy</p> <p>Robertson NJ, Kendall GS, Thayyil S. Regno Unito ,2010</p>	<p>Revisione scientifica della letteratura</p>	<p>Sistemi servocontrollati che forniscono il raffreddamento . Modalità e tecniche utilizzate.</p>	<p>Analisi condotta tramite la selezione di 70 articoli scientifici con motore di ricerca Pubmed.</p>	<p>Sono state utilizzate una vasta gamma di apparecchiature e di raffreddamento ciascuna con i propri punti di forza e di debolezza.</p>
<p>Neuroprotectio</p>	<p>Revisione</p>	<p>Analisi di tre</p>	<p>74 riferimenti</p>	<p>Gli studi a</p>

<p>n for hypoxic-ischemic encephalopathy: Contributions from the neonatal research network</p> <p>Bonifacio SL, Chalak LF, Van Meurs KP, Laptook AR, Shankaran S.</p> <p>USA, 2022</p>	<p>della letteratura</p>	<p>grandi studi sui neonati sottoposti a TH.</p>	<p>bibliografici reperiti tramite Pubmed e/o Google Scholar.</p>	<p>riguardo sono: NICHD Cool Cap Trial Total Body Hypothermia (TOBY).</p>
<p>Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy</p> <p>Edwards AD, Brocklehurst</p>	<p>Meta-analisi</p>	<p>Valutare se il trattamento ipotermico nel neonato ha un effetto positivo con un miglioramento della sopravvivenza e buoni esiti neurologici. Valutazione a 18-24 mesi di</p>	<p>E' stato utilizzato il registro Cochrane, il database Oxford, PubMed (termini Mesh "Infant, Newborn" E "Hypoxia-Ischemia, Brain") e</p>	<p>L'ipotermia ha ridotto significativamente il tasso combinato di morte e disabilità grave nei tre studi presi in esame.</p>

<p>P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M.</p> <p>Inghilterra, 2010</p>		<p>vita.</p>	<p>"Hypothermia, Induced")</p>	
<p>Therapeutic Hypothermia for Management of Neonatal Asphyxia: What Nurses Need to Know.</p> <p>Chirinian N Mann N.</p> <p>USA, 2011</p>	<p>Case Reports</p>	<p>Il ruolo infermieristico come parte integrante e fondamentale dell'intero processo ipotermico.</p>	<p>Vengono presi in esame 37 articoli reperiti tramite la banca dati Pubmed ed in piccola parte con Scholar.</p>	<p>Descrizione narrativa di un caso clinico. Viene inoltre messo in luce il ruolo infermieristico svolto durante il trattamento ipotermico.</p>
<p>Parent Experience of Neonatal Encephalopathy: The need for family- centered</p>	<p>Studio qualitativo</p>	<p>L'obiettivo di questo studio era dare risposta a tre domande:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Il vissuto</li> </ul>	<p>Studio condotto presso una terapia intensiva di IV livello. Lo studio è stato</p>	<p>Gli sforzi per agire al meglio su questa patologia devono essere incentrati sul neonato,</p>

<p>outcomes</p> <p>Lemmon ME, Donohue PK, Parkinson C, Northington FJ, Boss RD.</p> <p>2017</p>		<p>della mamma durante il travagli o</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Le proble matiche che sono insorte una volta nato il bambin o</li> <li>● Le princip ali sfide per il futuro</li> </ul>	<p>svolto ponendo delle domande mirate a 20 genitori di neonati sottoposti a TH.</p>	<p>tuttavia non è da tralasciare una figura importante come quella genitoriale.</p>
<p>Methods for assessing the severity of perinatal asphyxia and early prognostic</p>	<p>Revisione della letteratura</p>	<p>Metodi prognostici del danno cerebrale nei neonati con HIE trattati con TH.</p>	<p>E' stata eseguita una revisione scientifica della letteratura che vede l'utilizzo di 67</p>	<p>La valutazione e l'entità dell'encefalopa tia è fondamentale per la scelta del trattamento da</p>

<p>tools in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia</p> <p>Walas W, Wilińska M, Bekiesińska-Figatowska M, Halaba Z, Śmigiel R.</p> <p>2020</p>			<p>articoli scientifici.</p>	<p>intraprendere. Una combinazione di test prognostici da una migliore accuratezza prognostica degli esiti neurologici</p>
<p>Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy</p> <p>Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al.</p>	<p>Studio randomizzato controllato</p>	<p>Indagare le incertezze attualmente presenti sul trattamento ipotermico.</p>	<p>RCT eseguito su 232 bambini con età inferiore alle sei ore di vita e con età gestazionale di almeno 36 settimane. E' stato confrontato il metodo TIN + TH (163 neonati) e il</p>	<p>In questo studio l'ipotermia moderata per 72 ore nei neonati non ha ridotto significativamente il tasso combinato di morte o disabilità grave, tuttavia ha comportato</p>

USA, 2009			metodo tramite la TIN senza TH (162 neonati).	un miglioramento degli esiti neurologici nei sopravvissuti.
Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy  Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, McDonald SA, Das A, Tyson JE, et al.  USA, 2014	RCT	Determinare se un raffreddamento più profondo e della durata maggiore può aver migliori benefici.	Per svolgere questo studio sono stati arruolati 364 neonati. In oltre sono stati consultati Pubmed e Google Scholar per reperire 31 articoli.	Un raffreddamento più lungo e più profondo non ha portato esiti migliori. Gli esiti sono sovrapponibili ad un trattamento ipotermico a 33-34 C° per 72 ore.
Raccomandazioni per l'assistenza al neonato con encefalopatia ipossica	Raccomandazioni Italiane per attuazione ipotermia terapeutica	L'obiettivo di queste raccomandazioni è dare della basi solide ai professionisti	La presente revisione ha selezionato 109 referenze provenienti da studi e	Le società nazionali ed internazionali scientifiche, ad oggi raccomandano

<p>ischemica candidato al trattamento ipotermico</p> <p>Gruppo di studio di Neonatologia Italiana</p> <p>Italia, 2012</p>		<p>sanitari ed in particolare agli infermieri sulla gestione ed attuazione della tecnica ipotermica.</p>	<p>revisioni nazionali ed internazionali.</p>	<p>e supportano l'ipotermia terapeutica, come una metodica necessaria ed utile nel trattamento del neonato con sospetta encefalopatia ipossico- ischemica</p>
<p>European Resuscitation Council Guidelines 2021: Executive summary</p> <p>Perkins GD, Graesner JT, Semeraro F, Olasveengen T, Soar J, Lott C, et al.</p> <p>2021</p>	<p>Linea guida</p>	<p>Redigere delle linee guida al fine di poter intervenire adeguatamente sulla rianimazione neonatale.</p>	<p>Sono stati utilizzati 76 articoli principalmente rintracciabili tramite Pubmed ma anche su Medline. Sono inoltre state utilizzate revisioni di scoping e aggiornamenti delle prove da parte</p>	<p>Il supporto vitale pediatrico deve essere attuato entro minor tempo possibile, inoltre eventuali problemi neonatali devono essere gestiti e contrastati al fine di poter procedere alla</p>

			dell'International Liaison Committee on Resuscitation.	TH.
Effectiveness of reaching and maintaining therapeutic hypothermia target temperature using low-cost devices in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy  Kinoshita AN, Magalhães M, Rodrigues DP, Variane GFT, Pietrobon RFR, Gallacci CB, et al.  Brasile, 2021	Studio descrittivo retrospettivo trasversale	L'ipotermia terapeutica applicata nei paesi a basso reddito. Modalità sistemi di raffreddamento ed efficacia.	Nello studio sono stati presi in considerazione neonati nati e ricoverati presso una clinica brasiliana dove le risorse economiche erano molto limitate. Lo studio si è svolto dal 2007 al 2009. Sono inoltre stati consultati 26 articoli tratti da Scholar e/o Pubmed.	In questi paesi dove le risorse sanitarie risultano molto precarie, la TH viene effettuata tramite impacchi di ghiaccio o bottiglie contenenti acqua fredda. Dallo studio tuttavia emergono risultati soddisfacenti di un ipotermia applicata mediante tale metodiche.

<p>Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT</p> <p>Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R, neo.nEURO.network Trial Participants</p> <p>Austria, 2010</p>	<p>Studio randomizzato controllato</p>	<p>Valutare se l'ipoteremia terapeutica è in grado di ridurre sequele neurologiche.</p>	<p>Sono stati selezionati 129 neonati. Un gruppo è stato sottoposto ad ipoteremia mentre l'altro a normoteremia. Vengono inoltre riportati 22 riferimenti bibliografici. Sono state consultate le banche dati Google Scholar e/o Pubmed.</p>	<p>129 neonati</p> <p>Tasso di morte o disabilità grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 51% nel gruppo ipoteremia</li> <li>● 83% nel gruppo normoteremia</li> </ul> <p>L'ipoteremia in questo studio ha mostrato un forte effetto neuroprotettivo ed è risultata efficace nel gruppo HIE grave.</p>
<p>Apgar Scores at 10 Minutes and Outcomes in Term and Late Preterm</p>	<p>Studio osservazionale</p>	<p>Valutare l'efficacia del punteggio Apgar nei neonati che</p>	<p>In questo studio sono stati presi in esame 293 neonati nati tra</p>	<p>17 bambini con punteggio Apgar 0 alla nascita sono sopravvissuti</p>

<p>Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Cooling Era</p> <p>Ayrapetyan M, Talekar K, Schwabenbauer K, Carola D, Solarin K, McElwee D, et al.</p> <p>USA, 2018</p>		<p>hanno subito asfissia alla nascita.</p>	<p>il 2006-2015, che hanno ricevuto la terapia TH. Nel presente studio sono stati valutati i punteggi Apgar di ciascun neonato alla nascita.</p>	<p>senza danni neurologici medio-gravi.</p>
--	--	--	--	---