



Gruppo di Studio di
Neurologia Neonatale
e Follow-up

Raccomandazioni per l'assistenza al neonato con **Encefalopatia Ipossico-Ischemica** candidato al Trattamento Ipotermico

III EDIZIONE

COORDINATA DA **GINA ANCORA**

A CURA DI

Gina Ancora
Francesca Gallini
Monica Fumagalli
Gilda Cassano
Vittoria Paoletti
Massimiliano De Vivo
Gianluca Visintin
Domenico Marco Romeo
Lucrezia De Cosmo
Isotta Guidotti
Katia Rossi
Ida Sirgiovanni
Fabrizio Ferrari

IdeaCpaEditore

Gruppo di Studio di Neurologia Neonatale e Follow-up

Raccomandazioni per l'assistenza al neonato con **Encefalopatia Ipossico-Ischemica** candidato al Trattamento Ipotermico

III EDIZIONE

COORDINATA DA **GINA ANCORA**

A CURA DI

Gina Ancora, Rimini
Francesca Gallini, Roma
Monica Fumagalli, Milano
Gilda Cassano, Rimini
Vittoria Paoletti, Bologna
Massimiliano De Vivo, Napoli
Gianluca Visintin, Treviso
Domenico Marco Romeo, Roma
Lucrezia De Cosmo, Taranto
Isotta Guidotti, Modena
Katia Rossi, Modena
Ida Sirgiovanni, Milano
Fabrizio Ferrari, Modena

HANNO PARTECIPATO AL GRUPPO DI LAVORO

Alessandro Scoppa, Napoli
Mariella Vendemmia, Napoli
Federica Roversi, Modena
Luca Bedetti, Modena
Licia Lugli, Modena
Luca Ramenghi, Genova

REVISIONE RACCOMANDAZIONI

Roberto Bellù, Lecco
Direttivo SIN
Direttivo SIMP
Direttivo SIGO
Direttivo SINInf

Raccomandazioni per l'assistenza al neonato
con Encefalopatia Ipossico-Ischemica
candidato al Trattamento Ipotermico. 2023.

Copyright © 2023 iDeaCpa Editore, Roma
Con il contributo di Antonio Delfino Editore srl

Antonio Delfino Editore®

Prima Edizione: Novembre 2023
ISBN 978-88-946318-0-7

Realizzazione editoriale: iDea Congress s.r.l.
www.ideagroupinternational.eu
info@idea-group.it
Progetto grafico: Valeria Mendicino



CONTRIBUTI PRINCIPALI

Gina Ancora: coordinamento, revisione dei criteri di inclusione, revisione del documento, predisposizione stesura finale

Francesca Gallini: contributo discussione criteri di arruolamento, Follow-up, revisione del documento, predisposizione stesura finale

Monica Fumagalli: contributo discussione criteri di arruolamento, revisione documento

Gilda Cassano: contributo alla stesura di tutto il documento, ricerca e sistematizzazione bibliografia, analgesia, ulteriori strategie terapeutiche

Vittoria Paoletti: fisiopatologia encefalopatia ipossico-ischemica, SUPC, contributo discussione criteri di arruolamento

Domenico Romeo: esame neurologico, contributo discussione criteri di arruolamento

Lucrezia De Cosmo: criteri EEG per l'arruolamento, ruolo melatonina, contributo discussione criteri di arruolamento

Gianluca Visintin: analgesia, contributo discussione criteri di arruolamento

Massimiliano De Vivo: contributo discussione criteri di arruolamento

Fabrizio Ferrari: criteri EEG per l'arruolamento

Ida Sirgiovanni: contributo modalità trasferimento neonato

Isotta Guidotti, Licia Lugli, Luca Bedetti, Federica Roversi: assistenza durante ipotermia

Katia Rossi: assistenza cardiocircolatoria durante ipotermia

Alessandro Scoppa, Mariella Vendemmia: contributo discussione criteri di arruolamento

Luca Ramenghi: studio di Risonanza Magnetica

Grazie a tutti i Colleghi del Gruppo di Neurologia e Follow-up per aver contribuito con esperienza ed entusiasmo a queste raccomandazioni.

Prefazione Presidente SIN

Uno dei principali obiettivi di una società scientifica è sicuramente quello di garantire ai propri soci delle indicazioni chiare, precise, ben documentate su come affrontare le problematiche assistenziali che di volta in volta possono presentarsi nella pratica lavorativa quotidiana. A questa esigenza la Società italiana di Neonatologia da tempo cerca di rispondere grazie all'impegno ed alla disponibilità di tutti ed in particolare di coloro che con dedizione partecipano alle attività dei gruppi di studio, mediante la realizzazione di raccomandazioni nazionali. Si tratta di documenti originali prodotti da neonatologi italiani, talvolta con collaborazioni multidisciplinari, per i neonatologi italiani, in cui le evidenze scientifiche della letteratura internazionale sono attualizzate nella realtà assistenziale italiana.

Un esempio a riguardo è costituito da questa nuova revisione delle "Raccomandazioni per l'assistenza al neonato con encefalopatia ipossico-ischemica candidato al trattamento ipotermico" in cui gli autori si sono trovati ad affrontare un argomento estremamente delicato frequentemente oggetto di spiacevole conflittualità medico legali e caratterizzato da diversi punti di vista tra le varie professionalità coinvolte nell'evento nascita. Ecco perché risulta ancora maggiormente apprezzabile il lavoro svolto dal gruppo di lavoro coordinato dalla dottoressa Gina Ancora che a distanza di circa 11 anni dalla pubblicazione della precedente edizione ha realizzato questo importante documento. Documento che è il frutto di una revisione accurata di tutta la letteratura scientifica prodotta in questi anni ma che questa letteratura ha saputo interpretare in modo equilibrato e rispettoso di tutte le differenti sensibilità.

Ringrazio, quindi, tutti coloro che hanno contribuito alla realizzazione di queste raccomandazioni sicuro che per i prossimi anni rappresenteranno un prezioso strumento di lavoro per tutti i neonatologi italiani.

Luigi Orfeo

Prefazione

A distanza di 10 anni dalla seconda revisione delle Raccomandazioni italiane per l'assistenza al neonato con Encefalopatia Ipossico-Ischemica, candidato al Trattamento Ipotermico, l'ipotermia terapeutica è divenuta uno standard di cura per i neonati a rischio.

Una meta-analisi del 2022 ha confermato la sua efficacia nel ridurre disabilità e paralisi cerebrale in ogni setting, sebbene una riduzione della mortalità neonatale sia stata documentata solo quando l'ipotermia veniva applicata in Paesi ad alto reddito.

Negli ultimi anni, a livello internazionale, si è assistito ad un progressivo allargamento dei criteri di inclusione al trattamento ipotermico, con il risultato di includere sempre più neonati con EII di grado lieve tra i trattati. Per tale ragione, nel corso della presente revisione, sono stati affrontati due nuovi quesiti: le forme lievi di EII pongono un rischio aggiuntivo di outcome sfavorevole neuroevolutivo? Se sì, l'ipotermia può ridurre tale rischio?

Il metodo usato per valutare la qualità delle prove e la forza delle raccomandazioni, per rispondere a questi e ad altri quesiti, è stato il metodo GRADE. A oltre 17 anni dalla sua creazione, è uno strumento utilizzato da organizzazioni in tutto il mondo per valutare la certezza delle prove, formulare raccomandazioni e prendere decisioni sulla salute.

Sfogliando questo libretto si vedrà come non sia ancora possibile formulare raccomandazioni sulle forme lievi di EII e quanto invece sia urgente concordare tra i professionisti cosa si intenda esattamente per "forme lievi".

Un aspetto nuovo preso in considerazione nell'attuale revisione è la valutazione delle soglie all'interno dei singoli criteri di inclusione al trattamento ipotermico. Si è deciso di dare evidenza alla variabilità di tali soglie all'interno dei diversi studi clinici randomizzati, classificando i criteri in Forti e Deboli. Combinando quindi i criteri di inclusione, sono state prodotte le Raccomandazioni per iniziare l'ipotermia terapeutica. I professionisti troveranno delle **Raccomandazioni Forti**, che rappresentano lo standard di cura, delle **Raccomandazioni Deboli/Condizionali** e delle **Raccomandazioni in Contesto di Ricerca**. Nonostante i numerosi studi condotti in letteratura, ancora tante incertezze permangono sull'applicazione del trattamento ipotermico nel ne-

onato a rischio di encefalopatia ipossico-ischemica: ulteriori studi clinici, la implementazione di un registro nazionale che raccolga i dati dei neonati affetti da encefalopatia ipossico-ischemica, la raccolta di dati ed il Follow-up a livello locale, ai fini di audit interni o benchmarking, sono tutte strategie che possono contribuire a migliorare l'accuratezza della selezione dei neonati al trattamento ipotermico e la salute dei neonati.

Ringrazio tutte le colleghe ed i colleghi che hanno partecipato a questo imponente lavoro, iniziato all'interno del Gruppo di Studio di Neurologia presieduto dalla prof.ssa Monica Fumagalli e svolto in parte durante il difficile periodo della pandemia Covid, secondo il motto "Festina lente". Ringrazio in particolare la dott.ssa Francesca Gallini che ha contribuito alla complessa armonizzazione di questo lavoro ed i due Presidenti SIN, il prof. Fabio Mosca ed il dott. Luigi Orfeo, sotto la cui egida questo lavoro è iniziato e si è concluso, rispettivamente.

Radice e cielo di queste Raccomandazioni rimane Giulia Pomero, meravigliosa amica e collega. *L'allegria e l'ironia ci ricordano che non siamo prigionieri in questo mondo, ma viaggiatori che lo attraversano.* Eben Alexander, Milioni di Farfalle, 2012.

Gina Ancora

Sommario

1.0 INTRODUZIONE	11
1.1	Encefalopatia ipossico-ischemica (EII) neonatale
1.2	Meccanismi patogenetici dell'EII
1.3	Trattamento ipotermico per l'EII
1.4	Metodologia usata per la produzione delle Raccomandazioni
2.0 INDICAZIONI OPERATIVE	21
2.1	Contesto organizzativo
2.2	Definizione dei criteri di inclusione per l'eleggibilità al trattamento ipotermico
2.3	Raccomandazioni all'inizio dell'ipotermia attiva sulla base della combinazione dei criteri di inclusione
2.4	Controindicazioni al trattamento ipotermico
2.5	Stabilizzazione e servizio di trasporto in emergenza del neonato (STEN) candidabile al trattamento ipotermico
2.6	Avvio del Trattamento ipotermico attivo
2.7	Assistenza durante ipotermia
2.8	Trattamento Ipotermico e Family Centered Care
2.9	Monitoraggio durante ipotermia
2.10	Eventi avversi per i quali è dimostrata un'aumentata incidenza in corso di ipotermia
2.11	Riscaldamento
2.12	Follow-up
2.13	Principali questioni aperte in merito al trattamento ipotermico nel neonato con EII
3.0 ABBREVIAZIONI	63
4.0 APPENDICI	65
5.0 BIBLIOGRAFIA	85

Introduzione

1.1 ENCEFALOPATIA IPOSSICO-ISCHEMICA (EII) NEONATALE

L'EII è una delle cause più comunemente riconosciute di paralisi cerebrale infantile (6-23%) [Blair 2006]. La principale causa è rappresentata dalla asfissia che si verifica in prossimità del parto, la cui incidenza è circa 3-4 per mille nati vivi [Low 2004]. L'incidenza di encefalopatia ipossico-ischemica di grado moderato-severo, in assenza di altre anomalie pre-concezionali o antepartum, è di circa 1.1-1.3/1000 nati vivi [Badawi 1998, Badawi 1998] ed, in epoca pre-ipotermia, era gravata da una mortalità compresa tra il 10 ed il 60%, con un 25% dei sopravvissuti che sviluppava sequele neurologiche [Shankaran 2008].

Un'altra possibile causa di EII è l'evento ipossico-ischemico post-natale (Sudden Unexpected Postnatal Collapse -SUPC-, Near Miss Event, Collapsed Infant). In questi casi è assente il Criterio di asfissia peri-partum. I neonati presentano Apgar normale (≥ 8) a 5 minuti e successivamente, nella prima settimana di vita, sviluppano un quadro di encefalopatia a seguito di un evento ipossico-ischemico correlato per lo più ad un'ostruzione acuta delle vie aeree [Monnelly 2018, Brito 2021, Task Force SUPC SIN, 2023]. Circa un terzo dei casi si verifica nelle prime due ore dopo la nascita, un ulteriore terzo tra due e ventiquattro ore di vita e il restante terzo tra uno e sette giorni dopo la nascita [Task Force SUPC SIN, 2023]. Studi di coorte indicano che l'outcome dei neonati sottoposti a ipotermia a seguito di un evento ipossico-ischemico postnatale sia simile a quello dei neonati sottoposti ad ipotermia a seguito di un evento ipossico-ischemico perinatale, fornendo dati circostanziali circa l'evidenza che il trattamento ipotermico possa essere vantaggioso [Pejovic 2013, Cornet 2014, Smit 2015].

1.2 MECCANISMI PATOGENETICI DELL'EII

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 nel periodo successivo, dopo la riperfusione, e che può prose-

1.0 Introduzione

guire per giorni, settimane, fino a mesi dall'insulto iniziale. [*Perlman 2006, Gunn 2019 Davidson 2021*]

Ad oggi sono state individuate tre fasi di danno.

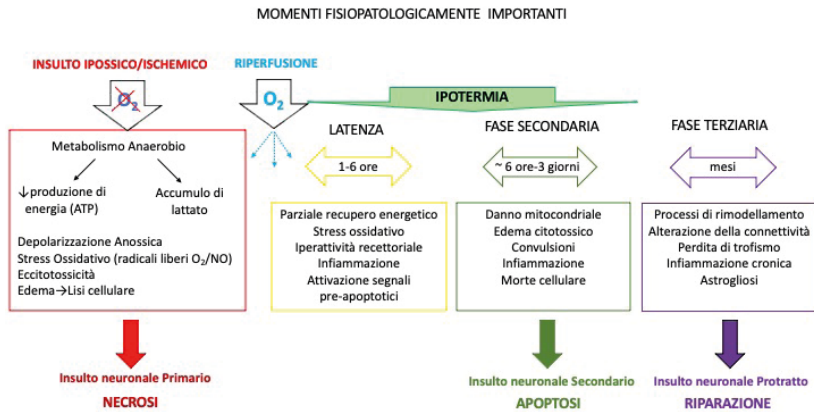
La prima, che si verifica a seguito dell'insulto ipossico-ischemico, è definita fase acuta; in questa fase avviene la necrosi neuronale diretta conseguente all'ipossia che causa l'esaurimento del metabolismo energetico cellulare (insulto neuronale primario). Il fallimento energetico innesca un meccanismo di depolarizzazione cellulare anossica, che provoca edema e lisi cellulare acuta, e contestualmente accumulo extracellulare di neurotrasmettitori eccitatori con alterazione della funzionalità neuronale. Tuttavia, molti neuroni non muoiono durante la prima fase dell'insulto ma, paradossalmente, dopo la riossigenazione.

Alla fase acuta infatti fa seguito una fase definita di latenza, che si verifica dopo il ripristino dell'ossigenazione. In questa fase, l'iniziale alterazione del metabolismo ossidativo cerebrale, l'edema citotossico e l'accumulo degli aminoacidi eccitatori tendono a risolversi e l'attivazione dei meccanismi di morte cellulare è ancora potenzialmente reversibile. Soprattutto nelle forme di insulto moderato-severo, questo recupero parziale e transitorio è seguito da un progressivo fallimento del metabolismo ossidativo, nonostante una normale ossigenazione.

Questa fase è definita fase secondaria del danno, si verifica a partire da circa 6 ore dopo l'insulto ipossico-ischemico e perdura per alcuni giorni, approssimativamente 72 ore (insulto neuronale secondario). Il deterioramento metabolico secondario è caratterizzato da un quadro di edema citotossico, infiammazione, stress ossidativo e disfunzione mitocondriale che esita in un processo di morte cellulare programmata (apoptosi). Espressione fisiopatologica più rilevante della morte cellulare ritardata è la comparsa di convulsioni.

Dopo circa tre giorni dall'insulto ipossico-ischemico, la fase secondaria evolve in una fase di danno definita terziaria, che prosegue coinvolgendo i processi di riparazione e riorganizzazione e può durare da settimane a mesi ed anche anni. La fase terziaria è caratterizzata prevalentemente da un quadro di infiammazione cronica, alterazione dei meccanismi di proliferazione/maturazione e migrazione delle cellule gliali e neuronali. Per questa fase strategie neuro-protettive aggiuntive sono tuttora in corso di studio; ad oggi la neuro-riabilitazione precoce è l'unico approccio disponibile in grado di migliorare l'outcome, favorendo la plasticità cerebrale.

1.0 Introduzione



La comprensione dei meccanismi patogenetici ha aperto nuove opportunità terapeutiche che si aggiungono alla stabilizzazione dei parametri fisiologici (pressione arteriosa, glicemia, calcemia, diuresi) ed al controllo delle convulsioni. Nello specifico, il trattamento ipotermico si inserisce nell'intervallo che segue la rianimazione del neonato asfittico (fase di latenza), prima che la fase secondaria del danno energetico metabolico sia pienamente in atto. L'ipotermia agisce limitando la progressione della morte cellulare programmata (apoptosi), la reazione infiammatoria e l'attività eccitatoria anomala.

1.3 TRATTAMENTO IPOTERMICO PER L'EII

Attualmente l'ipotermia cerebrale, sistemica o selettiva, iniziata entro le sei ore di vita nei neonati a partire dalle 35 settimane di gestazione in su, rappresenta il trattamento di scelta dell'EII di grado moderato-severo [Eicher 2005, Gluckman 2005, Shankaran 2005, Azzopardi 2009, Simbruner 2010, Zhou 2010, Jacobs 2011], 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 [Schulzke 2007, Shah 2010, Edwards 2010, Jacobs 2013] hanno riportato una riduzione significativa di mortalità e di disabilità maggiori nei sopravvissuti a 18 mesi di vita trattati con ipotermia rispetto ai controlli. La revisione sistematica effettuata su 11 studi randomizzati e controllati [Jacobs 2013] ha confermato che l'ipotermia terapeutica riduce in maniera statisticamente significativa l'esito combinato di morte o disabilità maggiori a 18 mesi di età (Number Needed to Treat, NNT 7), la mortalità (NNT 11) e le disabilità maggiori nei sopravvissuti (NNT 8) e che i benefici del trattamento, sulla sopravvivenza e sullo sviluppo neurologico, superano i rischi delle complicanze a breve termine. Una ulteriore metanalisi pubblicata in letteratura [Mathew 2022] ha confermato la riduzione significativa del rischio di disabilità neurologica a 18-24 mesi e a 5-10 anni di vita, di outcome combinato mortalità o disabilità a 18-24 mesi e di paralisi cerebrale a 18-24 mesi e a 5-10 anni di vita. In questa metanalisi viene però specificato che il setting dove l'ipotermia viene applicata influenza l'outcome, essendosi verificato un aumento della mortalità, nei trattati rispetto ai controlli, nei Paesi a basse risorse [Thayyil 2021].

Disponiamo al momento dei risultati del Follow-up all'inizio dell'età scolare (6-8 anni) dei principali RCT: il Toby trial [Azzopardi 2014], il CoolCAP Trial [Gluckman 2005] e l'NICHD trial [Shankaran 2005]. Le evidenze disponibili dimostrano che gli effetti positivi del trattamento ipotermico nelle EII moderate-severe si mantengono anche nella prima infanzia. In particolare il TOBY trial [Azzopardi 2009] ha evidenziato come, nel gruppo sottoposto ad ipotermia, una percentuale significativamente maggiore di bambini sopravvive con un QI > 85, rispetto al gruppo di controllo (52% vs 39%, RR 1.31, p= 0.04), e che, nel gruppo trattato, una maggiore percentuale di bambini sopravvive senza esiti neurologici (45% vs 28%, RR 1.60, CI: 1.15-2.22). È stata inoltre segnalata una significativa riduzione del rischio di paralisi cerebrale (21% vs 36%, p= 0.03) e di disabilità moderata/severa (22% vs 37%, p= 0.03) nei trattati rispetto ai controlli. Nello studio di long-term Follow-up del CoolCap trial

1.0 Introduzione

[Guillet 2012] è stata inoltre evidenziata una stretta correlazione tra l'outcome neuro-evolutivo a 18 mesi e quello a 7-8 anni, supportando così il valore predittivo positivo di un outcome favorevole a 18 mesi. Il Follow-up a 6-7 anni dei bambini inclusi nel trial NICHD [Shankaran 2012] ha evidenziato una significativa riduzione della mortalità (28 % vs 44 %, $p=0.04$) e dell'esito composito mortalità e disabilità grave nel gruppo trattato con ipotermia rispetto ai controlli (41 % vs 60 %, $p=0.03$).

Non esistono invece trials clinici randomizzati che supportino l'utilizzo dell'ipotermia nei neonati con evento ipossico-ischemico post-natale; tuttavia studi di coorte indicano che l'outcome dei neonati sottoposti a ipotermia a seguito di un evento ipossico-ischemico postnatale sia simile a quello dei neonati sottoposti ad ipotermia a seguito di un evento ipossico-ischemico perinatale [Pejovic 2013, Cornet 2014, Smit 2015, Monnelly 2018, Brito 2021].

1.4 METODOLOGIA USATA PER LA PRODUZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Obiettivi e destinatari

L'obiettivo delle presenti Raccomandazioni, terza revisione [Ancora 2012], è quello di fornire al clinico le indicazioni più aggiornate in termini di efficacia e sicurezza per l'applicazione dell'ipotermia terapeutica nel neonato con encefalopatia ipossico-ischemica a rischio di disabilità e mortalità, basate sulle evidenze scientifiche ad oggi disponibili.

I destinatari sono tutti gli operatori che forniscono assistenza al momento del parto e durante il ricovero del neonato in Terapia Intensiva Neonatale (TIN) e neonatologia (pediatri/neonatologi, ostetriche, infermieri, ostetrici/ginecologi, anestesisti, neuropsichiatri infantili), ma anche ai genitori e alle associazioni di volontariato che sono coinvolte nel percorso assistenziale.

La pubblicazione di queste Raccomandazioni rappresenta uno strumento di diffusione della migliore evidenza riguardo l'applicazione del trattamento ipotermico per la prevenzione delle sequele correlate all'encefalopatia ipossico-ischemica perinatale. Le presenti raccomandazioni devono essere adattate nella specificità delle singole realtà locali.

Fasi di sviluppo delle Linee Guida

Queste Raccomandazioni sono state prodotte dagli Autori, sottogruppo del Gruppo di Studio di Neurologia e Follow-up Neonatale, della Società Italiana di Neonatologia. Il "panel" di esperti, costituito da medici, neonatologi e neu-

1.0 Introduzione

ropsichiatri infantili, ha effettuato la revisione e la discussione della letteratura per ogni singolo outcome. Per la ricerca dei lavori scientifici pubblicati sull'argomento sono state utilizzate le banche dati internazionali disponibili. La ricerca è stata fatta consultando: Medline dal 1966 al 2022, la Cochrane Library, Scopus and ISI Web of knowledge databases, utilizzando sia i termini MesH sia parole libere nelle differenti combinazioni: infant-newborn, neonate, therapeutic hypothermia, cooling, hypoxic ischemic encephalopathy.

Ciascun membro del gruppo di lavoro ha curato uno o più outcome, analizzando la letteratura disponibile e valutandola con il GRADE [Guyatt 2008, Schünemann 2013]; questo primo lavoro è stato riassunto in una Scheda GRADE appositamente creata per ciascun outcome con l'obiettivo di individuare i punti di forza e di debolezza di ogni singolo lavoro volto a definire i criteri di inclusione al trattamento ipotermico nel neonato affetto da EII. Il consenso alla raccomandazione finale è stato raggiunto, nel corso di incontri mensili svolti nell'arco di 12 mesi, dai componenti del gruppo di lavoro.

Il manuale è stato revisionato anche tenendo conto degli “*Standard Assistenziali Europei per la Salute Neonatale*” [ESCNH 2018].

Metodologia di revisione

La *qualità dell'evidenza* è stata attribuita in base al tipo di studio [alta o moderata: prove ottenute da studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati; bassa-o molto bassa: studi caso controllo o osservazionali] e alla valutazione delle sue caratteristiche metodologiche con le opportune correzioni secondo il metodo GRADE. Una qualità alta significa che ulteriori ricerche molto difficilmente cambieranno l'effetto stimato; una qualità moderata che ulteriori ricerche potrebbero avere un importante impatto sull'effetto; una qualità bassa che è molto probabile che ulteriori ricerche modifichino l'effetto e portino ad un cambiamento del risultato; una qualità molto bassa che ogni stima dell'effetto è molto incerta. Sono riportati nel testo, entro parentesi quadra, i relativi riferimenti bibliografici.

La *forza della raccomandazione* deriva da una combinazione di qualità dell'evidenza, valutazione del rapporto rischio/beneficio, valori e preferenze dei pazienti, impiego di risorse. In questo caso riflette la misura in cui si stima che gli effetti attesi che si ottengono applicando il trattamento ipotermico a neonati selezionati attraverso precisi criteri di inclusione superino gli effetti indesiderati. Gli effetti attesi sono la riduzione del rischio di outcome combinato sfavorevole (morte, ritardo psicomotorio o paralisi cerebrale) e delle

1.0 Introduzione

convulsioni neonatali. Gli effetti indesiderati sono legati ai potenziali effetti avversi del trattamento ipotermico che possono comportare complicanze più o meno significative nel decorso clinico ed alla separazione mamma neonato nel caso di bassa specificità dei criteri di inclusione.

Il sistema GRADE consta di due principali categorie di Raccomandazioni:

- La Raccomandazione è definita FORTE quando si è raggiunto il consenso, sulla base di evidenze disponibili di qualità alta o moderata, che gli effetti desiderabili derivati dall'aderenza a quella raccomandazione superino senza alcun dubbio gli effetti indesiderabili.
- La Raccomandazione è definita DEBOLE o CONDIZIONALE quando invece si ritiene che l'aderenza a quella pratica clinica probabilmente comporterà più effetti benefici che effetti indesiderati, ma l'evidenza è bassa o molto bassa ed il rapporto beneficio/rischio è inferiore.

Il neonatologo di fronte ad una Raccomandazione Forte sa che la maggior parte dei suoi pazienti trarrà vantaggio dal trattamento raccomandato.

La Raccomandazione Forte diventa quindi uno standard di cura.

Il neonatologo di fronte ad una **Raccomandazione Debole/Condizionale** sa che è possibile che il trattamento migliori l'outcome neurologico, ma il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili è meno certo. Una Raccomandazione Debole/Condizionale può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento. In presenza di una Raccomandazione Debole/Condizionale si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali. **La Raccomandazione Debole/Condizionale** rappresenta pertanto un'opzione terapeutica, da condividere in Équipe, ovvero con il team, i genitori ed altri eventuali "caregivers".

Nei casi in cui presupposti fisiopatologici e clinici indichino la possibile efficacia dell'ipotermia, ma non esistano prove di efficacia tali da confermare tale ipotesi (condizione di "equipoise"), il trattamento ipotermico può essere preso in considerazione esclusivamente in un contesto di ricerca clinica - **Raccomandazione in un Contesto di Ricerca**, dopo raccolta di consenso informato al trattamento (vedi Appendice 6), incluso registro raccolta dati, anche interno.

NB: Nella precedente edizione di queste Raccomandazioni, in cui è stato uti-

1.0 Introduzione

lizzato il metodo SIGN, erano riportati dei “Casi Particolari” per i quali il trattamento ipotermico veniva raccomandato sulla base del parere di esperti. Nella attuale revisione, che impiega la metodologia GRADE, questi casi rientrano nelle Raccomandazioni in un Contesto di Ricerca.

La raccomandazione al trattamento ipotermico deriva dalla valutazione di 4 criteri di Inclusione (vedi capitolo specifico). I suddetti criteri non sono definiti omogeneamente nei trial riportati in letteratura.

All'interno di questi 4 criteri, pertanto, sono state definite delle soglie per considerare il singolo Criterio Forte o Debole, sulla base dei livelli di evidenza disponibili al momento in letteratura usando la metodologia GRADE.

Una volta approvato dal gruppo di lavoro, il documento è stato sottoposto a revisione critica da parte di un team multidisciplinare di esperti costituito da pediatri-neonatologi esterni al gruppo di lavoro, infermieri, neuropsichiatri infantili, rappresentanti delle associazioni dei genitori e rivalutato dal GdS sulla Qualità delle Cure della SIN.

Il documento è anche stato discusso, condiviso e poi approvato dalla SIMP, SIGO e SIN INF.

Concluso questo iter il documento è stato approvato dal Direttivo della SIN. Si prevede una sua revisione a scadenza triennale o qualora vengano fornite dalla letteratura scientifica evidenze tali da suggerire un cambiamento nella pratica clinica.

Sicurezza dell'applicazione delle Raccomandazioni

I problemi derivanti dall'applicazione di queste Raccomandazioni sono legati agli eventuali effetti collaterali del trattamento ipotermico. È comunque importante precisare che il trattamento ipotermico è un trattamento a bassa incidenza di complicanze e deve avvenire in un contesto adeguato di Terapia Intensiva Neonatale di II Livello, con tecnologie in grado di mantenere la temperatura rettale del neonato all'interno di un range predefinito, con adeguato monitoraggio e applicato da personale esperto in grado trattare adeguatamente ogni complicanza cardiocircolatoria o ematologica, incluse la bradicardia, l'ipertensione polmonare, i deficit coagulativi. L'applicazione di queste raccomandazioni non prevede costi aggiuntivi se non quelli dei presidi medici e dei farmaci peraltro già utilizzati nelle TIN.

1.0 Introduzione

Disseminazione e implementazione

Le strategie utilizzate e suggerite per diffondere e trasferire nella pratica clinica queste raccomandazioni sono:

- Pubblicazione cartacea
- Pubblicazione in formato elettronico accessibile ai soci SIN (www.neonatologia.it)
- Inserimento delle Linee Guida nei percorsi diagnostico-terapeutici in neonatologia.
- Inserimento delle Linee Guida in obiettivi aziendali/regionali.
- Presentazione a congressi, riunioni scientifiche, corsi di formazione.

Applicabilità

Per favorire l'applicabilità di queste linee guida sono state allegate al presente lavoro delle tabelle riassuntive relative ai criteri di inclusione al trattamento ipotermico e al loro impiego combinato nel reclutare i neonati e una flowchart. È stata inoltre allegata, in Appendice 3, una tabella su cui “spuntare” le caratteristiche del paziente in esame rispetto ai criteri di inclusione predefiniti, al fine di favorire la decisione sull'arruolamento al trattamento ipotermico, confrontando le caratteristiche del paziente in esame con scenari predefiniti presenti all'interno dell'appendice stessa.

Indicatori di efficacia e sicurezza della linea guida

La SIN, in collaborazione con la SIMP, ha in progettazione un registro nazionale in cui raccogliere i dati dei neonati sottoposti a trattamento ipotermico sulla base dei quali fare audit e benchmarking. Inoltre ogni UO che applica le Raccomandazioni dovrebbe monitorare il numero di neonati trattati, il numero di neonati sottoposti a valutazione dei criteri di inclusione ma non trattati e gli indicatori di sicurezza: il numero di eventi avversi/effetti collaterali sul totale dei trattamenti eseguiti.

Scopo della rilevazione di tali indicatori è la possibilità di eseguire audit clinici, al fine del miglioramento continuo della pratica clinica.

Indipendenza editoriale

I membri del gruppo di lavoro che ha elaborato queste Raccomandazioni dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

2.0

Indicazioni operative

2.1 CONTESTO ORGANIZZATIVO

Per la complessità del livello assistenziale richiesto, il trattamento ipotermico va effettuato esclusivamente nei reparti di Terapia Intensiva Neonatale/Pediatria (Centri di II livello assistenziale). L'assistenza al neonato con encefalopatia ipossico-ischemica costituisce un'area clinica in cui è indispensabile applicare il modello hub-spoke, mediante costruzione di percorsi condivisi fra Centri di I e di II livello [Zanini 2021]. In particolare è indispensabile la presenza di personale infermieristico altamente specializzato con rapporto paziente/infermiere 1/1 o 1/2, almeno relativamente al paziente in ipotermia, e guardia neonatologica H24/7 [Thoresen 2000, Azzopardi 2010].

2.2 DEFINIZIONE DEI CRITERI DI INCLUSIONE PER L'ELEGGIBILITÀ AL TRATTAMENTO IPOTERMICO

I criteri di inclusione per l'eleggibilità al trattamento ipotermico sono 4:

1. Caratteristiche di base dei neonati
2. Criteri di asfissia peripartum (Criterio A)
3. Criteri clinici neurologici (Criterio B)
4. Criteri neurofisiologici (Criterio C)

I suddetti criteri non sono definiti omogeneamente nei trial riportati in letteratura. All'interno di questi 4 criteri, pertanto, sono state definite delle soglie per considerare il singolo Criterio Forte o Debole (Tabella 1), sulla base dei livelli di evidenza disponibili al momento in letteratura secondo la metodologia GRADE. A seconda della combinazione delle caratteristiche (forti o deboli) dei 4 criteri viene quindi prodotta una **Raccomandazione Forte** ad eseguire il trattamento ipotermico o **Raccomandazione Debole/Condizionale**, come sintetizzato, rispettivamente, in Tabella 2 e Tabella 3. In Tabella 4 vengono riportate le Raccomandazioni ad eseguire il trattamento in **Contesto di Ricerca**.

1. CARATTERISTICHE DI BASE DEI NEONATI

CRITERIO FORTE per procedere con la valutazione dei Criteri A, B e C

- ◇ **Età gestazionale > 35 sett E peso alla nascita > 1800 g E età post-natale inferiore a 6 ore**

Livello di evidenza alto [*Gluckman 2005, Shankaran 2005, Azzopardi 2009, Simbruner 2010, Jacobs 2011, Sun 2012, Rakesh 2018, Aker 2019*]

CRITERIO DEBOLE per procedere con la valutazione dei Criteri A, B e C

- ♦ **Età gestazionale pari a 35 (35+0-35+6) sett E peso alla nascita > 1800 g E età post-natale inferiore a 6 ore di vita**
Livello di evidenza basso [*Inder 2004, Eicher 2005, Jacobs 2011*]

oppure

- ♦ **Età postnatale tra 6 e 24 ore di vita in Età gestazionale > 35 sett E peso alla nascita > 1800 g E**
Livello di evidenza molto basso [*Laptook 2017*]

oppure

- ♦ **Evento ipossico-ischemico postnatale [*Sudden Unexpected Postnatal Collapse -SUPC-, Near Miss Event, Collapsed Infant*] entro le 6 ore dall'evento in Età gestazionale > 35 sett E peso alla nascita > 1800 g**
Livello di evidenza molto basso [*Pejovic 2013, Cornet 2014, Smit 2015, Filippi 2017, Monnelly 2018, Brito 2021*]

2. CRITERIO A: ASFISSIA PERIPARTUM

CRITERIO A FORTE per procedere con la valutazione neurologica

♦ **Punteggio di Apgar ≤ 5 a 10 minuti di vita**

Livello di evidenza alto [Inder 2004, Gluckman 2005, Eicher 2005, Shankaran 2005, Azzopardi 2009, Simbruner 2010, Jacobs 2011, Joy 2012, Tanigasalam 2015, Aker 2019]

oppure

♦ **Necessità di proseguire la rianimazione con tubo endotracheale o maschera e pallone o altri presidi non invasivi ancora a 10 minuti di vita**

Livello di evidenza alto [Inder 2004, Gluckman 2005, Eicher 2005, Shankaran 2005, Azzopardi 2009, Simbruner 2010, Jacobs 2011, Bharadwaj 2012, Tanigasalam 2016, Aker 2019, Catherine 2021]

oppure

♦ **Acidosi fetale o neonatale osservata su EGA da arteria cordonale o su qualsiasi EGA ottenuta nei primi 60 min di vita del neonato (vedi Box 1: note su EGA), definita come:**

- **pH ≤ 7.0**

Livello di evidenza alto [Inder 2004, Gluckman 2005, Eicher 2005, Shankaran 2005, Azzopardi 2009, Simbruner 2010, Zhou 2010, Bharadwaj 2012, Jacobs 2012, Joy 2012, Sun 2012, Shimi 2014, Tanigasalam 2015, El Rakesh 2017, Aker 2019, Catherine 2021]

oppure

- **BDecf ≥ 12 mmol**

Livello di evidenza alto [Inder 2004, Jacobs 2011, Bharadwaj 2012, Joy 2012, Tanigasalam 2015, Rakesh 2017, Aker 2019, Catherine 2021]

Box 1: note sull'Emogasanalisi (EGA)

- Il prelievo da arteria ombelicale è considerato il gold standard (per avere la certezza che il campione provenga proprio dall'arteria ombelicale eseguire sempre prelievo congiunto da arteria e vena ombelicale e confrontarli -vedi Appendice 1 e Figura 6). In caso di interruzione di flusso nel cordone ombelicale, come ad esempio a seguito di distocia di spalla, l'EGA dai vasi ombelicali può fornire un'istantanea dell'equilibrio acido-base prima dell'ostruzione e può risultare normale se il sangue cordonale viene campionato dal versante placentare; è necessario in questi casi eseguire un'EGA da neonato [Ancora 2020]. Nel caso sia disponibile più di un'EGA nei primi 60 min di vita, considerare quella con i valori più patologici.
- Alcuni RCT hanno arruolato al trattamento ipotermico neonati con pH <7.10 [Akisu 2003, Lin 2006, Battin 2001; Eicher 2005; Li 2009]. Uno studio osservazionale [Vesoulis 2018] ha riportato che circa il 10% (34/327) dei neonati con pH tra 7.00 e 7.10 sviluppa una EII di grado moderato-severo. Altri studi [Malin 2010, Yeh 2012, Vesoulis 2018] hanno identificato 7.1 come soglia di pH al di sotto della quale vi è un aumento statisticamente significativo di encefalopatia e/o morte.
- Considerare il deficit di basi nel fluido extra cellulare (BD Extra-Cellular Fluid, BDecf o BD standard). La CO2 cordonale arteriosa correla positivamente con il BD ematico ma non con il BDecf, che rappresenta pertanto in maniera migliore la componente metabolica della acidosi [Olofsson, 2023]

3. CRITERIO B: ANOMALIE ALL'ESAME NEUROLOGICO

È raccomandato eseguire l'esame neurologico tra 30 e 60 minuti di vita secondo lo schema riportato in "Appendice 2: Guida alla rilevazione dei segni neurologici" e Figure 1, 2 e 3.

CRITERIO B FORTE per procedere con la valutazione aEEG/EEG

Almeno due tra i seguenti segni:

- letargia/coma,
- motilità ridotta o assente
- alterata postura
- ipotonia/flaccidità
- riflessi primitivi deboli/incompleti/assenti
- anomalie pupillari
- convulsioni

Livello di evidenza alto [Battin 2001, Akisu 2003, Inder 2004, Shankaran 2005, Gluckman 2005, Eicher 2005, Lin 2006, Azzopardi 2009, Li 2009, Simbruner 2010, Zhou 2010, Jacobs 2011, Bharadwaj 2012, Sun 2012, Joy 2013, Rakesh 2018]

Di fronte ad un neonato con segni neurologici patologici, ma con Criterio A, Asfissia Peripartum, non soddisfatti, pensare a:

- errori di campionamento dell'EGA cordonale (vedi Appendice 1): in questi casi eseguire un prelievo da neonato entro 60' di vita;
- una forma prolungata/parziale di asfissia [Shah 2009] in cui si sia già verificato un compenso metabolico al momento della nascita.

In questi casi procedere con la valutazione aEEG/EEG. Se aEEG/EEG alterati vedi raccomandazione scenario 4 a pagina 41. Se aEEG/EEG normali rivalutare l'esame neurologico, considerare altre possibili cause di alterazione dell'esame neurologico.

2.0 Indicazioni operative

Nei neonati in cui vi sia indicazione a procedere con la valutazione aEEG/EEG:

1. Evitare il riscaldamento, spegnendo il lettino da rianimazione (dopo avere stabilizzato il neonato dal punto di vista cardio-circolatorio), mantenere una temperatura rettale di circa 35°C [Perlman 2006, Wyatt 2007, Polderman 2008, Lupton 2008, Azzopardi 2010]: livello di evidenza moderato, Raccomandazione Forte. La temperatura va monitorata a livello rettale profondo (5-6 cm dall'orifizio anale) con termometri adeguati, in grado di misurare anche valori inferiori ai 34 °C. Il monitoraggio andrebbe eseguito in continuo o almeno ogni 15 minuti [Craig 2000, Kendall 2010, Azzopardi 2010, Fairchild 2010, Torre 2019]. La temperatura ascellare non può sostituire il monitoraggio rettale [Craig 2000, Azzopardi 2010, Landry 2012].
2. Trasferire il neonato se necessario. In questo caso, contattare immediatamente il centro di riferimento di II livello che dispone di trattamento ipotermico (per la stabilizzazione ed il trasporto del neonato candidabile al trattamento ipotermico vedi paragrafo specifico) [Gluckman 2005, Azzopardi 2009, Simbruner 2010].

Riflesso di Moro

Frames ad intervalli di 1 secondo



Figura 1: Riflesso di Moro normale nel Caso 1 e 2, e patologico (incompleto) nel neonato nel Caso 3.

2.0 Indicazioni operative

Manovra del “pull to sit” per la valutazione del tono assiale

Frames ad intervalli di 1 secondo

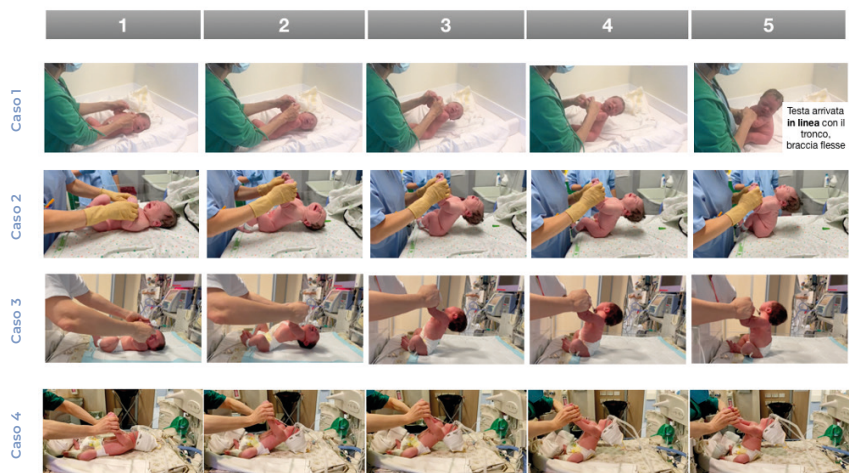


Figura 2 A (Frames da 1 a 5 secondi). Valutazione del tono assiale mediante manovra del pull to sit: confronto tra tono normale (casi 1 e 2) e tono ridotto (casi 3 e 4).

Manovra della sospensione ventrale per la valutazione del tono assiale



Figura 3 A. Valutazione del tono assiale mediante manovra della sospensione ventrale. Casi 1 e 2 tono normale: testa, tronco e podice allineati, arti superiori ed inferiori flessi.

2.0 Indicazioni operative

Manovra del “pull to sit” per la valutazione del tono assiale

Frames ad intervalli di 1 secondo

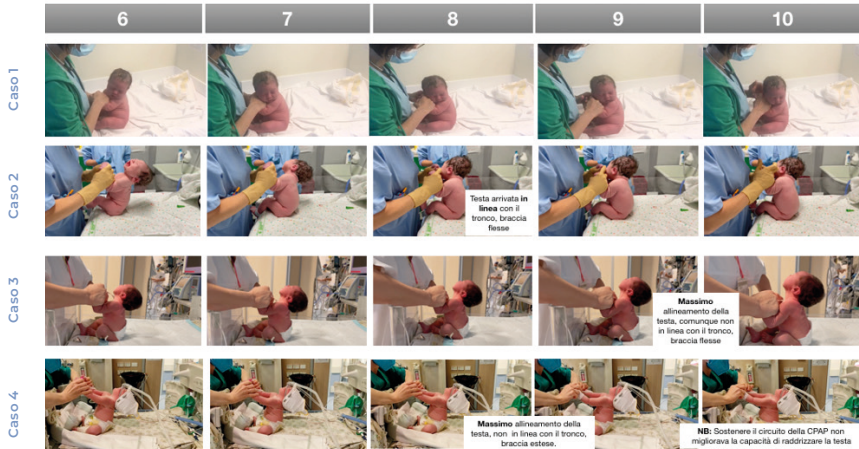


Figura 2 B (Frames da 6 a 10 secondi). Valutazione del tono assiale mediante manovra del pull to sit: confronto tra tono normale (casi 1 e 2) e tono ridotto (casi 3 e 4).

Manovra della sospensione ventrale per la valutazione del tono assiale



Figura 3 B. Casi 3 e 4 tono patologico: testa non in linea con il tronco; arti inferiori estesi dopo una brevissima flessione nel caso 3; arti superiori ed inferiori estesi nel caso 4.

4. CRITERIO C: ANOMALIE ALL'aEEG e/o EEG

Registrare l'aEEG/EEG per almeno 30 minuti, possibilmente prima della somministrazione di terapia antiepilettica, analgesica, sedativa (fenobarbitale/fenitoina, fentanile, midazolam) in quanto questi farmaci sono in grado di ridurre il voltaggio dell'attività elettrica registrata [Van Leuven 2004, Shany 2008, Deshpande 2020]. La valutazione aEEG va eseguita combinando sempre la visualizzazione della traccia EEG grezza sottostante.

CRITERIO C FORTE

♦ **Presenza di almeno 1 dei seguenti pattern patologici alla valutazione aEEG (Figura 4):**

- Attività moderatamente anormale (margine superiore > 10 microV e margine inferiore < 5 microV)
- Attività gravemente anormale (margine superiore < 10 microV, margine inferiore < 5 microV; questo tracciato a basso voltaggio può essere accompagnato da burst di punte ad alto voltaggio che appaiono come singoli spike sopra l'attività di base)
- Crisi elettriche

Livello di evidenza alto [Al Naqeeb 1999, Gluckman 2005, Azzopardi 2009, Simbruner 2010]

oppure

♦ **Presenza di almeno 1 dei seguenti pattern patologici alla valutazione EEG convenzionale**

- Anomalie moderate: attività di base persistentemente discontinua con intervalli inter-bursts (IBI) di durata < 10 secondi, non chiaramente riconoscibili i cicli sonno/veglia
- Anomalie severe: attività di base discontinua con IBI di 10-60 secondi, severa attenuazione dell'ampiezza del tracciato (< 10 microV), cicli sonno/veglia assenti
- Anomalie molto severe: tracciato inattivo o attività di base severamente discontinua con IBI > 60 secondi
- Crisi elettriche

Livello di evidenza alto [Murray 2009, Simbruner 2010, Briatore 2012, Lamblin 2013, Glass 2014, Dilena 2021]

2.0 Indicazioni operative

Questo Criterio è stato impiegato in tre dei maggiori RCT sul trattamento ipotermico nei casi di EII [Gluckman 2005, Azzopardi 2009, Simbruner 2010]. L'aggiunta dello studio aEEG/EEG nei neonati con sospetta EII ha lo scopo di migliorare la sensibilità per il reclutamento al trattamento ipotermico soprattutto nelle prime ore dopo la nascita quando i segni neurologici possono essere evolutivi [Shalak 2003, Weeke 2017, Parmentier 2020].

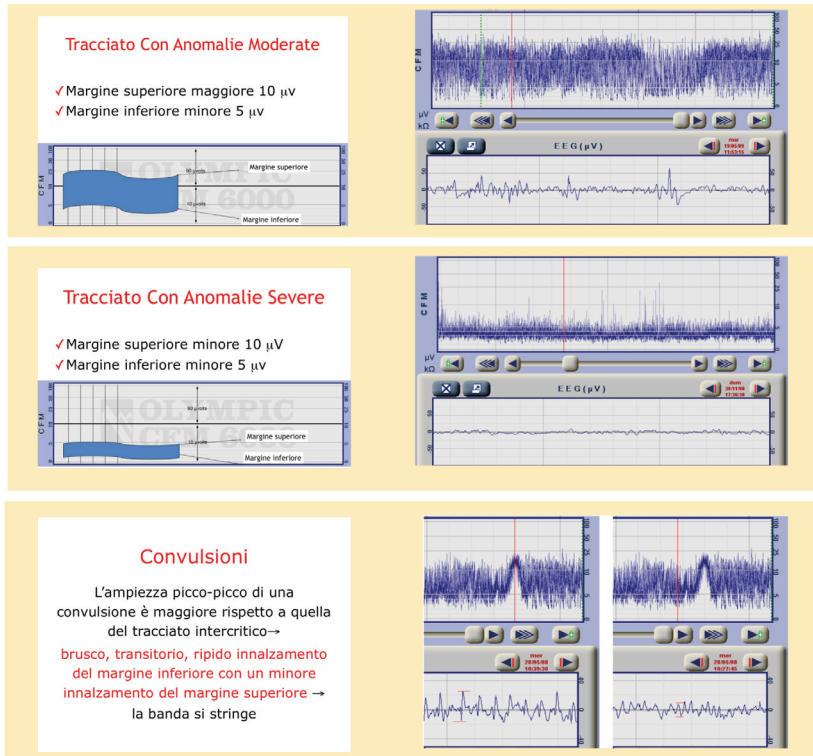


Figura 4: anomalie rilevabili all'aEEG in corso di encefalopatia ipossico-ischemica moderato-severa

IMPORTANTE: Il tracciato aEEG può risultare falsamente normale in presenza di artefatti (vedi Box 2); in questo caso il Criterio verrà definito come non valutabile (NV).

Box 2: Artefatti all'aEEG

Nel classificare il tracciato aEEG occorre escludere la presenza di artefatti, che possono indurre a considerare erroneamente normali i voltaggi della banda aEEG, riducendone quindi la sensibilità nei confronti del danno cerebrale ipossico-ischemico. Si tratta spesso di attività elettrica non prodotta a livello neuronale bensì a livello muscolare: artefatti di tale natura sono stati riportati fin nel 15% dei neonati a termine con segni e sintomi clinici di EII moderato-severa, quando la registrazione veniva eseguita nelle prime 6 ore di vita [Hagmann 2006, Marics 2013], soprattutto nei neonati in ipotermia passiva [Thoresen 2010]. A tal fine è necessario analizzare, in contemporanea alla banda aEEG, la traccia EEG tradizionale, valutandone la frequenza e la morfologia delle onde: onde appuntite monomorfe di frequenza spesso superiore ai 10 Hz debbono fare propendere per la presenza di artefatti. L'impiego di un quinto elettrodo di "referenza" potrebbe ridurre l'entità di tali artefatti muscolari. Altre possibili strategie da adottare in questi casi sono le seguenti: 1) cercare di ridurre gli artefatti muscolari tramite un graduale innalzamento della temperatura del neonato, se essa è al di sotto dei 35°C; 2) integrare lo studio neurofisiologico con EEG/video EEG; 3) riferire il neonato ad un centro di II livello, nel raro caso in cui la valutazione sia stata fatta in un centro periferico; 4) prolungare la registrazione aEEG, ad esempio per un'altra ora: l'assenza di ciclicità durante questo tempo potrebbe far deporre per un tracciato patologico, sebbene questo Criterio sia poco specifico in quanto la ciclicità compare generalmente verso le 7 ore di vita.

Non vi sono evidenze circa l'utilizzo della melatonina come sedativo per ridurre gli artefatti muscolari durante la registrazione aEEG/EEG. La melatonina è il farmaco più comunemente usato in Italia per l'induzione del sonno in corso di EEG, seppure in assenza di evidenze [Gasparini 2018, Ibekwe 2017, Sury 2006]. È consigliata dall'American Academy of Neurophysiology per la valutazione EEG pediatrica ma non neonatale [Kuratani 2016]. Uno studio italiano [Balduini 2019] non ha mostrato effetto sedativo della melatonina per os a basso dosaggio (0.5 mg/kg) nei neonati con EII. Non sono invece disponibili dati relativi alla sedazione per dosaggi più alti [Jerez-Calero 2020]

2.0 Indicazioni operative

	CRITERIO FORTE	CRITERIO DEBOLE
1. Caratteristiche di base	EG > 35 sett e PN > 1800 g e età < 6 ore	- EG = 35 sett e PN > 1800 g e età < 6 ore - età 6-24 ore in EG > 35 sett e PN > 1800 gr - SUPC* in EG > 35 sett e PN > 1800 g, entro 6 ore dall'evento
2. Criterio A: asfissia peripartum	pH $\leq$ 7.00 e/o BDecf $\geq$ 12 mEq/l e/o AS $\leq$ 5 a 10' e/o necessità di assistenza respiratoria a 10'	–
3. Criterio B: anomalie all'esame neurologico	Presenza di almeno due segni neurologici tra quelli elencati	–
4. Criterio C: anomalie all'aEEG e/o EEG	aEEG o EEG con anomalie moderate o gravi	–

Tabella 1: Schema riassuntivo dei 4 Criteri di Inclusione al Trattamento Ipotermico

*SUPC: Sudden Unexpected Postnatal Collapse

Box 3: Neonato outborn

Il neonato che raggiunge il centro di riferimento per il trattamento ipotermico deve essere rivalutato per ciò che riguarda l'esame neurologico ai fini del trattamento stesso.

Nel caso in cui l'esame neurologico sia normale è comunque indicata l'esecuzione dell'aEEG/EEG:

- se l'aEEG/EEG, al momento di decidere il passaggio dall'ipotermia passiva a quella attiva, è patologico rivalutare l'esame neurologico, anche ricorrendo ad un secondo parere, ed iniziare comunque il trattamento ipotermico;
- se l'aEEG/EEG, al momento di decidere il passaggio dall'ipotermia passiva a quella attiva, è normale non è indicato applicare il trattamento ipotermico;
- se, al momento di decidere il passaggio dall'ipotermia passiva a quella attiva, l'aEEG è non valutabile (NV) e l'EEG non eseguibile, continuare a rivalutare l'esame neurologico per cogliere eventuali peggioramenti entro le sei ore di vita. Nel caso l'esame neurologico si mantenga normale in questo lasso di tempo, non è indicato applicare il trattamento ipotermico.

NB: Tutti i neonati trasferiti per essere sottoposti a monitoraggio aEEG/EEG, nei quali non sia indicato applicare il trattamento ipotermico, in assenza di altre patologie, possono essere riavvicinati alla loro mamma, ricongiungendo la triade, anche mediante back-transport.

2.3 RACCOMANDAZIONI ALL'INIZIO DELL'IPOTERMIA ATTIVA SULLA BASE DELLA COMBINAZIONE DEI CRITERI DI INCLUSIONE

RACCOMANDAZIONE FORTE

In neonati di età gestazionale > 35 sett, peso alla nascita > 1800 g ed età post-natale inferiore a 6 ore di vita iniziare ipotermia attiva in presenza di (vedi anche Tabella 2):

♦ **Criterio A Forte + Criterio B Forte + Criterio C Forte**

Livello di evidenza alto [*Gluckman 2005, Azzopardi 2009, Simbruner 2010*]

♦ **Criterio A Forte + Criterio B Forte + Criterio C Non Valutabile**

Livello di evidenza alto [*Inder 2004, Shankaran 2005, Eicher 2005, Zhou 2010, Jacobs 2011, Joy 2012, Bharadwaj 2012, Sun 2012, Tanigasalam 2015, Rakesh 2017, Aker 2019, Catherine 2020*]

2.0 Indicazioni operative

	RACCOMANDAZIONE FORTE	
	Scenario 1	Scenario 2
1. Caratteristiche di base	EG > 35 sett e PN > 1800 g e età < 6 ore +	EG > 35 sett e PN > 1800 g e età < 6 ore +
2. Criterio A: asfissia peripartum	pH ≤ 7.00 e/o BDecf ≥ 12 mEq/l e/o AS ≤ 5 a 10' e/o necessità di assistenza respiratoria a 10' +	pH ≤ 7.00 e/o BDecf ≥ 12 mEq/l e/o AS ≤ 5 a 10' e/o necessità di assistenza respiratoria a 10' +
3. Criterio B: anomalie all'esame neurologico	Presenza di almeno due segni neurologici tra quelli elencati +	Presenza di almeno due segni neurologici tra quelli elencati +
4. Criterio C: anomalie all'aEEG e/o EEG	aEEG o EEG con anomalie moderate o gravi	Criterio NV*

Tabella 2: Sinossi Raccomandazioni Forti all'avvio del trattamento ipotermico

*NV: aEEG non valutabile e EEG non disponibile

RACCOMANDAZIONE DEBOLE/CONDIZIONALE

In neonati di EG = 35 settimane e PN > 1800 g e età < 6 ore,
iniziare ipotermia attiva in presenza di (vedi anche Tabella 3):

◇ **Criterio A Forte + Criterio B Forte + Criterio C Forte**

Livello di evidenza basso [*Inder 2004, Eicher 2005, Jacobs 2011*]

2.0 Indicazioni operative

	RACCOMANDAZIONE DEBOLE/CONDIZIONALE
	Scenario 3
1. Caratteristiche di base	EG = 35 sett e PN > 1800 g e età < 6 ore +
2. Criterio A: asfissia peripartum	pH $\leq$ 7.00 e/o BDecf $\geq$ 12 mEq/l e/o AS $\leq$ 5 a 10' e/o necessità di assistenza respiratoria a 10' +
3. Criterio B: anomalie all'esame neurologico	Presenza di almeno due segni neurologici tra quelli elencati +
4. Criterio C: anomalie all'aEEG e/o EEG	aEEG o EEG con anomalie moderate o gravi

Tabella 3: Sinossi Raccomandazione Debole/Condizionale all'avvio del trattamento ipotermico

RACCOMANDAZIONI AL TRATTAMENTO IPOTERMICO IN UN CONTESTO DI RICERCA*

- ◇ **In neonati di età gestazionale > 35 sett, peso alla nascita > 1800 g ed età post-natale inferiore a 6 ore di vita iniziare ipotermia attiva in presenza di (vedi anche Tabella 4):**
 - **Criterio A non soddisfatto + Criterio B Forte + Criterio C Forte**
[Expert opinion]
- ◇ **In neonati con età postnatale 6-24 ore e EG > 35 sett e PN > 1800 gr, iniziare ipotermia attiva, per 96 ore, in presenza di (vedi anche Tabella 4):**
 - **Criterio A Forte + Criterio B Forte** *[Laptok 2017]*
*Il Criterio C non è applicabile (NA) in quanto non vi sono evidenze (criterio non incluso nell'unico studio presente in letteratura - *Laptok 2017*)
- ◇ **In neonati con SUPC entro le 6 ore dall'evento e EG > 35 sett e PN > 1800 gr, iniziare ipotermia attiva in presenza di (vedi anche Tabella 4):**
 - **Criterio A Forte (solo i dati emogasanalitici o la necessità di assistenza respiratoria) + Criterio B Forte + Criterio C Forte**
[Pejovic 2013, Cornet 2014, Smit 2015, Filippi 2017, Monnelly 2018, Brito 2021]

*Dopo raccolta di consenso informato al trattamento (vedi Appendice 6), incluso registro raccolta dati, anche interno.

NB: Nella precedente edizione di queste Raccomandazioni, in cui è stato utilizzato il metodo SIGN, erano riportati dei "Casi Particolari" per i quali il trattamento ipotermico veniva raccomandato sulla base del parere di esperti. Nella attuale revisione, che impiega la metodologia GRADE, questi casi rientrano nelle Raccomandazioni in un Contesto di Ricerca.

2.0 Indicazioni operative

	RACCOMANDAZIONI in CONTESTO DI RICERCA		
	Scenario 4	Scenario 5	Scenario 6
1. Caratteristiche di base	EG > 35 sett e PN > 1800 g e età < 6 ore +	EG > 35 sett e PN > 1800 g e età 6-24 ore +	SUPC e EG > 35 sett e PN > 1800 g entro 6 ore dall'evento +
2. Criterio A: asfissia	Criteri di asfissia intrapartum non soddisfatti +	pH ≤ 7.00 e/o BDecf ≥ 12 mEq/l e/o AS ≤ 5 a 10' e/o necessità di assistenza respiratoria a 10' +	pH ≤ 7.00 e/o BDecf ≥ 12 mEq/l +
3. Criterio B: anomalie all'esame neurologico	Presenza di almeno due segni neurologici tra quelli elencati +	Presenza di almeno due segni neurologici tra quelli elencati +	Presenza di almeno due segni neurologici tra quelli elencati +
4. Criterio C: anomalie all'aEEG e/o EEG	aEEG o EEG con anomalie moderate o gravi	Criterio NA*	aEEG o EEG con anomalie moderate o gravi

Tabella 4: Sinossi indicazioni al trattamento ipotermico in un contesto di ricerca

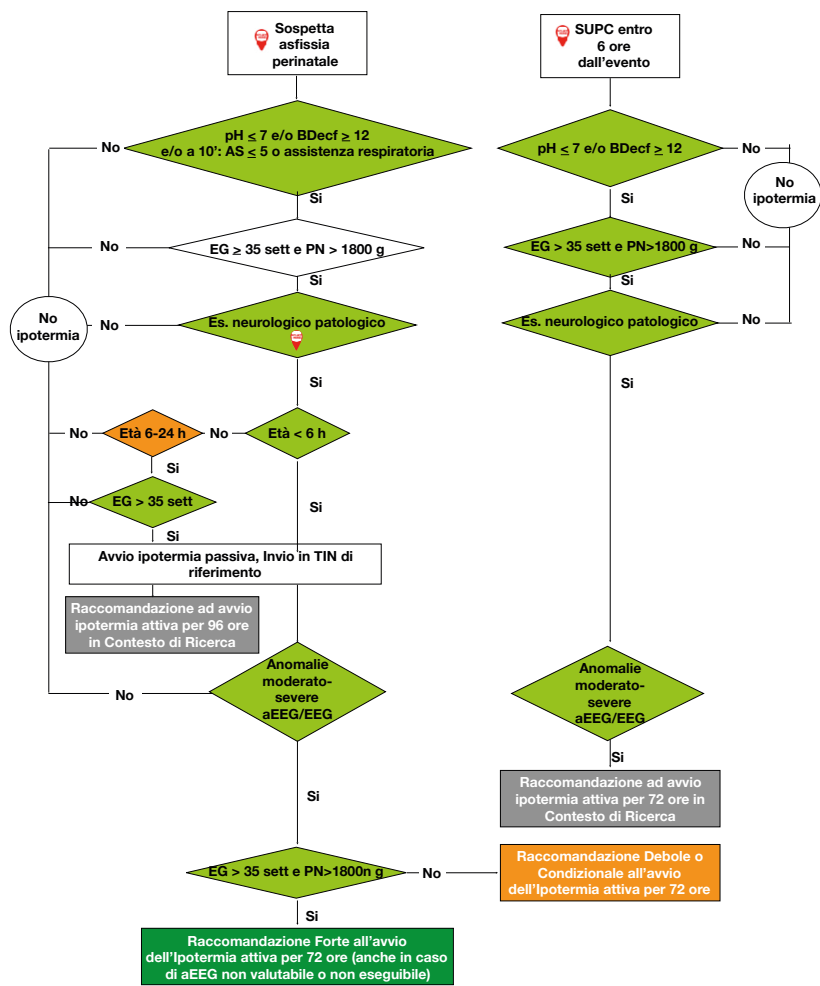
*NA: Non applicabile

2.0 Indicazioni operative

Caratteristiche di Base	Criterio A: asfissia	Criterio B: anomalie all'es. neurologico	Criterio C: anomalie all'aEEG/EEG	Livello di Raccomandazione
EG >35 sett PN >1800 g Età < 6 ore	Forte	Forte	Forte	Forte
EG >35 sett PN >1800 g Età < 6 ore	Forte	Forte	Non valutabile/ non disponibile	Forte
EG = 35 sett PN >1800 g Età < 6 ore	Forte	Forte	Forte	Debole o Condizionale
EG >35 sett PN >1800 g Età < 6 ore	Non soddisfatto	Forte	Forte	In Contesto di Ricerca
EG >35 sett PN >1800 g Età 6-24 ore	Forte	Forte	Non applicabile	In Contesto di Ricerca
SUPC EG >35 sett PN >1800 g entro 6 h dall'evento	Forte	Forte	Forte	In Contesto di Ricerca

Tabella 5: Sintesi delle Raccomandazioni ad eseguire Ipotermia Terapeutica.

2.0 Indicazioni operative



Punto di ingresso nella Flow-chart

In alcuni casi (vedi testo) il punto di partenza della flow-chart può essere l'alterazione dell'esame neurologico. In questa Condizione Particolare, anche se il criterio A non è soddisfatto, se il neonato ha una EG > 35 settimane ed età < 6 ore, eseguire studio aEEG/EEG; se questo studio documenta alterazioni moderato-severe è Raccomandato l'avvio dell'ipoteremia attiva per 72 ore in Contesto di Ricerca

Fig. 5 Algoritmo per identificare i neonati eleggibili al trattamento ipotermico. Per i dettagli delle singole voci si rimanda al testo.

2.4 CONTROINDICAZIONI AL TRATTAMENTO IPOTERMICO

In presenza dei suddetti criteri di inclusione non esistono controindicazioni assolute all'ipotermia terapeutica, sebbene all'interno di alcuni RCT siano stati considerati quali criteri di esclusione lo stato terminale, le anomalie congenite maggiori, i gravi problemi di coagulazione e/o gli importanti sanguinamenti cerebrali. Un studio che ha fornito il trattamento ipotermico a neonati con alcuni dei criteri di esclusione presenti all'interno dei principali RCT ha confermato la controindicazione all'ipotermia nei casi con emorragie cerebrali maggiori (emorragie subgaleali con o senza frattura cranica, emorragie intraventricolari bilaterali severe, emorragia intraparenchimale) [Smit 2015].

2.5 STABILIZZAZIONE E SERVIZIO DI TRASPORTO IN EMERGENZA DEL NEONATO (STEN) CANDIDABILE AL TRATTAMENTO IPOTERMICO

- È necessario garantire la stabilizzazione respiratoria, cardiocircolatoria e metabolica prima dello STEN, nel rispetto della tempestività del trasferimento stesso. Inoltre, in caso di STEN, si suggerisce di concordare con il centro di II livello l'opportunità di eseguire alcune manovre assistenziali in loco. Per quanto riguarda le linee guida della rianimazione neonatale, si rimanda alle linee guida AHA 2020, ILCOR 2021 [AHA 2020, Wyckoff 2020, Wyckoff 2021] con particolare riferimento alla necessità di iniziare la ventilazione a pressione positiva in aria e di aggiustare la frazione inspirata dell'ossigeno sulla base della saturimetria transcutanea [Vento 2006, Soar 2019]. Per gli aspetti della stabilizzazione si rimanda alle linee guida SIN o allo S.T.A.B.L.E. program [Agosti 2010, Kendall 2012] sulla stabilizzazione e trasporto. Nello specifico, si raccomanda, durante le fasi di stabilizzazione, trasporto e durante tutto il trattamento ipotermico, di non superare il limite superiore di saturazione transcutanea in ossigeno per prevenire lo stress ossidativo [Azzopardi 2010, Dawson 2010, Sabir 2012, Giannakis 2021]. Va ricordato, inoltre, che i neonati asfittici, soprattutto se in ipotermia, presentano un ridotto metabolismo, con ridotta produzione di CO₂ ed una tendenza ad iperventilare per compensare l'acidosi metabolica; ciò li espone ad un alto rischio di ipocapnia che, specie nei neonati affetti da EII, si associa ad outcome neurologico a breve termine sfavorevole [Pappas 2011, Lingappan 2016, Szakmar 2019, Lopez 2019]. I meccanismi implicati sono la vasocostrizione cerebrale, lo spostamento della curva di dissociazio-

2.0 Indicazioni operative

ne emoglobinica a sinistra, che peggiora la capacità di cessione dell'ossigeno [Laffey 2002], la ipereccitabilità neuronale per soppressione dei meccanismi GABA-ergici [Curley 2010] e la frammentazione del DNA nucleare [Pirot 2007]. Anche l'iperossia, con paO_2 superiore 200 mmHg a 2 ore dalla nascita, in associazione all'ipocapnia, aumenta il rischio di outcome neuroevolutivo sfavorevole a 18-24 mesi [Klinger 2005]. Il 30-50% dei neonati asfittici presenta respiro autonomo [Thoresen 2000, Lista 2011, Pappas 2011, Lopez 2019, Szakmar 2019]; spetterà pertanto al medico trasferente valutare le condizioni del neonato e decidere se affrontare il viaggio in respiro spontaneo o in ventilazione assistita. È importante porre attenzione ad una corretta compilazione dei dati della cartella ostetrico-neonatale.

- Durante il trasporto il neonato va posizionato in incubatrice da trasporto mantenendo una temperatura rettale di 35 gradi valutata con monitoraggio continuo e sonda specifica, o almeno ogni 15 minuti, per evitare l'eccessivo raffreddamento [Craig 2000, Hallberg 2009, Fairchild 2010, Azzopardi 2010, Torre-Monmany 2019, Hagan 2021]. Tale temperatura può essere mantenuta con le seguenti modalità:
 - mediante sistemi servo controllati portatili: tali sistemi consentono di raggiungere più velocemente la temperatura target e di mantenerla stabile, con minor rischio di overcooling rispetto ai sistemi di raffreddamento passivo. L'avvio del trattamento ipotermico con sistemi servo-controllati, già durante il trasporto, si associa a miglior outcome a breve termine (durata della degenza, raggiungimento dell'alimentazione autonoma) e sarebbe da preferire, se possibile, al raffreddamento passivo [Akula 2015, Gol 2017, Stafford 2017, Torre-Monmany 2019, Leon 2020, Hagan 2021]: livello di evidenza alto, Raccomandazione Forte;
 - nel caso in cui non siano disponibili sistemi di raffreddamento servo-controllato utilizzare i seguenti sistemi: spegnimento del riscaldamento della termoculla (ipotermia passiva) [Kendall 2010] (livello di evidenza basso; Raccomandazione Condizionale), eventualmente in aggiunta all'utilizzo, per brevi periodi, di gel raffreddati o guanti monouso in lattice riempiti con acqua fredda, posizionati intorno al neonato, evitando il contatto diretto con la cute. L'utilizzo di sacchetti con ghiaccio è da evitarsi. Il rischio di over-cooling con i suddetti sistemi di raffreddamento può riguardare sino al 35% dei neonati [Arriagada 2019]. Munirsi quindi di dispositivi in

2.0 Indicazioni operative

grado di riscaldare il neonato (coperte, sistemi autoriscaldanti) in caso di eccessivo raffreddamento. Evitare in ogni caso l'ipertermia [Azzopardi 2010, Lupton 2008, Polderman 2008, Perlman 2006], livello di evidenza alto, Raccomandazione Forte.

2.6 AVVIO DEL TRATTAMENTO IPOTERMICO ATTIVO

Avviare il trattamento ipotermico attivo previo colloquio esplicativo con i genitori e raccolta del consenso informato al trattamento dopo avere fornito adeguata informativa (Appendice 4).

L'ipotermia terapeutica può essere eseguita con due modalità, senza alcuna differenza in termini di efficacia [Mathew 2022]:

- ipotermia selettiva con lieve ipotermia sistemica [Gluckman 2005, Zhou 2010]: temperatura rettale 34-35 °C;
- ipotermia sistemica [Shankaran 2005, Jacobs 2011, Simbruner 2010, Azzopardi 2009]: temperatura rettale 33-34 °C.

L'ipotermia, selettiva o sistemica, va mantenuta per 72 ore (96 ore nel caso di inizio del trattamento tra 6 e 24 ore dalla nascita [Lupton 2017]), 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).

NB: occorre prestare particolare attenzione al mantenimento di una temperatura rettale costante. La somministrazione di sedativi, anticonvulsivanti, oppiacei, rilassanti muscolari e l'ipossia possono ridurre la temperatura corporea [Thoresen 2000], causando eccessiva ipotermia e favorendo l'instabilità del neonato e l'insorgenza di effetti collaterali. I sistemi servo-controllati consentono una maggiore stabilità della temperatura rettale [Torre Monmay 2019, Hagan 2021].

2.7 ASSISTENZA DURANTE IPOTERMIA

Il neonato asfittico in trattamento ipotermico va gestito come tutti i neonati che necessitano di cure intensive, sia relativamente all'organizzazione dell'assistenza che al monitoraggio. È necessario porre particolare attenzione ad alcuni aspetti:

2.0 Indicazioni operative

a. Controllo del dolore

In linea generale, l'utilizzo di approcci non farmacologici per il controllo del dolore ha mostrato efficacia, in assenza di effetti collaterali [*Lago 2017, Ancora 2019, Lago 2020*], livello di evidenza moderato, Raccomandazione Forte. Si raccomanda pertanto, anche in corso di ipotermia, di minimizzare gli stimoli esterni (luce, rumori, manipolazioni), variare la postura più volte al giorno -anche per ridurre il rischio di adiponecrosi [*Strohm 2011*], favorire la suzione non nutritiva e l'avvio precoce della minimal enteral feeding, possibilmente con latte materno, favorire il contatto con i genitori ed il loro coinvolgimento nella cura (vedi capitolo su Family Centered Care).

Si raccomanda inoltre l'impiego della analgesia farmacologica, mediante oppioidi in infusione continua, per il controllo del discomfort e del dolore [*Eicher 2005, Azzopardi 2009, Simbruner 2010, Lago 2017, Ancora 2019*]; (livello di evidenza moderato, Raccomandazione Forte), sebbene uno studio di outcome non abbia dimostrato una riduzione significativa degli esiti associata alla analgesia farmacologica [*Natarajan 2018*]. Si consiglia di utilizzare fentanile ad una dose di carico di 1-2 mcg/kg in un'ora, seguita da infusione continua di 0,5-1 mcg/kg/h, basata sulla risposta del neonato. L'infusione continua di morfina non dovrebbe superare i 10 mcg/kg/h, poiché sono stati riscontrati livelli ematici tossici di morfina per velocità di infusione maggiori, in corso di ipotermia [*Róka 2008, Favié 2019*]. In corso di ipotermia porre attenzione al possibile accumulo di oppioidi, dovuto al rallentamento del loro metabolismo indotto sia dall'ipotermia che dalla asfissia stessa. La somministrazione di oppioidi in bolo (0.5-1 mcg/kg di fentanile e 10-50 mcg/kg di morfina), sulla base dei punteggi algometrici, può ridurre il rischio di accumulo. Dati clinici neonatali, seppur derivanti da piccoli studi retrospettivi [*O'Mara 2018, Cosnahan 2021, Elliott 2022*], mostrano efficacia e sicurezza della dexmedetomidina, sia in monoterapia che in associazione agli oppiacei, specie nei neonati in respiro spontaneo, consentendo una buona sedazione, un rapido scalo degli oppiacei, una riduzione dei giorni di ventilazione ed un miglioramento della tolleranza alimentare; è necessario in questi casi prestare attenzione agli effetti ipotensivi, bradicardizzanti e di allungamento del QT della dexmedetomidina che possono essere esacerbati dall'ipotermia. In sintesi, per ciò che riguarda la dexmedetomidina, il suo impiego ad un dosaggio di 0.2-0.5 mcg/kg/h può essere considerato una valida scelta in contesti di stretto monitoraggio della frequenza cardiaca, sia in mono-terapia sia in aggiunta agli oppioidi, con l'obiettivo di ridurre la dose degli oppioidi ed evitare fenomeni di accumulo, livello di evidenza basso, Raccomandazione Debole/Condizionale.

2.0 Indicazioni operative

b. Accessi vascolari

Posizionare una via venosa centrale. Può essere utile una via arteriosa per il monitoraggio della pressione arteriosa cruenta e per l'esecuzione dei prelievi [Azzopardi 2010].

c. Ventilazione

L'ipotermia in sé non rappresenta un'indicazione sufficiente alla ventilazione meccanica, che può essere invece intrapresa in caso di insufficienza respiratoria, ipertensione polmonare persistente, crisi convulsive con apnea, così come per il resto della popolazione neonatale. Visto che l'iperossia e l'ipocapnia si associano ad un aumentato rischio di outcome neurologico avverso è necessario mantenere target di pH superiore a 7.25, di pO₂ tra 50 e 100 mmHg e di pCO₂ tra 40 e 50 mmHg [Lopez Laporte 2019, El Dib 2021, Klinger 2005, O'Dea 2020]. I valori dei gas devono essere corretti per la temperatura (metodo pH-stat) [Bisson 2006]: la pO₂ e la pCO₂ vanno calcolati sottraendo, rispettivamente, 5 e 2 mmHg per ogni grado di temperatura inferiore a 37°C; la riduzione della pCO₂ si associa con l'incremento di 0.012 unità di pH per ogni grado sotto i 37°C [Bergman 2015].

d. Ipertensione polmonare (PPHN)

L'incidenza di PPHN nei neonati con EII, è compresa tra il 15 ed il 29%; gli esiti neurologici sono tendenzialmente peggiori nei neonati asfittici con PPHN, sebbene questo dato non raggiunga la significatività statistica [Agarwal 2021]. Una temperatura inferiore a 32°C è stata associata ad aumentato fabbisogno di iNO ed ECMO nella popolazione neonatale [Shankaran 2014]; l'impiego di ipotermia terapeutica, nel range impiegato nei RCTs, non sembra invece aumentarne l'incidenza [Lakshminrusimha 2018]. In ogni caso, l'ipertensione polmonare favorita dall'ipotermia può essere reversibile con il riscaldamento parziale [Thoresen 2000], livello di evidenza molto basso, Raccomandazione Debole/Condizionale. In condizioni di PPHN intrattabile vi è indicazione alla sospensione dell'ipotermia. Nelle PPHN in corso di asfissia dovrebbero essere evitate l'iperventilazione, l'ipossia e l'iperossia; non è stata dimostrata l'efficacia della terapia con bicarbonato mentre l'ossido nitrico migliora la pressione polmonare e la perfusione sistemica [Lapointe 2011], livello di evidenza molto basso, Raccomandazione Debole/Condizionale. Gli effetti degli agenti inotropi sulla perfusione cerebrale o sugli esiti neurologici sono incerti. La dobutamina potrebbe avere vantaggi come inotropo nel contesto della PPHN e della disfunzione miocardica, ma non vi sono studi controllati al riguardo [O'Dea 2020].

e. Gestione cardiocircolatoria

In generale, peggiore è la disfunzione cardiaca, peggiore sarà l'outcome dell'EII [Kluckow 2011]. In corso di trattamento ipotermico è raccomandato il mantenimento di una pressione arteriosa media superiore a 40 mmHg [Liu 2007, Azzopardi 2010, Armstrong 2012, Sehgal 2012], livello di evidenza basso, Raccomandazione Debole/Condizionale. Il trattamento dell'ipotensione non può prescindere da una valutazione ecocardiografica [Giesinger 2017, Kluckow 2011], livello di evidenza basso, Raccomandazione Debole/Condizionale: in presenza di ridotta contrattilità miocardica sono indicate le amine mentre in caso di ipovolemia è indicato fornire supporto di volume (10-20 ml/kg di soluzione fisiologica) [Azzopardi 2010]. Per ciò che riguarda le amine non è consigliato l'uso della dopamina nel neonato asfittico, in quanto aumenta sia le resistenze periferiche che polmonari [Lapointe 2011, McNamara 2022], livello di evidenza basso, Raccomandazione Debole/Condizionale. Specie in presenza di ipotensione persistente è utile controllare anche l'ECG e gli enzimi cardiaci [Azzopardi 2010]. Il miocardio infatti è frequentemente coinvolto nella sofferenza ipossico-ischemica (dal 30 all'82% dei casi), con alti valori di troponinemia [Shastri 2012].

f. Danno renale acuto (Acute Kidney Injury, AKI)

Può verificarsi nel 35-45% dei neonati con asfissia [Selewski 2013, Bozkurt 2020, Mok 2020]. L'ipotermia sistemica riduce significativamente l'incidenza di AKI [Tanigasalam 2016, van Wincoop 2021]. Per la gestione idrica ed elettrolitica si veda paragrafo successivo. L'ipossia può inoltre innescare un eccessivo rilascio di vasopressina (sindrome da inappropriata secrezione di adiuretina - SIADH) che, aumentando il riassorbimento di acqua libera a livello renale, determina ritenzione idrica ed iposodiemia in grado di esacerbare l'edema cerebrale da asfissia. Nel neonato asfittico, un bilancio idrico positivo può correlarsi, in maniera indipendente, ad una prognosi infausta [Ottolini 2021].

g. Apporto idrico ed elettrolitico

Nel neonato asfittico è importante attuare una attenta gestione dei liquidi, considerato il rischio di insufficienza renale (SIADH). È da evitare comunque una restrizione sistematica dei liquidi. I dati a disposizione suggeriscono un apporto iniziale pari a 60 ml/kg/die, da individualizzare sulla base del bilancio idrico [Tanigasalam 2018], livello di evidenza moderato, Raccomandazione Forte.

Nel 30-40% dei neonati asfittici si verifica iposodiemia, più frequentemente causata da un eccesso di acqua libera, specie nei neonati con AKI, SIADH, sepsi, sovraccarico di liquidi e ridotta perspiratio da vasocostrizione per ipoter-

2.0 Indicazioni operative

mia [Prempunpong 2013]. In caso di SIADH restringere la somministrazione di acqua libera piuttosto che somministrare sodio cloruro.

È aumentato il rischio di ipopotassiemia (potassiemia < 3.5 mEq/L) [Jacobs 2013], sia per l'elevata perdita di potassio in caso di AKI non oligurica che per l'ingresso di potassio nelle cellule, in corso di ipotermia; la successiva fuoriuscita di potassio durante il riscaldamento, se in concomitanza di AKI, pone i neonati a rischio di iper-potassiemia. È sconsigliata pertanto la supplementazione di potassio durante il raffreddamento, salvo in presenza di grave ipopotassiemia (potassiemia < 2.5 mEq/l); essa può essere considerata solo a funzione renale ripristinata. [Azzopardi 2010], livello di evidenza basso, Raccomandazione Debole/Condizionale.

Per ciò che concerne la calcemia, in caso di asfissia è comune la ipocalcemia [Jacob 2013], verosimilmente legata al deficit della pompa ATP-dipendente Na^+/K^+ , alla depolarizzazione della membrana cellulare e al conseguente ingresso di calcio nelle cellule. Durante ipotermia è possibile invece una ipercalcemia [Prempunpong 2015]; è pertanto consigliabile un attento monitoraggio della calcemia e un apporto parenterale di calcio ridotto del 50% [Segar 2021], livello evidenza basso, Raccomandazione Debole/Condizionale. In presenza di AKI possono essere riscontrate anche iperfosfatemia, ipomagnesemia ed acidosi [Bastug 2021]. In caso di acidosi lattica è sconsigliata la correzione con sodio bicarbonato, in quanto, oltre ad aumentare la pCO_2 (dato non rilevante se il neonato è ventilato), determina un incremento del pH intracellulare con ulteriore incremento del lattato e peggioramento degli esiti [Forsythe 2000].

h. Nutrizione enterale

Tradizionalmente l'alimentazione enterale è stata ritardata nei neonati con ipoperfusione intestinale per il potenziale rischio di enterocolite necrotizzante (NEC), tuttavia, crescenti evidenze suggeriscono che il suo avvio precoce, preferibilmente con latte materno, possa promuovere la colonizzazione della flora microbica intestinale e la tolleranza alimentare, senza particolari rischi [Ojha 2019]. È raccomandato pertanto, durante il trattamento ipotermico, l'uso precoce di Minimal Enteral Feeding (10 ml/kg/die) in quanto associato a buona tolleranza alimentare, assenza di eventi sfavorevoli, più rapido raggiungimento di full enteral feeding, ridotto tempo di permanenza del catetere centrale, minor uso di antibiotici, ridotta durata del ricovero e più alto tasso di allattamento al seno alla dimissione, senza incrementare il rischio di NEC [Thyagarajan 2015, Chang 20018, Alburaki 2022, Kumar 2023, Markus 2021, Gale 2021], livello di evidenza moderato, Raccomandazione Forte.

2.0 Indicazioni operative

i. Nutrizione parenterale (NP)

La carenza di nutrienti dopo un evento ipossico-ischemico può ulteriormente peggiorare la sofferenza cerebrale in atto [Fleiss 2012] ma non esistono evidenze scientifiche riguardo al metodo di nutrizione ottimale nei neonati sottoposti a ipotermia terapeutica [Pinchevsky 2021]. Vi è una crescente tendenza all'utilizzo della NP. La NP migliora la crescita in peso, lunghezza e circonferenza cranica, con teorico beneficio sul neurosviluppo; va tuttavia considerato l'aumentato rischio di late onset sepsis e possibili squilibri elettrolitici (essenzialmente ipomagnesemia) e ipertrigliceridemia, in corso di NP [Jacob 2013, Tocco 2014, Ting 2014, Gale 2021]. Sulla base dei precedenti studi si suggerisce di considerare l'aggiunta di elettroliti o di nutrizione parenterale dopo 24-48 ore, quando gli elettroliti e la funzione renale sono stabili, livello di evidenza basso, Raccomandazione Condizionale. Studi preclinici hanno mostrato che la supplementazione di micro e macronutrienti (taurina, carnitina, lattoferrina, glutammina, LC-PUFA, DHA, vitamina A e vitamina C) può avere effetti neuroprotettivi [Georgieff 2017, Hortensius 2019] ma mancano ancora studi clinici.

l. Controllo glicemico

È raccomandato evitare squilibri glicemici, sia in termini di ipo- che iperglicemia, in quanto peggiorano il danno cerebrale valutato alla RM e l'outcome neurocognitivo a distanza [Basu 2017, Montaldo 2020, Tam 2021, Parmentier 2022].

m. Trattamento delle eventuali convulsioni

Non vi è accordo sulle modalità di trattamento delle convulsioni neonatali. Esistono protocolli basati su opinioni di esperti che adottano i seguenti farmaci: fenobarbitale o fenitoina (di solito come prima scelta), benzodiazepine (midazolam, lorazepam), lidocaina, topiramato, levetiracetam [Booth 2004, Shoemaker 2007, Filippi 2010, Filippi 2018, LICE 2018].

n. Infezioni

L'ipotermia terapeutica, riducendo l'attività delle cellule infiammatorie [Kimura 2002, Xiong 2009, Seitz 2021], potrebbe favorire un incremento del rischio infettivo. L'infezione a sua volta limita l'efficacia dell'ipotermia ed incrementa la mortalità [Danladi 2021]. La metanalisi di Jacob [Jacobs 2013] non ha mostrato tuttavia un aumentato rischio di infezione nei neonati sottoposti a trattamento ipotermico rispetto ai controlli. In tutti i trials però era stata somministrata ai pazienti reclutati una profilassi antibiotica.

2.0 Indicazioni operative

Le sepsi da Streptococco Beta emolitico di gruppo B possono contribuire alla encefalopatia neonatale [Tann 2017] ed è stata documentata una più alta incidenza di sepsi precoci, a coltura positiva, nei nati a termine e late preterm con asfissia sottoposti ad ipotermia, rispetto ai controlli sani [Rao 2020]. Dal punto di vista diagnostico è documentato che la proteina C reattiva (PCR) presenta un picco ritardato in corso di ipotermia terapeutica [Shang 2014]. Si raccomanda pertanto di avviare e proseguire la terapia antibiotica ad ampio spettro finché non viene esclusa la sepsi in corso di trattamento ipotermico, livello di evidenza moderato, Raccomandazione Forte. NB: adattare i dosaggi tenendo conto della disfunzione epatica e renale e del metabolismo più lento dei farmaci in ipotermia [Lida 2001, Thoresen 2003, van Leuven 2004, Róka 2008, Liu 2009, Shellhaas 2009], livello di evidenza moderato, Raccomandazione Forte.

Un aumento della PCR è atteso nei neonati con EII di grado moderato-severo anche in assenza di infezione [Okumuş 2015]; in corso di ipotermia tale aumento è più lento ma con un picco più elevato e tardivo [Cilla 2020].

o. Ematologia

Il riscontro di piastrinopenia ed alterazioni della coagulazione è frequente in corso di ipotermia, benché non si associ ad incremento di rischio di sanguinamento o trombosi [Eicher 2005, Jacobs 2013]. L'encefalopatia neonatale si associa ad incremento dei reticolociti, a trombocitopenia, ad attivazione monocitaria e neutrofilica, a ipofibrinogenemia e a coagulopatia, causate da anemia, insulto ipossico-ischemico e coagulazione intravasale disseminata [Isweisi 2021]. I dati relativi ai limiti per la trasfusione di plasma sono pochi e non esistono soglie specifiche per questa categoria di neonati. La tromboelastografia (TEG) e la tromboelastometria (ROTEM) sembrano documentare con maggior rapidità e accuratezza le alterazioni emostatiche nei neonati critici in corso di ipotermia terapeutica [Katsaras 2021]. Di seguito vengono riportate alcune soglie di trattamento proposte [Isweisi 2021]: 1) trasfusione di piastrine per valori inferiori a 25.000/mm³ (in assenza di emorragie maggiori), 2) trasfusione di plasma fresco concentrato in caso di emorragia significativa o con PT/aPTT oltre 1.5 volte i normali valori; 3) trasfusione di crioprecipitati se il fibrinogeno scende al di sotto di 1.0-1.5 g/dl, 4) somministrazione di vitamina K aggiuntiva in caso di PT allungato; 5) trasfusione di eritrociti concentrati se Hb <10.0-11.0 mg/dl (1° settimana di vita).

2.8 TRATTAMENTO IPOTERMICO E FAMILY CENTERED CARE

È stato dimostrato che lo sviluppo dei bambini in condizioni critiche è fortemente influenzato dalla relazione con i propri genitori e dalla complessiva resilienza familiare. Un sistema familiare resiliente è essenziale per lo sviluppo fisico, cognitivo, sociale ed emotivo di un bambino come riportato all'interno degli Standard Assistenziali Europei per la Salute Neonatale (ESCNH) [Hall 2016; Westrup 2018; Pallás-Alonso 2018; Montirosso 2018]. Il sostegno centrato sulla famiglia, durante e dopo la dimissione, è necessario anche in caso di ricovero per trattamento ipotermico [Heringhaus 2013]. I genitori dei neonati in trattamento ipotermico riferiscono una esperienza emozionale caratterizzata da trauma (legato all'aspetto pallido, rigido e tremante del neonato) e senso di separazione, con un impatto negativo sull'attaccamento [Craig 2020]. Per ridurre lo stress genitoriale, ed il conseguente impatto negativo sullo sviluppo del neonato, si raccomanda pertanto di [Craig 2018; van Bel 2018; Craig 2020], (livello di evidenza moderato, grado di Raccomandazione Forte):

- Informare i genitori sui motivi per cui viene utilizzata l'ipotermia terapeutica (sin dall'ospedale periferico in caso di necessità di trasporto), spiegare le fasi del trattamento ipotermico e del riscaldamento, descrivere la fase di ricovero successiva all'ipotermia terapeutica, anche mediante l'ausilio di materiale scritto.
- Garantire il passaggio di informazioni tra il personale ostetrico e quello della terapia intensiva neonatale.
- Comunicare il più tempestivamente possibile con i genitori in uno stile diretto, onesto e compassionevole.
- Evitare un gergo tecnico, non necessario, durante la comunicazione con le famiglie.
- Coinvolgere i genitori nella cura del proprio bambino (es. cambio pannolino) permettendo loro di stare in stanza con il bambino.
- Favorire la continuità assistenziale infermieristica in terapia intensiva neonatale.
- Codificare, e condividere all'interno dell'Équipe, le policy in merito al tocco del neonato in ipotermia, alla presenza dei genitori e di altri membri della famiglia.
- Eseguire un counseling sull'outcome a breve e lungo termine e sulla prognosi correlata alla EII prima della dimissione.

2.0 Indicazioni operative

2.9 MONITORAGGIO DURANTE IPOTERMIA

- peso, diuresi oraria (oliguria se diuresi < 1 cc/kg/ora), con bilancio idrico ogni 8-12 ore;
- parametri vitali come da necessità clinica;
- valutazione del dolore/discomfort;
- esame obiettivo neurologico sequenziale per verificare profondità sedazione ed eventuali evoluzioni;
- monitoraggio continuo della temperatura rettale, della temperatura cutanea e dello scalpo (quest'ultima in caso di ipotermia selettiva);
- PA cruenta o incruenta ogni 2 ore o secondo necessità clinica;
- proseguire registrazione dell'aEEG durante trattamento ipotermico, riscaldamento e 4-12 ore dopo il riscaldamento al fine di identificare eventuali convulsioni (vedi paragrafo 2.11);
- ECG quotidiano;
- ecocardiografia quotidiana;
- valutazione della cute e dei decubiti (rischio adiponecrosi);
- monitoraggio laboratoristico (PCR, emocromo, es. colturali al bisogno, stato coagulativo, creatininemia, transaminasi, azotemia, elettroliti, troponina), di base e secondo criterio clinico;
- EEG durante e a termine del trattamento ipotermico, poi a 7-10 giorni di vita (fase subacuta);
- Neuroimmagini: ecografia cerebrale entro le prime 24 ore, ripetuta con ecodoppler ogni 48 ore nella prima settimana e poi su indicazione specifica; sebbene l'ecografia cerebrale, prima dell'inizio del raffreddamento, sia un utile strumento per escludere l'eventuale concomitanza di altre lesioni cerebrali, la Risonanza Magnetica (RMN) dell'encefalo è la modalità di scelta per valutare la presenza, la localizzazione e l'estensione del danno cerebrale associato all'encefalopatia neonatale, e per definire la prognosi neurologica a distanza anche in funzione dell'identificazione di marcatori predittivi (vedi mielinizzazione del lembo posteriore della capsula interna - PLIC - valutato a ≥ 39 settimane di età corretta). Non esiste consenso unanime sul timing di esecuzione dell'esame RMN. È noto che le caratteristiche

2.0 Indicazioni operative

delle alterazioni cerebrali identificate dalle diverse sequenze RMN utilizzabili nel neonato cambiano in funzione dell'intervallo di tempo trascorso dalla nascita (fase acuta, subacuta e cronica) e che un esame convenzionale eseguito troppo precocemente può risultare “falsamente negativo” in quanto alcune sequenze utilizzate precocemente (quale la DWI) possono “sottostimare” il danno cerebrale, specie della sostanza grigia, talami e nuclei della base [Barkovich 2003, Rutherford M 2010]. È quindi essenziale conoscere il pattern di evoluzione temporale delle lesioni e tenerne conto nell'interpretazione dei risultati della RMN per una più accurata formulazione prognostica. La tabella seguente riassume le modificazioni temporali identificate dalle specifiche sequenze di RMN:

GIORNI	1	2	4	7	15
T1	neg/ edema	neg/ edema	neg/ edema	positiva	positiva ++
T2	neg/ edema	neg/ edema	neg/ edema	positiva	positiva
DWI/ADC	neg/ restrizione	restrizione ++	restrizione ++	pseudo normalizza- zione	aumentato
Spettroscopia	LAC aumentato +	LAC aumentato /normale	LAC aumentato ++	LAC aumentato /normale	negativa
ASL	ipoperfu- sione	iperperfu- sione+	iperperfu- sione++	iperperfu- sione	?

DWI: Diffusion Weighted Imaging; ADC: Apparent diffusion Coefficient; LAC: lattato; ASL: Arterial Spin Labeling

Sulla base della consolidata esperienza neuroradiologica e neonatologica clinica italiana si ritiene che un esame RMN convenzionale molto precoce (entro i primi 4 giorni di vita) potrebbe non riflettere la reale estensione della lesione, anche se alcune anomalie possono essere identificate dalla sequenza DWI [Ramenghi 2003, Triulzi 2005]. Tuttavia, un esame così precoce può essere preso in considerazione nei neonati molto critici o nei quali la valutazione clinica, neurofisiologica o ecografica sono suggestive di altre cause di encefalopatia neonatale quali emorragia intracranica, infarto ischemico arterioso perinatale o trombosi venosa cerebrale profonda (riportata in 3/131 neonati del TOBY trial) [Rutherford 2010]. Un esame

2.0 Indicazioni operative

eseguito immediatamente dopo la fase di riscaldamento (4°-7° giornata postnatale) identificherà il danno in fase acuta-subacuta prevalentemente mediante le sequenze di spettroscopia e DWI [Parmentier 2022] ma potrebbe sottostimarne l'estensione se valutato solo con sequenze T1- e T2-pesate. L'esame più tardivo, dopo 10 giorni dalla nascita, permette una adeguata stima del danno cerebrale mediante le sequenze convenzionali T1- e T2-pesate, sebbene la sequenza DWI risulti a quel punto poco informativa in quanto già nella fase di pseudo-normalizzazione. In termini di predittività dello sviluppo neurocomportamentale a distanza, ci sono convincenti segnalazioni sull'accuratezza della spettroscopia (rispetto alle scansioni T1- e T2-pesate e DWI) con misurazioni a livello talamico [Ancora 2013, Lally 2019, Mitra 2019] sebbene l'esperienza nell'uso di tale metodica è meno diffusa rispetto al neuroimaging propriamente detto. Diversamente da quanto sopra esposto, nel 2021 the Newborn Brain Society ha pubblicato le raccomandazioni aggiornate per lo studio neuroradiologico dei neonati con encefalopatia ipossico-ischemica, proponendo di eseguire la RMN encefalo a 2-5 giorni dalla nascita, in genere subito dopo il termine del raffreddamento, per confermare la diagnosi e prevedere l'esito, specie nei casi più gravi [Wisnowski 2021]. Una risonanza magnetica ripetuta a 10-14 giorni dalla nascita dovrebbe essere presa in considerazione quando c'è una discrepanza tra l'esame precoce e le condizioni cliniche del neonato, o nel caso di ambiguità del primo esame. Nei pazienti più gravi un esame a 4-5 giorni dalla nascita potrebbe essere sufficiente per la formulazione prognostica, sebbene in caso di sfumate alterazioni corticali, sottocorticali e parasagittali possa essere utile una conferma attraverso un successivo esame. Queste ed altre alterazioni possono giovare anche dello studio di perfusione cerebrale mediante tecnica Arterial Spin Labeling (ASL) [Tortora 2020, De Vis 2015].

In sintesi, tutti i neonati sottoposti a ipotermia devono effettuare un esame RMN encefalo, preferibilmente a 10-14 giorni dalla nascita; esami più precoci (4-6 giorni) possono essere indicati in casi particolari, come sopra descritto, ma è tuttavia sempre consigliabile ripetere una RMN a 10-14 giorni per una più accurata definizione del danno cerebrale.

2.0 Indicazioni operative

2.10 EVENTI AVVERSI PER I QUALI È DIMOSTRATA UN'AUMENTATA INCIDENZA IN CORSO DI IPOTERMIA

- a) Bradicardia sinusale: durante l'ipotermia è stata documentata una riduzione mediana della frequenza cardiaca di 34 battiti/minuto [Thoresen 2000]. La perfusione tissutale tende ad essere comunque adeguata, considerati l'aumento della gittata sistolica e la riduzione del tasso metabolico durante il trattamento con ipotermia [Thoresen 2000, Eicher 2005, Jacobs 2013];
- b) Trombocitopenia [Eicher 2005, Jacobs 2013];
- c) Adiponecrosi associata o meno ad ipercalcemia anche tardiva [Strohm 2011].

I suddetti effetti collaterali sono di gravità da lieve a moderata e gestibili con interventi minori [Eicher 2005, Jacobs 2013].

2.11 RISCALDAMENTO

Dopo 72 ore di trattamento ipotermico, ritornare progressivamente a temperatura normale. Sono consigliati incrementi di 0.5°C/ora con una durata del riscaldamento di almeno 4 ore; monitorare la temperatura rettale per almeno altre 4 ulteriori ore [Gluckman 2005, Shankaran 2005, Azzopardi 2009, Simbruner 2010, Zhou 2010, Jacobs 2011], livello di evidenza alto, Raccomandazione Forte. Monitorare inoltre attentamente i segni vitali e la pressione arteriosa nelle ore successive al riscaldamento per il rischio di ipotensione.

NB. È possibile l'insorgenza di convulsioni durante il riscaldamento e ciò si associa a peggioramento della prognosi. Per tale ragione è necessario continuare il monitoraggio aEEG durante la fase di riscaldamento e, in caso di convulsioni, ritornare alla temperatura precedente l'insorgenza delle crisi prolungando l'ipotermia per ulteriori 4-12 ore. [Battin 2004, Kendall 2012, Chalak 2021], livello di evidenza basso, Raccomandazione Debole/Condizionale.

2.12 FOLLOW-UP

Nei bambini sottoposti ad ipotermia terapeutica è raccomandato un Follow-up psicomotorio e neurosensoriale almeno fino all'inizio dell'età scolare, come ormai viene suggerito anche per tutti i bambini, prematuri e non, ad elevato rischio neuroevolutivo [Zanini 2021]. Studi recenti sul Fol-

2.0 Indicazioni operative

low-up in età scolare di bambini con EII, sottoposti o meno ad ipotermia terapeutica, hanno evidenziato come, anche in assenza di paralisi cerebrale, i soggetti presentino dei punteggi significativamente minori sia nelle scale cognitive che motorie, oltre a presentare una significativa maggiore incidenza di problematiche comportamentali [Lee-Kelland 2020, Schreglmann 2020]. Si raccomanda pertanto di eseguire un test di sviluppo a 18-24 mesi (Griffith's o Bayley) ed una ulteriore valutazione a 6-7 anni impiegando gli stessi test di sviluppo riportati all'interno delle indicazioni "Il Follow-up del neonato pretermine. I primi 6 anni di vita" [Gallini 2022], livello evidenza moderato, Raccomandazione Forte. Inoltre sarebbe auspicabile eseguire una valutazione integrata entro i 5 mesi (RM cerebrale, General Movements e Hammersmith Infant Neurological Examination - HINE) alla luce di recenti indicazioni, al fine di effettuare una diagnosi precoce di paralisi cerebrale con adeguata presa in carico [Novak 2017], livello evidenza basso, Raccomandazione Debole/Condizionale.

2.13 PRINCIPALI QUESTIONI APERTE IN MERITO AL TRATTAMENTO IPOTERMICO NEL NEONATO CON EII

A. Applicazione del trattamento ipotermico nelle forme di EII di grado lieve.

La scelta di riservare il trattamento ipotermico alle forme di EII di grado moderato-severo, deriva da risultati di studi condotti in epoca pre-ipotermia, che non documentavano un aumento di esiti avversi nelle forme classificate come lievi [Robertson 1985, Robertson 1989].

Nel Box 4 viene riportata la definizione di EII moderato-severa utilizzata nei vari RCT per l'inclusione al trattamento ipotermico.

Box 4: definizione di EII moderato-severa per l'inclusione dei neonati al trattamento ipotermico all'interno dei vari RCT presenti in letteratura

L'NICHD trial [*Shankaran 2005*] includeva neonati che presentassero uno o più segni in almeno 3 delle 6 seguenti categorie:

- livello di coscienza (letargia, stupore o coma)
- attività spontanea (ridotta o assente)
- postura (flessione distale, completa estensione, decerebrata)
- tono (ipotonìa o flaccidità)
- riflessi primitivi (suzione assente o Moro debole/incompleto/assente)
- disfunzione autonoma (alterazioni pupillari, della frequenza cardiaca o del respiro)

Il numero dei segni moderati o severi (almeno 3 segni neurologici in totale) determinava il grado di encefalopatia moderata o severa; nel caso in cui i segni fossero stati equamente distribuiti il grado era definito sulla base del livello di coscienza.

Il Toby trial [*Azzopardi 2009*], il Cool-Cap trial [*Gluckman 2005*], il selective head cooling [*Zhou 2010*] ed il neo.nEURO.network trial [*Simbruner 2010*] includevano neonati con almeno 2 segni neurologici, vale a dire l'alterazione del livello di coscienza (letargia, stupore o coma) associata ad almeno uno tra i seguenti: ipotonìa, anomalie nei riflessi, inclusi quelli oculomotori o pupillari, suzione assente o debole, convulsioni.

L'RCT di Eicher [*Eicher 2005*] includeva anch'esso neonati con almeno 2 tra i seguenti segni neurologici: alterazione della postura, convulsioni, disfunzione autonoma, anomalie del tono (aumentato/ridotto), anomalie dei riflessi o dello stato di coscienza.

L'ICE trial [*Jacobs 2011*] includeva neonati con una EII definita da almeno due segni neurologici nell'ambito di un Sarnat score modificato: letargia/stupore/coma, alterazione del tono, e/o convulsioni. In questo trial il 19% dei reclutati aveva una forma lieve di EII. Gli autori dichiaravano che ciò potesse essere stato causato dalla mancanza di un esame neurologico standardizzato e di una certificazione formale del personale che eseguiva l'esame neurologico nei centri periferici.

2.0 Indicazioni operative

Dati recenti pongono l'accento sulla possibilità di anomalie cerebrali rilevabili alla RM [Reiss 2019, Walsh 2017] e di esiti a distanza anche per le forme di EII lieve, con percentuali variabili tra il 16-22% [Conway 2018, Chalak 2018, Reiss 2019, Finder 2020].

Uno dei principali limiti di tali studi risiede nel fatto che la popolazione di riferimento non è omogeneamente definita; una delle possibili cause risiede nella difficoltà di classificare precisamente, in epoche precoci, il grado di compromissione neurologica neonatale. Molti dei neonati classificati come affetti da EII lieve in questi studi presentavano, infatti, ipotonia, convulsioni o alterazioni neurofisiologiche, che non rientrano a rigore nella definizione di forme lievi fornita da Sarnat e Sarnat [Sarnat & Sarnat 1976]. Per comprendere meglio questo aspetto, è utile ricordare che lo studio originale classificava l'EII in Sarnat I (forma lieve, con 100% di prognosi favorevole), Sarnat II (forma moderata, con prognosi sfavorevole nel 50% dei casi) e Sarnat III (forma severa, con prognosi sempre sfavorevole), sulla base di valutazioni cliniche seriate, eseguite a intervalli di 12-24 ore, durante i primi 6 giorni di vita, e poi a cadenza giornaliera fino alla dimissione; il tutto supportato da informazioni EEG e di neuroimaging. Allo stato attuale esiste invece la necessità di eseguire un esame neurologico precoce e rapido, finalizzato al tempestivo reclutamento al trattamento ipotermico. In questo contesto, e con questo timing, non è possibile effettuare una accurata classificazione della EII. È noto infatti che la gravità dei segni clinici di EII può evolvere nei primi 2-3 giorni dopo la nascita, per cui classificare una EII come lieve sulla base di segni neurologici rilevati entro le 6 ore di vita, rischia di sottostimare il grado di EII, che può essere invece meglio definito grazie all'aggiunta della valutazione neurofisiologica (aEEG e EEG convenzionale [Boylan 2019, Lugli 2022]). Può accadere allora che alcune forme di EII, classificate come lievi entro le 6 ore di vita, possano evolvere successivamente in forme moderate: in epoca pre-ipotermia, quando la classificazione veniva effettuata durante i giorni successivi alla nascita era più probabile che tali forme venissero classificate secondo il giusto grado di severità.

Chalak e coll. [Chalak 2018] hanno valutato sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e valore predittivo negativo dei singoli segni neurologici che compongono il punteggio di Sarnat modificato, eseguito entro le 6 ore di vita. I risultati hanno dimostrato che, tra tutte le categorie esaminate, l'ipotonia muscolare era l'unica a prevedere, con una sensibilità del 100%, una disabilità a 18-22 mesi di vita, sebbene con una specificità solo del 30%. Il valore predittivo negativo di un tono normale era anch'esso del 100%, mentre il valore predittivo positivo di un tono alterato era solo del 25%. Il secondo

2.0 Indicazioni operative

segno in termini di sensibilità (86%) e di valore predittivo negativo (86%) era l'anomalia dei riflessi (Moro incompleto, riflesso di suzione debole o assente), sebbene con un valore predittivo positivo basso (20%).

Sarebbe necessario quindi, al fine di mettere in atto una tempestiva ed efficace neuroprotezione, identificare segni neurologici precoci e sensibili di danno cerebrale evolutivo, piuttosto che addivenire ad una imprecisa classificazione (a causa dei limiti della valutazione neurologica precoce) ed eseguire RCT sull'efficacia del trattamento ipotermico nelle forme lievi di EII rigorosamente definite.

Nonostante i limiti degli studi al riguardo, la diffusione del concetto di rischio di disabilità, anche per le forme lievi di EII, insieme al relativo profilo di sicurezza dell'ipotermia ed alle difficoltà nel valutare con precisione la gravità dell'encefalopatia entro 6 ore dalla nascita, ha determinato lo slittamento verso l'applicazione crescente dell'ipotermia anche nei casi di EII di grado lieve [Conway 2018, Goswami 2020, Kariholu 2020]. **Le evidenze attuali non sono tuttavia sufficienti per supportare l'utilizzo dell'ipotermia nelle forme lievi di EII e gli studi concludono che sono necessari RCT specifici.**

B. Applicazione del trattamento ipotermico nei neonati pretermine e di basso peso

Non è noto il limite di EG e peso neonatale al di sotto dei quali si mantiene il positivo rapporto beneficio/rischio del trattamento ipotermico e non vi è omogeneità nei vari trials clinici sul peso alla nascita sotto cui escludere i neonati dal trattamento ipotermico (Appendice 5). In uno studio retrospettivo [Rao 2017] in cui sono stati valutati 31 neonati pretermine (34-35 settimane di gestazione) e 32 neonati a termine, l'ipotermia ha determinato complicanze nel 90% dei pretermine vs l'81.3% dei neonati a termine. La mortalità registrata è stata del 12.9% nei pretermine vs lo 0% nei neonati a termine. Gli autori hanno concluso che è possibile estendere l'ipotermia ai neonati di EG $\geq$ 34 settimane, sebbene sia importante in questi casi distinguere i segni neurologici di encefalopatia da quelli dovuti a prematurità. Un ulteriore studio retrospettivo [Herrera 2018] in cui l'ipotermia è stata applicata in 30 neonati pretermine di EG 33-35 (4 con EG di 33 settimane e 8 con EG di 34 settimane), senza gruppo di controllo, ha documentato una mortalità del 13.3% e la presenza di complicanze legate all'ipotermia nel 76.7% dei casi. **Gli autori hanno concluso che sono necessari RCT per chiarire la sicurezza e l'efficacia dell'ipotermia nei neonati pretermine, specie in considerazione dell'elevata incidenza di effetti collaterali, oltre che di morte e disabilità a distanza.**

C. Applicazione del trattamento ipotermico in combinazione con altre strategie neuroprotettive

L'associazione della melatonina per via enterale o endovenosa al trattamento ipotermico sembra ridurre il danno cerebrale e migliorare l'outcome cognitivo a 18 mesi di vita, sebbene questi risultati siano stati ottenuti da studi con bassa numerosità del campione [Aly 2015, Jerez-Calero 2020].

Uno studio condotto su un gruppo di 50 neonati ha dimostrato come l'utilizzo dell'eritropoietina per via endovenosa ad alto dosaggio, in associazione al trattamento ipotermico, possa ridurre la presenza di lesioni cerebrali visibili alla RM eseguita precocemente [Wu 2016]. Un recente ed ampio RCT sulla somministrazione di eritropoietina nei neonati sottoposti ad ipotermia terapeutica non ha evidenziato minore rischio di morte o compromissione dello sviluppo neurologico a 22-36 mesi nei trattati rispetto ai controlli, riportando invece un tasso più elevato di eventi avversi gravi nel gruppo trattato con eritropoietina [Wu 2022].

Sono attualmente in corso ulteriori studi con l'obiettivo di valutare l'effetto neuroprotettivo di melatonina [NCT02621944], eritropoietina [NCT01732146] o allopurinolo [Maiwald 2019] in associazione all'ipotermia.

Il NeoNATI trial relativo all'utilizzo del topiramato in associazione al trattamento ipotermico non ha mostrato un significativo miglioramento dell'outcome, inteso sia come mortalità che come disabilità a 24 mesi di vita. Sono invece necessari ulteriori studi per poterne raccomandare l'utilizzo come coadiuvante nella prevenzione dell'epilessia nei neonati affetti da EII [Filippi 2018].

I risultati del MagCool study, relativo all'utilizzo del solfato di magnesio in associazione al trattamento ipotermico, hanno dimostrato un buon profilo di sicurezza del farmaco sebbene non siano ancora disponibili i dati di efficacia [Ur Rahman 2015]. Un recente trial similare [Gulczynska 2018], condotto su 75 neonati, ha confermato il dato relativo alla sicurezza del solfato di magnesio, e rilevato un miglior outcome neurologico a soli 5 giorni di vita, rendendo pertanto necessari ulteriori studi per poterne raccomandare l'utilizzo.

Il TOBY-Xe ha valutato l'effetto neuroprotettivo di una miscela di Xenon inalatorio al 30%, associato al trattamento ipotermico, non documentando miglioramenti sia alla RM encefalo che alla valutazione neuroevolutiva a 3 anni [Azzopardi 2019].

In conclusione, per ciò che riguarda l'impiego di strategie neuroprotettive da attuare in associazione all'ipotermia nei neonati con EII moderato-severa gli attuali livelli di evidenza sono bassi, non permettendo di formulare raccomandazioni al riguardo.

Abbreviazioni

- ◇ aEEG Elettroencefalogramma ad integrazione di ampiezza
- ◇ AS Apgar score
- ◇ BDecf: deficit di basi nel fluido extracellulare
- ◇ CFM Cerebral Function Monitor
- ◇ CI Intervallo di Confidenza
- ◇ ECG Elettrocardiogramma
- ◇ EEG Elettroencefalogramma
- ◇ EGA Emogasanalisi
- ◇ EII Encefalopatia Ipossico-ischemica
- ◇ ESCNH European Standards of Care for Newborn Health
- ◇ FC Frequenza cardiaca
- ◇ FCF Frequenza cardiaca fetale
- ◇ μ V microvolt
- ◇ MEF Minimal Enteral Feeding
- ◇ mmol/l millimoli/litro
- ◇ NNT Number Needed to Treat
- ◇ O₂ ossigeno
- ◇ PA Pressione Arteriosa
- ◇ RMN Risonanza Magnetica Nucleare
- ◇ RR Rischio Relativo
- ◇ SatO₂ Saturazione di Ossigeno
- ◇ PCR Proteina C reattiva
- ◇ TET Tubo endotracheale
- ◇ pO₂ Pressione parziale di O₂
- ◇ pCO₂ Pressione parziale di anidride carbonica

4.0

Appendici

Appendice 1: Esecuzione dell'emogasanalisi cordonale

La valutazione dei valori emogasanalitici è fondamentale per la definizione di asfissia intrapartum. Viene infatti definita asfissia una condizione di alterati scambi gassosi che conduce ad una progressiva ipossia ed ipercapnia con una significativa acidosi metabolica.

La presenza di acidosi, da emogasanalisi intrapartum fetale, cordonale o neonatale precoce, fa parte dei 4 criteri essenziali per correlare un evento acuto intrapartum alla paralisi cerebrale [MacLennan 1999].

L'American college of Obstetricians and Gynecologists e l'American Academy of Pediatrics, raccomandano di eseguire un'EGA da arteria ombelicale e da vena ombelicale in caso di punteggio di Apgar < 7 a 5 minuti, parto prematuro, ritardo di crescita intrauterino, alterazione della frequenza cardiaca fetale rilevata tramite tracciato cardiocografico, patologia tiroidea materna, febbre intrapartum o gravidanze multiple [ACOG 2006, Executive summary 2014]; il National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [<https://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG55FullGuideline.pdf>] raccomanda di eseguire un'E-GA da arteria ombelicale e da vena ombelicale in caso di Apgar score a 1 minuto minore o uguale a 5.

Si puntualizza la necessità di eseguire l'EGA sia da vena che da arteria ombelicale (paired cord blood gas-analysis) per avere la certezza della provenienza del campione. È stato descritto infatti un errore di campionamento nel 18-39% dei casi [Westgate 1994, Altanis 2007, White 2012]: in questi casi i campioni prelevati presentavano valori sovrapponibili, provenendo presumibilmente entrambi dalla vena ombelicale. La sicurezza che il campione provenga dall'arteria ombelicale si ha solo in presenza di 2 EGA con valori diversi di pH e pCO₂, essendo minore il pH e maggiore la pCO₂ nel prelievo da arteria ombelicale.

Se non si ha la certezza della correttezza dei campioni cordonali è necessario effettuare, quanto prima ed entro 60' di vita, un prelievo da neonato per la determinazione dell'EGA.

Modalità di prelievo [ACOG 2006]

a. Sede del prelievo

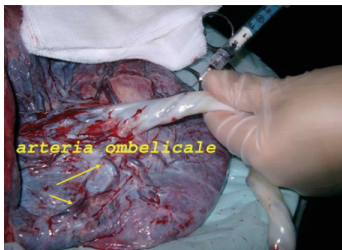
- arteria ombelicale: riflette lo stato fetale
- vena ombelicale: riflette lo stato placentare

b. Tecnica: doppio clampaggio del cordone ombelicale (inizialmente dal lato fetale e successivamente da quello placentare), dopo la nascita, possibilmente prima del secondamento e prelievo di sangue sia da arteria che da vena ombelicale (Figura 6). In caso di ritardato clampaggio è necessario procedere immediatamente al prelievo cordonale.

NB: nel caso non fosse possibile, per motivi tecnici od organizzativi, eseguire il prelievo cordonale è necessario ottenere un campione di sangue dal neonato (capillare arterializzato, arterioso o venoso entro un'ora dalla nascita). In caso sia disponibile più di un campione postnatale è da prendere come riferimento per il Criterio A quello ottenuto più vicino al momento del parto [Lynn 2007].



Un segmento di cordone clampato è stabile per pH, pO₂, pCO₂ fino a 60 minuti a temperatura ambiente. Il prelievo di sangue cordonale in una siringa eparinata è stabile per altri 60 minuti.



Se tale prelievo non fosse possibile è indicato prelievo dal piatto coriale (le arterie cavalcano le vene).

Figura 6: Esecuzione prelievo cordonale per valutazione emogasanalitica

Appendice 2: Guida alla rilevazione dei segni neurologici (Criterio B) per l'identificazione dei neonati candidabili allo studio neurofisiologico (Criterio C) per valutare l'indicazione al trattamento ipotermico (almeno 2)*.

1. Livello di coscienza

- Letargia** (la risposta agli stimoli è completa ma ritardata, con una soglia aumentata; c'è una riduzione dei movimenti spontanei)
- Stupore/coma (c'è risposta solo a stimoli energici e il tipo di risposta consiste in una retrazione delle estremità o nell'assunzione di una postura decerebrata; assenza di riflessi corneali; spesso c'è necessità di assistenza respiratoria)

2. Motilità

- Ridotta
- Assente

3. Postura

- Flessione distale/completa estensione (atteggiamento delle braccia con flessione ai polsi e estensione ai gomiti, in genere accentuata da stimolazione)
- Decerebrata (atteggiamento rigido con flessione ai polsi, estensione ed intrarotazione delle braccia, estensione delle gambe e flessione forzata plantare dei piedi, opistotono)

4. Tono assiale***

(valutato alla manovra di trazione e/o in sospensione ventrale)

- Ipotonia (Figura 2, 3)
- Flaccidità

5. Riflessi primitivi* (riflesso di Moro e/o riflesso di suzione)**

- Deboli /incompleti (Figura 1)
- Assenti

6. Valutazione delle pupille

- Miosi
- Midriasi
- Reattività assente/deviazione dello sguardo

7. Convulsioni

4.0 Appendici

Può essere opportuno ripetere l'esame neurologico, a distanza di 30-60 minuti dal primo, nei casi dubbi, in considerazione della nota evolutività clinica dell'esame neurologico nelle EII. Infatti, nello studio di Sarnat&Sarnat del 1976, neonati classificati precocemente come Stadio I sono evoluti, nel corso delle ore successive, in Stadio II.

*Per migliorare le competenze nel rilevare i segni neurologici sopraelencati è consigliato che i neonatologi/pediatri partecipino a corsi di formazione post-accademica sulla valutazione neurologica del neonato (es. Hammer-smith Neonatal Neurological Examination - HNNE) e che eseguano frequentemente la valutazione del tono muscolare e dei riflessi (vedi Figure 1, 2 e 3) in neonati sani entro le sei ore di vita.

**Un neonato letargico si presenta tipicamente con difficoltà di alimentazione, scarso riflesso di suzione ed ipotonia e può essere più difficile da risvegliare [*Eilers and Harrington 2017*]

***È stato dimostrato che le anomalie del tono e dei riflessi (es. riflesso di Moro incompleto o assente, suzione debole o assente) rappresentano i segni neurologici con maggiore sensibilità nelle prime ore di vita, nei confronti di disabilità a 18-22 mesi di vita (100% e 85%, rispettivamente), seppure con un valore predittivo positivo del 25% e 20%, rispettivamente [*Chalak 2019*].

4.0 Appendici

Appendice 3: Tabella sinottica su cui riportare la presenza dei criteri di inclusione al trattamento ipotermico, al fine di un confronto con gli scenari da 1 a 6, riportati di seguito in questa appendice. Le situazioni che non rientrano negli scenari 1-6 non rappresentano indicazioni al trattamento ipotermico.

1. Caratteristiche di base	☐ EG > 35 sett e PN > 1800 g ☐ età < 6 ore	☐ EG = 35 sett e PN > 1800 g e età < 6 ore ☐ età 6-24 ore in EG > 35 sett e PN > 1800 gr ☐ SUPC in EG > 35 sett e PN > 1800 g, entro 6 ore dall'evento
2. Criterio A: asfissia	☐ pH $\leq$ 7.00 e/o BDecf $\geq$ 12 mEq/l e/o AS $\leq$ 5 a 10' e/o necessità di assistenza respiratoria a 10'	—
3. Criterio B: anomalie all'esame neurologico	☐ Presenza di almeno due segni neurologici tra quelli elencati (Appendice 2)	—
4. Criterio C: anomalie all'aEEG e/o EEG	☐ aEEG o EEG con anomalie moderate o gravi ☐ EEG non disponibile, aEEG non valutabile	—

4.0 Appendici

Scenario 1: Raccomandazione Forte		
1. Caratteristiche di base	☒ EG > 35 sett e PN > 1800 g ☒ età < 6 ore	☐ EG = 35 sett e PN > 1800 g e età < 6 ore ☐ età 6-24 ore in EG > 35 sett e PN > 1800 gr ☐ SUPC in EG > 35 sett e PN > 1800 g, entro 6 ore dall'evento
2. Criterio A: asfissia	☒ pH ≤ 7.00 e/o BDecf ≥ 12 mEq/l e/o AS ≤ 5 a 10' e/o necessità di assistenza respiratoria a 10'	—
3. Criterio B: anomalie all'esame neurologico	☒ Presenza di almeno due segni neurologici tra quelli elencati (Appendice 2)	—
4. Criterio C: anomalie all'aEEG e/o EEG	☒ aEEG o EEG con anomalie moderate o gravi ☐ EEG non disponibile, aEEG non valutabile	—

4.0 Appendici

Scenario 2: Raccomandazione Forte		
1. Caratteristiche di base	☒ EG > 35 sett e PN > 1800 g ☒ età < 6 ore	☐ EG = 35 sett e PN > 1800 g e età < 6 ore ☐ età 6-24 ore in EG > 35 sett e PN > 1800 gr ☐ SUPC in EG > 35 sett e PN > 1800 g, entro 6 ore dall'evento
2. Criterio A: asfissia	☒ pH ≤ 7.00 e/o BDecf ≥ 12 mEq/l e/o AS ≤ 5 a 10' e/o necessità di assistenza respiratoria a 10'	—
3. Criterio B: anomalie all'esame neurologico	☒ Presenza di almeno due segni neurologici tra quelli elencati (Appendice 2)	—
4. Criterio C: anomalie all'aEEG e/o EEG	☐ aEEG o EEG con anomalie moderate o gravi ☒ EEG non disponibile, aEEG non valutabile	—

4.0 Appendici

Scenario 3: Raccomandazione Debole/Condizionale		
1. Caratteristiche di base	☐ EG > 35 sett e PN > 1800 g ☐ età < 6 ore	☒ EG = 35 sett e PN > 1800 g e età < 6 ore ☐ età 6-24 ore in EG > 35 sett e PN > 1800 gr ☐ SUPC in EG > 35 sett e PN > 1800 g, entro 6 ore dall'evento
2. Criterio A: asfissia	☒ pH ≤ 7.00 e/o BDecf ≥ 12 mEq/l e/o AS ≤ 5 a 10' e/o necessità di assistenza respiratoria a 10'	—
3. Criterio B: anomalie all'esame neurologico	☒ Presenza di almeno due segni neurologici tra quelli elencati (Appendice 2)	—
4. Criterio C: anomalie all'aEEG e/o EEG	☒ aEEG o EEG con anomalie moderate o gravi ☐ EEG non disponibile, aEEG non valutabile	—

4.0 Appendici

Scenario 4: Raccomandazione in Contesto di Ricerca		
1. Caratteristiche di base	☒ EG > 35 sett e PN > 1800 g ☒ età < 6 ore	☐ EG = 35 sett e PN > 1800 g e età < 6 ore ☐ età 6-24 ore in EG > 35 sett e PN > 1800 gr ☐ SUPC in EG > 35 sett e PN > 1800 g, entro 6 ore dall'evento
2. Criterio A: asfissia	☐ pH ≤ 7.00 e/o BDecf ≥ 12 mEq/l e/o AS ≤ 5 a 10' e/o necessità di assistenza respiratoria a 10'	—
3. Criterio B: anomalie all'esame neurologico	☒ Presenza di almeno due segni neurologici tra quelli elencati (Appendice 2)	—
4. Criterio C: anomalie all'aEEG e/o EEG	☒ aEEG o EEG con anomalie moderate o gravi ☐ EEG non disponibile, aEEG non valutabile	—

4.0 Appendici

Scenario 5: Raccomandazione in Contesto di Ricerca		
1. Caratteristiche di base	☐ EG > 35 sett e PN > 1800 g ☐ età < 6 ore	☐ EG = 35 sett e PN > 1800 g e età < 6 ore ☒ età 6-24 ore in EG > 35 sett e PN > 1800 gr ☐ SUPC in EG > 35 sett e PN > 1800 g, entro 6 ore dall'evento
2. Criterio A: asfissia	☒ pH ≤ 7.00 e/o BDecf ≥ 12 mEq/l e/o AS ≤ 5 a 10' e/o necessità di assistenza respiratoria a 10'	—
3. Criterio B: anomalie all'esame neurologico	☒ Presenza di almeno due segni neurologici tra quelli elencati (Appendice 2)	—
4. Criterio C: anomalie all'aEEG e/o EEG	Non influenza il grado di raccomandazione	

4.0 Appendici

Scenario 6: Raccomandazione in Contesto di Ricerca		
1. Caratteristiche di base	☐ EG > 35 sett e PN > 1800 g ☐ età < 6 ore	☐ EG = 35 sett e PN > 1800 g e età < 6 ore ☐ età 6-24 ore in EG > 35 sett e PN > 1800 gr ☒ SUPC in EG > 35 sett e PN > 1800 g, entro 6 ore dall'evento
2. Criterio A: asfissia	☒ pH $\leq$ 7.00 e/o BDecf $\geq$ 12 mEq/l	–
3. Criterio B: anomalie all'esame neurologico	☒ Presenza di almeno due segni neurologici tra quelli elencati (Appendice 2)	–
4. Criterio C: anomalie all'aEEG e/o EEG	☒ aEEG o EEG con anomalie moderate o gravi ☐ EEG non disponibile, aEEG non valutabile	–

Appendice 4: Informativa Ipotermia Terapeutica per Encefalopatia Ipossico-Ischemica

Che cos'è l'encefalopatia ipossico-ischemica

Alcuni eventi, imprevedibili e incompressibili, che possono accadere attorno al momento del parto (Asfissia Peripartum) possono diminuire il flusso di sangue e di ossigeno al cervello. In alcuni casi ciò può mettere a rischio la funzione e lo sviluppo del cervello del bambino: questa patologia si chiama encefalopatia ipossico-ischemica. Interessa circa 3-4 neonati ogni 1000 nati vivi e rappresenta una delle cause più frequenti, tra quelle note, di Paralisi Cerebrale Infantile. Gli studi condotti sino ad ora hanno scoperto che il danno cerebrale continua ad aumentare anche durante le ore e giorni successivi alla rianimazione del neonato, quando oramai l'ossigenazione è tornata normale.

Cosa si può fare per ridurre il rischio di esiti neurologici sfavorevoli in caso di encefalopatia ipossico-ischemica

Per ridurre l'aggravarsi del danno cerebrale che si verifica dopo il ridotto afflusso di sangue ed ossigeno al cervello del neonato, è possibile mettere in atto un trattamento medico che abbassa la temperatura del corpo del bambino, definita "ipotermia terapeutica". Si è visto che nei bambini nati verso il termine di gravidanza (almeno 35 settimane di gestazione), in presenza di encefalopatia ipossico-ischemica, definita sulla base di alcuni esami del sangue, di alcuni segni clinici e di una valutazione dell'attività elettrica cerebrale, l'applicazione dell'ipotermia terapeutica riduce il rischio di morte o paralisi cerebrale del 15%.

Come viene applicata l'ipotermia terapeutica

Il bambino viene adagiato su un materassino all'interno del quale scorre un liquido la cui temperatura si regola in automatico per mantenere la temperatura rettale tra 33 e 34 °C. Per permettere ciò sarà necessario inserire un sondino rettale che farà in modo che la temperatura del liquido del materassino non diventi né troppo calda né troppo fredda. Il trattamento ipotermico dura 72 ore, dopodiché il bambino viene lentamente riscaldato fino a 36.5 °C, nel giro di 4-12 ore. Dopo il riscaldamento il bambino resterà ricoverato finché avrà bisogno di altre cure e finché non sarà in grado di alimentarsi autonomamente. Durante il trattamento ipotermico il bambino riceverà dei farmaci sedativi ed analgesici per non fargli sentire il fastidio del freddo. Potrebbe inoltre avere bisogno di altri farmaci per specifiche condizioni. Il personale di reparto sarà

a vostra disposizione per spiegarvi quali sono le apparecchiature ed i farmaci usati per aiutarlo. A volte possono essere presenti movimenti automatici del corpo, chiamati convulsioni, che vengono trattati con farmaci specifici e che, nella maggior parte dei casi, si risolvono prima della dimissione.

Quali possono essere i rischi dell'ipotermia terapeutica

In corso di ipotermia terapeutica si possono verificare alcune rare complicanze, in genere transitorie, quali riduzione del numero di piastrine -le cellule che favoriscono la coagulazione del sangue- e altre alterazioni della coagulazione, anche se i vari studi non hanno mai riportato sanguinamenti significativi; può verificarsi inoltre un abbassamento della frequenza dei battiti cardiaci legati al freddo e a volte transitorie alterazioni cutanee da freddo. Una condizione più severa, che può verificarsi; specie nei bambini con condizioni di base più gravi, è l'aumento della pressione di sangue nel polmone, una condizione definita appunto ipertensione polmonare: in questi casi i medici metteranno in atto le terapie disponibili e potranno aumentare la temperatura del materassino, fino ad interrompere l'ipotermia. I neonati in ipotermia vengono sempre trattati in Centri in grado di individuare e trattare tempestivamente le complicanze che dovessero insorgere.

Cosa potete fare per il vostro bambino

La vostra presenza accanto al bambino in ipotermia, il fatto di parlargli, di accudirlo, di toccarlo dolcemente e, per la mamma, di tirarsi il latte, aiuterà voi e lui/lei ad ottenere il miglior risultato possibile dalle cure applicate, contenendo anche il livello di stress e discomfort. Durante il trattamento ipotermico il vostro bambino potrà ricevere piccole quantità di latte materno tirato, come conforto e per mantenere in allenamento il suo intestino.

4.0 Appendici

Appendice 5: Confronto tra i principali RCT riportati in letteratura sul trattamento ipotermico nelle forme moderato-severe di encefalopatia ipossico-ischemica

AUTORE	Jacobs ICE Trial 2011	Simbruner neo. nEURO.network 2010	Zhou 2010
ETÀ GESTAZIONALE	≥ 35 sett	≥ 36 sett	≥ 37 sett; ≥ 2500 g
ETÀ	≤ 6 ore	≤ 5.5 ore	≤ 6 ore
VALUTAZIONE NEUROLOGICA	encefalopatia moderata o grave (letargia, stupore, coma, anomalie di tono e/o convulsioni)	encefalopatia (letargia, stupore, o coma) e ≥ 1 di: 1. ipotonia 2. anomalie riflessi 3. alterazione suzione 4. convulsioni	encefalopatia con letargia stupor o coma e ≥ 1 dei seguenti: 1. ipotonia 2. anomalie riflessi 3. convulsioni
INDICATORI DI IPOSSIA-ISCHEMIA	Almeno 2 caratteristiche: 1. Apgar ≤ 5 a 10 min 2. ventilazione a 10 min 3. pH <7.00; BE ≥ 12 entro 60 min	≥ 1 di: 1. Apgar ≤ 5 a 10 min 2. ventilazione a 10 min 3. pH <7.00 entro 60 min o BE ≥ 16 mmol/L entro 60 min	Evidenza clinica di esposizione a ipossia-ischemia per presenza di ≥ 1 di: 1. Apgar ≤ 3 a 1 min e ≤ 5 a 5 min 2. pH <7.0 o BE ≥ 16 mmol/L 3. rianimazione o ventilazione a 5 min
EEG / aEEG	/	anomalie EEG o aEEG: 1. anomalie EEG/ aEEG moderate con encefalopatia lieve/moderata 2. anomalie aEEG/EEG severe + encefalopatia severa	/
CRITERI DI ESCLUSIONE	a) >6 ore b) peso <2000 g c) Anomalie congenite maggiori d) Sanguinamento e) Necessità di O ₂ >80% f) Decesso imminente	a) >5.5 ore b) Alte dosi di AED c) peso <1800 g o età gestazionale <36 sett d) anomalie congenite maggiori e ano imperforato e) emorragie f) decesso imminente	- anomalie congenite maggiori - infezioni - altre encefalopatie - anemia severa

4.0 Appendici

Azzopardi TOBY Trial 2009	Shankaran NICHD 2005	Eicher 2005	Gluckman Cool-Cap Trial 2005
≥ 36 sett	≥ 36 sett	≥ 35 sett; ≥ 2000 g	≥ 36 sett
≤ 6ore	≤ 6ore	≤ 6ore	≤ 6ore
Encefalopatia moderata severa (letargia, stupore, o coma) e ≥ 1 di: 1. ipotonia 2. anomalie riflessi 3. alterazione suzione 4. convulsioni	Encefalopatia o convulsioni. Encefalopatia per presenza di ≥ 1 segno in ≥ 3 delle 6 categorie: 1. coscienza; 2. attività spontanea; 3. postura; 4. tono; 5. riflessi primitivi; 6. sistema autonomico	≥ 2 segni neurologici tra: 1. anomalie postura 2. convulsioni 3. disfunzione autonoma 4. anomalie di tono 5. anomalie riflessi 6. alterazione coscienza	Encefalopatia (letargia, stupore, or coma) e ≥ 1 di: 1. ipotonia 2. anomalie riflessi 3. alterazione suzione 4. convulsioni
Presenza di ≥ 1 segni di ipossia-ischemia: 1. Apgar ≤5 a 10min 2. rianimazione a 10min 3. acidosi: pH<7.00 o BE ≥ 16 mmol/l	≥ 1 di: 1. EGA da funicolo pH ≤7.0 o BE≥16 mmol/l 2. EGA neonato pH 7.01-7.15 o BE 10-15.9 mmol/l o EGA non disponibile e evento sentinella e Apgar ≤ 5 o ventilazione a 10 min	≥ 1: 1. pH≤7.0 o BE>13 2. pH<7.1 da EGA su neonato 3. Apgar <5 a 10min 4. rianimazione a 5 min 5. bradicardia fetale <80 bpm per ≥ 15 min 6. evento ipossico postnatale con SaO2 <70% o PO2 <35 mmHg per 20' con ischemia (compressioni toraciche, ipotensione)	≥ 1: 1. Apgar ≤5 al 0min 2. rianimazione a 10 min 3. pH <7.00 o BE≥ 16 mmol/L
Anomalie aEEG: a) attività di base normale con convulsioni b) anomalie moderate c) anomalie severe d) convulsioni continue	/	/	Anomalie aEEG: 1. anomalie moderate 2. anomalie severe 3. convulsioni
a) >6 ore b) anomalie congenite maggiori che richiedono chirurgia o cromosomopatie o sindromi con anomalie cerebrali	a) >6ore b) anomalie congenite maggiori c) IUGR(peso ≤1800 g) d) mancanza di consenso dei genitori e) decesso imminente	a) sepsi clinica b) corioamnionite c) peso o circonferenza cranica <10° percentile d) anomalie congenite maggiori	a) >5.5 ore b) Alte dosi di AED c) anomalie congenite maggiori d) trauma cranico con emorragia cerebrale e) IUGR con peso <1800 g f) circonferenza cranica <-2SD g) neonato molto critico o decesso imminente

4.0 Appendici

AUTORE	Thayyil HELIX Trial 2021	Battin 2001
ETÀ GESTAZIONALE	≥ 36 sett; peso >1800	≥ 37 sett
ETÀ	≤ 6ore	≤ 6ore
VALUTAZIONE NEUROLOGICA	Encefalopatia moderata severa (letargia, stupore, o coma) e ≥ 1 di: 1. ipotonia 2. anomalie riflessi 3. alterazione suzione 4. convulsioni	Encefalopatia con presenza di: 1. Letargia/stupore; 2. Ipotonia 3. Anomalie riflessi primitivi (inclusa suzione debole o assente)
INDICATORI DI IPOSSIA-ISCHEMIA	Presenza di ≥ 1 segni di ipossia-ischemia: 1. Apgar ≤5 a 5 min 2. rianimazione a 5 min 3. Assenza di pianto a 5' (se nati a domicilio)	≥ 1: 1. Emogas da funicolo o neonatale precoce: pH <7.1 2. Apgar < 6 a 5 min
EEG / aEEG	/	/
CRITERI DI ESCLUSIONE	a) assenza battito cardiaco a 10' nonostante rianimazione b) anomalie congenite con rischio di vita c) genitori non in grado di partecipare al Follow-up	a) >6 ore b) anomalie congenite maggiori

4.0 Appendici

Akisu 2003	Lin 2006	Li 2009
≥ 37 sett	≥ 37 sett	≥ 37 sett PN >2500 g
≤ 6 ore	≤ 6 ore	≤ 6 ore
Encefalopatia con presenza di: 1. stupore; 2. Ipotonia 3. Anomalie riflessi primitivi	Encefalopatia con presenza di: 1. Convulsioni 2. Letargia/stupore 3. Riduzione del tono	Evidenza clinica di encefalopatia moderato-severa, con alterazione: 1. coscienza; 2. attività spontanea; 3. postura; 4. tono; 5. riflessi primitivi; 6. sistema autonomico Il numero di segni moderati o severi determinava il grado di EII
Tutti: 1. Emogas da funicolo o neonatale precoce: pH <7.1 o BE>10 mmol/l 2. Apgar < 6 a 5 min	Tutti: 1. Emogas neonatale precoce: pH <7.1 o BE>15 mmol/l 2. Apgar <6 a 5 min	≥ 1: 1. Apgar ≤5 a 5 min o necessità di proseguire la rianimazione 2. pH <7.1 o BE> 16 mmol/L entro 1 h dalla nascita 3. Asfissia intrapartum durante un cesareo in emergenza
/	/	/
a) malattie metaboliche b) malformazioni congenite c) anomalie cromosomiche d) infezioni congenite e) depressione transitoria da farmaci	a) Ipossiemia prolungata dovuta a severa ipertensione polmonare b) anomalie congenite maggiori	a) > 10 ore b) anomalie congenite maggiori c) trauma cranico con emorragia cerebrale

Appendice 6: Modelli di Informativa per consensi informati in situazioni particolari

Informativa per il consenso informato alla terapia con ipotermia terapeutica in neonati con segni clinici ed elettrofisiologici di Encefalopatia Ipossico-Ischemica (EII) di tipo moderato-severo, in cui non sia soddisfatto il criterio di asfissia.

Studi animali e sull'uomo hanno documentato l'esistenza di diverse forme di asfissia, classificabili in acuta-totale, parziale-prolungata e mista. Più della metà dei neonati affetti da forme parziali-prolungate di asfissia possono avere esiti sfavorevoli, nonostante possano apparire meno gravi al momento della nascita rispetto a quelli con forme acute-totali o miste [Shah 2009].

Pertanto, alcuni neonati che presentano alterazioni di grado moderato-severo all'esame neurologico eseguito dopo la nascita, confermate da alterazioni dello stesso grado all'esame elettroencefalografico (aEEG/EEG), ma che non mostrano severe alterazioni del punteggio di Apgar o dei dati emogasanalitici, potrebbero avere sperimentato una forma parziale-prolungata di asfissia. In letteratura non sono riportati studi che abbiano valutato l'efficacia del trattamento ipotermico in questi casi. Esistono tuttavia i presupposti fisiopatologici della possibile efficacia dell'ipotermia anche in questi neonati.

Informativa per il consenso informato all'inizio dell'ipotermia terapeutica tra 6 e 24 ore dopo la nascita in neonati con Encefalopatia Ipossico-Ischemica (EII) di tipo moderato-severo.

Un difficoltoso adattamento del neonato alla vita extra uterina può comportare un ridotto apporto di sangue ed ossigeno al cervello, con successivo rischio di EII. Nella maggior parte dei casi si tratta di un evento imprevedibile e non prevenibile. L'EII di grado moderato-severo può mettere a rischio lo sviluppo neurologico del bambino. Alcuni esiti possono essere prevenuti dal trattamento del neonato dopo la nascita con ipotermia, vale a dire una riduzione di circa tre gradi della temperatura rettale, della durata di 72 ore. Questo trattamento, se iniziato entro le sei ore dall'evento, riduce in maniera significativa il rischio di morte o disabilità neurologica a distanza. Tuttavia, nei casi in cui il quadro di EII moderato-severo si manifesti chiaramente solo dopo le sei ore di vita, i bambini potrebbero ancora trarre un possibile beneficio dal trattamento ipotermico se applicato entro le 24 ore di vita e protratto per 96 ore, sebbene i dati di efficacia siano ancora limitati (un solo studio pubblicato in letteratura [Laptook 2017]).

Informativa per il consenso informato alla terapia con ipotermia terapeutica a seguito di Sudden Unexpected Postnatal Collapse (SUPC)

Il termine SUPC (anche detto collasso postnatale) comprende episodi caratterizzati da arresto del respiro, variazione del colorito cutaneo e del tono muscolare che possono verificarsi, durante il periodo post-natale precoce, in neonati considerati sani alla nascita e con un buon adattamento post-natale. Ciò può comportare un ridotto apporto di sangue ed ossigeno al cervello, con un meccanismo simile a quello che si riscontra in corso di asfissia perinatale. E' stato dimostrato che i neonati con asfissia perinatale traggono beneficio dal trattamento con ipotermia, vale a dire da una riduzione di circa tre gradi della temperatura rettale per 72 ore. Questo trattamento, se iniziato entro le sei ore dall'evento, riduce in maniera significativa il rischio di morte o disabilità neurologica a distanza. Esistono studi che indicano che l'ipotermia possa apportare benefici anche nei neonati con SUPC, sebbene i dati siano meno certi rispetto alla sua applicazione nei neonati con asfissia perinatale.

Bibliografia

- ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion N°348. November 2006.
- *Agarwal P*, Shankaran S, Laptook AR, Chowdhury D, Lakshminrusimha S, Bonifacio SL, Natarajan G, Chawla S, Keszler M, Heyne RJ, Ambalavanan N, Walsh MC, Das A, Van Meurs KP; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Research Network. Outcomes of infants with hypoxic ischemic encephalopathy and persistent pulmonary hypertension of the newborn: results from three NICHD studies. *J Perinatol*. 2021 Mar;41(3):502-511.
- *Agosti M*, Gancia P, Tagliabue P. Raccomandazioni sulla Stabilizzazione Del Neonato Critico in Attesa dell'arrivo dello STEN. Biomedica edizione 2010.
- AHA. Highlights of the 2020 AHA Guidelines Update for CPR and ECC <https://cpr.heart.org/en/resuscitation-science/cpr-and-ecc-guidelines>.
- *Aker K*, Støen R, Eikenes L, Martinez-Biarge M, Nakken I, Håberg AK, Gibikote S, Thomas N. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in India (THIN study): a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020 Jul;105(4):405-411.
- *Akisu M*, Huseyinov A, Yalaz M, Cetin H, Kultursay N. Selective head cooling with hypothermia suppresses the generation of platelet-activating factor in cerebrospinal fluid of newborn infants with perinatal asphyxia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2003 Jul;69(1):45-50.
- *Akula VP*, Joe P, Thusu K, Davis AS, Tamareis JS, Kim S, Shimotake TK, Butler S, Honold J, Kuzniewicz M, DeSandre G, Bennett M, Gould J, Wallenstein MB, Van Meurs K. A randomized clinical trial of therapeutic hypothermia mode during transport for neonatal encephalopathy. *J Pediatr*. 2015 Apr;166(4):856-61.e1-2.
- *Al Naqeeb N*, Edwards AD, Cowan FM, Azzopardi D. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude integrated electroencephalography. *Pediatrics*. 1999 Jun;103(6Pt1):1263-71.
- *Alburaki W*, Scriver-Wilkes M, Dawoud F, Oliver N, Lind J, Zein H, Leijser LM, Esser MJ, Mohammad K. Feeding during therapeutic hypothermia is safe and

5.0 Bibliografia

may improve outcomes in newborns with perinatal asphyxia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Feb 14;1-5.

- *Altanis S.*, Elrahman I., Sampling of umbilical cord blood gases after operative deliveries. *J Obstet Gy-naecol.* 2007. Aug; 27 (6): 5713.
- *Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, Rowisha M, Awany M, El-Gohary T, Elbatch M, Hamisa M, El-Mashad AR.* Mel-atonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J Perinatol.* 2015 Mar;35(3):186-91.
- *Ancora G, Pomero G, Ferrari F.* Raccomandazioni per l'assistenza al neonato con encefalopatia ipossico-ischemica candidato al trattamento ipotermico. *Biomedica* ed 2012
- *Ancora G, Lago P, Garetti E, Merazzi D, Savant Levet P, Bellieni CV, Pieragostini L, Pirelli A.* Evidence-based clinical guidelines on analgesia and sedation in newborn infants undergoing assisted ventilation and endotracheal intubation. *Acta Paediatr.* 2019 Feb;108(2):208-217.
- *Ancora G, Meloni C, Soffritti S, Sandri F, Ferretti E.* Intrapartum Asphyxiated Newborns Without Fetal Heart Rate and Cord Blood Gases Abnormalities: Two Case Reports of Shoulder Dystocia to Reflect Upon. *Front Pediatr.* 2020 Oct 27;8:570332.
- *Ancora G, Testa C, Grandi S, Tonon C, Sbravati F, Savini S, Mannes DN, Gramegna LL, Tani G, Malucelli E, Corvaglia LT, Faldella G, Lodi R.* Prognostic value of brain proton MR spectroscopy and diffusion tensor imaging in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated by brain cooling. *Neuroradiology.* 2013 Aug;55(8):1017-1025.
- *Armstrong K, Franklin O, Sweetman D, Molloy EJ.* Cardiovascular dysfunction in infants with neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child.* 2012 Apr;97(4):372 5. Epub 2011 Jul 27.
- *Arriagada S, Huang H, Fletcher K, Giannone P.* Prevention of excessive hypothermia in infants with hypoxic ischemic encephalopathy prior to admission to a quaternary care center: a neonatal outreach educational project. *J Perinatol.* 2019 Oct;39(10):1417-1427.
- *Azzopardi D, Chew AT, Deierl A, et al.* Prospective qualification of early cerebral biomarkers in a randomized trial of treatment with xenon combined with moderate hypothermia after birth asphyxia. *EBioMedicine* 2019; 47: 484–91.
- *Azzopardi D, Strohm B, Marlow N.* TOBY study group. Effects of hypothermia for perinatal asphyxial on childhood outcomes. *N Engl J Med* 2014;371:140-9 II B.
- *Azzopardi D.* Clinical management of the baby with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2010 Jun;86(6):345-50.

5.0 Bibliografia

- *Azzopardi* D, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, Kapellou O, Levene M, Marlow N, Porter E, Thoresen M, Whitelaw A, Brocklehurst P; TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med*. 2009 Oct 1;361(14):1349-58.
- *Badawi* N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, Pemperton PJ, Stanley FJ. Antepartum risk factor for newborn encephalopathy: the Western Australian case control study. *BMJ*.1998;317:1549-53.
- *Badawi* N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, Pemperton PJ, Stanley FJ. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the western Australia case control study. *BMJ* 1998;317:1554 .
- *Balduini* W, Weiss MD, Carloni S, Rocchi M, Sura L, Rossignol C, Longini M, Bazzi F, Perrone S, Ott D, Wadhawan R, Buonocore G. Melatonin pharmacokinetics and dose extrapolation after enteral infusion in neonates subjected to hypothermia *Pineal Res*. 2019 May;66(4):e12565.
- *Barkovich* AJ, Miller SP, Bartha A, Newton N, Hamrick SE, Mukherjee P, Glenn OA, Xu D, Partridge JC, Ferriero DM, Vigneron DB. MR imaging, MR spectroscopy, and diffusion tensor imaging of sequential studies in neonates with encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Mar;27(3):533-47.
- *Basu* SK, Salemi JL, Gunn AJ, Kaiser JR; CoolCap Study Group. Hyperglycaemia in infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy is associated with improved outcomes after therapeutic hypothermia: a post hoc analysis of the CoolCap Study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017 Jul;102(4):F299-F306.
- *Battin* M, Bennet L, Gunn AJ. Rebound seizures during rewarming. *Pediatrics*. 2004 Nov;114(5):1369.
- *Battin* MR, Dezoete JA, Gunn TR, Gluckman PD, Gunn AJ. Neurodevelopmental outcome of infants treated with head cooling and mild hypothermia after perinatal asphyxia. *Pediatrics*. 2001 Mar;107(3):480-4.
- *Benninger* KL, Inder TE, Goodman AM, Cotten CM, Nordli DR, Shah TA, Slaughter JC, Maitre NL. Perspectives from the Society for Pediatric Research. Neonatal encephalopathy clinical trials: developing the future. *Pediatr Res*. 2021 Jan;89(1):74-84.
- *Bergman* L, Lundbye JB. Acid-base optimization during hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2015 Dec;29(4):465-70.
- *Bharadwaj* SK, Bhat BV. Therapeutic hypothermia using gel packs for term neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy in resource-limited settings: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr*. 2012 Oct;58(5):382-8.
- *Bisson* J, Younker J. Correcting arterial blood gases for temperature: (when) is it clinically significant? *Nurs Crit Care*. 2006 Sep-Oct;11(5):232-8

5.0 Bibliografia

- *Blair* E, Watson L. Epidemiology of cerebral palsy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006 Apr;11(2):117-25.
- *Booth* D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18;(4):CD004218. Review.
- *Boylan* GB, Kharoshankaya L, Mathieson SR. Diagnosis of seizures and encephalopathy using conventional EEG and amplitude integrated EEG. *Handb Clin Neurol.* 2019;162:363-400.
- *Bozkurt* O, Yucesoy E. Acute kidney injury in neonates with peri- natal asphyxia receiving therapeutic hypothermia. *Am J Perinatol.* 2020;38(09):922–929.
- *Briatore* E, Ferrari F, Pomero G, Boghi A, Gozzoli L, Micciolo R, Espa G, Gancia P, Calzolari S. EEG findings in cooled asphyxiated newborns and correlation with site and severity of brain damage. *Brain Dev.* 2013 May;35(5):420-6.
- *Brito* S, Sampaio I, Dinis A, Proença E, Vilan A, Soares E, Pinto F, Tomé T, Graça AM. Use of Therapeutic Hypothermia in Sudden Unexpected Postnatal Collapse: A Retrospective Study. *Acta Med Port.* 2021 Jun 1;34(6):442-450.
- *Catherine* RC, Ballambattu VB, Adhisivam B, Bharadwaj SK, Palanivel C. Effect of Therapeutic Hypothermia on the Outcome in Term Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy-A Randomized Controlled Trial. *J Trop Pediatr.* 2021 Jan 29;67(1):fmaa073. cerebral palsy: international consensus statement . *BMJ* 1999;319:1054-9.
- *Chalak* LF, Adams-Huet B, Sant’Anna G. A Total Sarnat Score in Mild Hypoxic-ischemic Encephalopathy Can Detect Infants at Higher Risk of Disability. *J Pediatr.* 2019 Nov;214:217-221.
- *Chalak* LF, Nguyen KA, Prempunpong C, Heyne R, Thayyil S, Shankaran S, Laptook AR, Rollins N, Pappas A, Koclas L, Shah B, Montaldo P, Techasaensiri B, Sánchez PJ, Sant’Anna G. Prospective research in in-fants with mild encephalopathy identified in the first six hours of life: neurodevelopmental outcomes at 18-22 months. *Pediatr Res.* 2018 Dec;84(6):861-868.
- *Chalak* LF, Pappas A, Tan S, Das A, Sánchez PJ, Laptook AR, Van Meurs KP, Shankaran S, Bell EF, Davis AS, Heyne RJ, Pedroza C, Poindexter BB, Schibler K, Tyson JE, Ball MB, Bara R, Grisby C, Sokol GM, D’Angio CT, Hamrick SEG, Dysart KC, Cotten CM, Truog WE, Watterberg KL, Timan CJ, Garg M, Carlo WA, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association of Increased Seizures During Rewarming With Abnormal Neurodevelopmental Outcomes at 2-Year Follow-up: A Nested Multisite Cohort Study. *JAMA Neurol.* 2021 Oct 18;78(12):1–10.

5.0 Bibliografia

- *Chang* LL, Wynn JL, Pacella MJ, Rossignol CC, Banadera F, Alviedo N, Vargas A, Bennett J, Huene M, Copenhaver N, Sura L, Barnette K, Solomon J, Bliznyuk NA, Neu J, Weiss MD. Enteral Feeding as an Adjunct to Hypothermia in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Neonatology*. 2018;113(4):347-352.
- *Cilla* A, Arnaez J, Benavente-Fernández I, Ochoa C, Vega C, Lubián-López S, García-Alix A. Effect of Hypothermia and Severity of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Levels of C-Reactive Protein during the First 120 Hours of Life. *Am J Perinatol*. 2020 Jun;37(7):722-730.
- *Conway* JM, Walsh BH, Boylan GB, Murray DM. Mild hypoxic ischaemic encephalopathy and long term neurodevelopmental outcome - A systematic review. *Early Hum Dev*. 2018 May;120:80-87.
- *Cornet* MC, Maton P, Langhendries JP, Marion W, Marguglio A, Smeets S, et al. Use of therapeutic hypothermia in sudden unexpected postnatal collapse. *Arch Pediatr*. 2014;21:1006-10
- *Cosnahan* AS, Angert RM, Jano E, Wachtel EV. Dexmedetomidine versus intermittent morphine for sedation of neonates with encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia. *J Perinatol* 2021.
- *Craig* AK, Gerwin R, Bainter J, Evans S, James C. Exploring Parent Experience of Communication About Therapeutic Hypothermia in the Neonatal Intensive Care Unit. *Adv Neonatal Care*. 2018 Apr;18(2):136-143.
- *Craig* AK, James C, Bainter J, Evans S, Gerwin R. Parental perceptions of neonatal therapeutic hypothermia; emotional and healing experiences. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Sep;33(17):2889-2896.
- *Craig* JV, Lancaster GA, Williamson PR, Smyth RL. Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: systematic review. *BMJ*. 2000 Apr 29;320 (7243):1174-8.
- *Curley* G, Laffey JG, Kavanagh BP. Bench-to-bedside review: carbon dioxide. *Crit Care*. 2010;14:220.
- *Danladi* J, Sabir H. Perinatal Infection: A Major Contributor to Efficacy of Cooling in Newborns Following Birth Asphyxia. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 12;22(2):707.
- *Davidson* J.O, Gonzalez F, Gressens P., Gunn A.J., Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee; Update on mechanisms of the pathophysiology of neonatal encephalopathy ; Seminars in Fetal and Neonatal Medicine 2021, 26(5):101267
- *Dawson* JA, Kamlin CO, Vento M, Wong C, Cole TJ, Donath SM, Davis PG, Morley CJ. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics*. 2010 Jun;125(6):e13407.

5.0 Bibliografia

- *De Vis* JB, Hendrikse J, Petersen ET, de Vries LS, van Bel F, Alderliesten T, Negro S, Groenendaal F, Benders MJ. Arterial spin-labelling perfusion MRI and outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Eur Radiol*. 2015 Jan;25(1):113-21.
- *Deshpande* P, Jain A, McNamara PJ. Effect of Phenobarbitone on Amplitude-Integrated Electroencephalography in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy during Hypothermia. *Neonatology*. 2020;117(6):721-728.
- *Edwards* AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, Strohm B, Thoresen M, Whitelaw A, Azzopardi D. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ*. 2010 Feb 9;340:c363.
- *EFCNI, Montirosso* R, Westrup B et al., European Standards of Care for Newborn Health: Support for parental-infant bonding. 2018
- *EFCNI, Pallás-Alonso* C, Westrup B et al., European Standards of Care for Newborn Health: Parental involvement. 2018;
- *EFCNI, van Bel* F, Hellström-Westas L et al., European Standards of Care for Newborn Health: Postnatal management of newborn infants with hypoxic ischaemic encephalopathy (HIE). 2018.
- *EFCNI, Westrup* B, Kuhn P et al., European Standards of Care for Newborn Health: Family access. 2018 ;
- *Eicher* DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, Horgan MJ, Languani S, Bhatia JJ, Givelichian LM, Sankaran K, Yager JY. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: Efficacy outcomes. *Pediatr Neurol*. 2005 Jan;32(1):11-7.
- *Eilers* L, Harrington JW. Neonatal lethargy, seizures, and asphyxiation. *Pediatr Rev*. 2017 Jun; 38 (6) 290-291.
- *El-Dib* M, Szakmar E, Chakkarapani E, Aly H; Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Challenges in respiratory management during therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2021 Aug;26(4):101263.
- *Elliott* M, Burnsed J, Heinan K, Letzkus L, Andris R, Fairchild K, Zanelli S. Effect of dexmedetomidine on heart rate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia. *J Neonatal Perinatal Med*. 2022;15(1):47-54.
- *Executive summary*: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol*. 2014 Apr;123(4):896-901.

5.0 Bibliografia

- *Fairchild* K, Sokora D, Scott J, Zanelli S. Therapeutic hypothermia on neonatal transport: 4 year experience in a single NICU. *J Perinatol*. 2010 May;30(5):3249.
- *Favié* LMA, Groenendaal F, van den Broek MPH, Rademaker CMA, de Haan TR, van Straaten HLM, Dijk PH, van Heijst A, Dudink J, Dijkman KP, Rijken M, Zonnenberg IA, Cools F, Zecic A, van der Lee JH, Nuytemans DHGM, van Bel F, Egberts TCG, Huitema AD; PharmaCool study group. Pharmacokinetics of morphine in encephalopathic neonates treated with therapeutic hypothermia. *PLoS One*. 2019 Feb 14;14(2):e0211910.
- *Filippi* L, Fiorini P, Catarzi S, Berti E, Padriani L, Landucci E, Donzelli G, Bartalena L, Fiorentini E, Boldrini A, Giampietri M, Scaramuzza RT, la Marca G, Della Bona ML, Fiori S, Tinelli F, Bancalè A, Guzzetta A, Cioni G, Pisano T, Falchi M, Guerrini R. Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic is-chemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI): a feasibility study. *J Matern Fetal Neo-natal Med*. 2018 Apr;31(8):973-980.
- *Filippi* L, Laudani E, Tubili F, Calvani M, Bartolini I, Donzelli G. Incidence of sudden unexpected postnatal collapse in the therapeutic hypothermia era. *Am J Perinatol*. 2017;34:1362-7
- *Filippi* L, Poggi C, la Marca G, Furlanetto S, Fiorini P, Cavallaro G, Plantulli A, Donzelli G, Guerrini R. Oral topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia: a safety study. *J Pediatr*. 2010 Sep;157(3):361-6.
- *Finder* M, Boylan GB, Twomey D, Ahearne C, Murray DM, Hallberg B. Two-Year Neurodevelopmental Outcomes After Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the Era of Therapeutic Hypothermia. *JAMA Pediatr*. 2020 Jan 1;174(1):48-55.
- *Fleiss* B, Gressens P. Tertiary mechanisms of brain damage: a new hope for treatment of cerebral palsy? *Lancet Neurol* 2012;11(6):556-66.
- *Forsythe* SM, Schmidt GA. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *Chest* 2000;117:260-7.
- *Gale* C, Longford NT, Jeyakumaran D, et al. Feeding during neonatal therapeutic hypothermia, assessed using routinely collected National Neonatal Research Database data: a retrospective, UK population-based cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*; 2021.
- *Gallini* F, Fumagalli M, Romeo DM et al. Il Follow-up del neonato pretermine. I primî sei anni di vita. IdeaCpaEditore 2022
- *Gasparini* S, Sueri C, Ascoli M. et al. Need for a standardized technique of nap EEG recordings: results of a national online survey in Italy. *Neurol Sci*. 2018; 39: 1911-1915.
- *Georgieff* MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr* 2007;85(2):614S.

5.0 Bibliografia

- *Giannakis* S, Ruhfus M, Markus M, Stein A, Hoehn T, Felderhoff-Mueser U, Sabir H. Mechanical Ventilation, Partial Pressure of Carbon Dioxide, Increased Fraction of Inspired Oxygen and the Increased Risk for Adverse Short-Term Outcomes in Cooled Asphyxiated Newborns. *Children* (Basel). 2021 May 21;8(6):430.
- *Giesinger* RE, Bailey LJ, Deshpande P, McNamara PJ. Hypoxic-Ischemic encephalopathy and therapeutic hypothermia: the hemodynamic perspective. *J Pediatr*. (2017) 180:22–30.
- *Glass* HC, Wusthoff CJ, Shellhaas RA, Tsuchida TN, Bonifacio SL, Cordeiro M, Sullivan J, Abend NS, Chang T. Risk factors for EEG seizures in neonates treated with hypothermia: a multicenter cohort study. *Neurology*. 2014 Apr 8;82(14):1239–44.
- *Gluckman* PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, Polin RA, Robertson CM, Thoresen M, Whitelaw A, Gunn AJ. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005 Feb 19– 25;365(9460):663–70.
- *Goel* N, Mohinuddin SM, Ratnavel N, Kempley S, Sinha A. Comparison of Passive and Servo-Controlled Active Cooling for Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy during Neonatal Transfers. *Am J Perinatol*. 2017 Jan;34(1):19–25.
- *Goswami* IR, Whyte H, Wintermark P, Mohammad K, Shivananda S, Louis D, Yoon EW, Shah PS; Canadi-an Neonatal Network Investigators. Characteristics and short-term outcomes of neonates with mild hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *J Perinatol*. 2020 Feb;40(2):275–283.
- *GRADE Handbook*. Eds: Holger Schünemann, Jan Brožek, Gordon Guyatt, Andrew Oxman, 2013. <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.slfsemn2yjpm>.
- *Guillet* R, Edwards AD, Thoresen M, et al .CoolCap Trial Group. Seven to eight year Follow-up pf the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Ped Res* 2012;71:2015–9 II B.
- *Gulczynska* E, Gadzinowski J, Nowiczewski M, et al. Feasibility and safety of combining therapeutic hy-pothermia with magnesium sulfate administration, in the management of neonates with hypoxic is-chemic encephalopathy – randomized control trial. *Neonat Pediatr Med* 2018; 4: 165
- *Gunn* A.J. Thoresen M; Neonatal encephalopathy and hypoxic–ischemic encephalopathy; Handbook of Clinical Neurology, Vol. 162 (3rd series) Neonatal Neurology 2019
- *Guyatt* GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on ra-

5.0 Bibliografia

ting quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924-6

- *Hagan* JL. Meta-analysis comparing temperature on arrival at the referral hospital of newborns with hypoxic ischemic encephalopathy cooled with a servo-controlled device versus no device during transport. *J Neonatal Perinatal Med*. 2021;14(1):29-41.
- *Hagmann* CF, Robertson NJ, Azzopardi D. Artifacts on electroencephalograms may influence the amplitude-integrated EEG classification: a qualitative analysis in neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2006 Dec;118(6):2552-4.
- *Hall* S, Phillips R, Hynan M. Transforming NICU Care to Provide Comprehensive Family Support. *New-born & Infant Nursing Reviews*. 2016;16:69-73;
- *Hallberg* B, Olson L, Bartocci M, Edqvist I, Blennow M. Passive induction of hypothermia during transport of asphyxiated infants: a risk of excessive cooling. *Acta Paediatr*. 2009 Jun; 98(6):9426.
- *Heringhaus* A, Blom MD, Wigert H. Becoming a parent to a child with birth asphyxia-From a traumatic delivery to living with the experience at home. *Int J Qual Stud Health Well-being*. 2013 Apr 30;8:1-13.
- *Herrera* TI, Edwards L, Malcolm WF, Smith PB, Fisher KA, Pizoli C, Gustafson KE, Goldstein RF, Cotten CM, Goldberg RN, Bidegain M. Outcomes of preterm infants treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2018 Oct;125:1-7.
- *Hortensius* LM, van Elburg RM, Nijboer CH, Benders M, de Theije CGM. Postnatal nutrition to improve brain development in the preterm infant: a systematic review from bench to bedside. *Front Physiol* 2019;10:961.
- *Ibekwe* R, Jeaven L, Wilmschurst JM. The role of melatonin to attain electroencephalograms in children in a sub-Saharan African setting. *Seizure*. 2017; 51:87-9410
- *Inder* TE, Hunt RW, Morley CJ, Coleman L, Stewart M, Doyle LW, Jacobs SE. Randomized trial of systemic hypothermia selectively protects the cortex on MRI in term hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2004 Dec;145(6):835-7.
- *Isweisi* E, Moore CM, Hurley T, Sola-Visner M, McCallion N, Ainle FN, Zareen Z, Sweetman DU, Curley AE, Molloy EJ; Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Haematological issues in neonates with neonatal encephalopathy treated with hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2021 Aug;26(4):101270.
- *Jacobs* S, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;2013(1):CD003311.

5.0 Bibliografia

- *Jacobs* SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ, Wright IM, Kirpalani HM, Darlow BA, Doyle LW; Infant Cooling Evaluation Collaboration. Whole body hypothermia for term and near term newborns with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011 Aug;165(8):692-700.
- *Jerez-Calero* A, Salvatierra-Cuenca MT, Benitez-Feliponi Á, Fernández-Marín CE, Narbona-López E, Uberos-Fernández J, Muñoz-Hoyos A. Hypothermia Plus Melatonin in Asphyctic Newborns: A Randomized-Controlled Pilot Study. *Pediatric Critical Care Medicine* 2020 Jul;21(7):647-655).
- *Joy R*, Pournami F, Bethou A, Bhat VB, Bobby Z. Effect of therapeutic hypothermia on oxidative stress and outcome in term neonates with perinatal asphyxia: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr.* 2013 Feb;59(1):17-22.
- *Kariholu* U, Montaldo P, Markati T, Lally PJ, Pryce R, Teiserskas J, Liow N, Oliveira V, Soe A, Shankaran S, Thayil S. Therapeutic hypothermia for mild neonatal encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020 Mar;105(2):225-228.
- *Katsaras* GN, Sokou R, Tsantes AG, Piovani D, Bonovas S, Konstantinidi A, Ioakeimidis G, Parastatidou S, Gialamprinou D, Makrogianni A, Mitsiakos G, Tsantes AE. The use of thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) in neonates: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2021 Dec;180(12):3455-3470.
- *Kendall* AB, Scott PA, Karlsen KA. The S.T.A.B.L.E.® Program: the evidence behind the 2012 update. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2012 Apr-Jun;26(2):147-57..
- *Kendall* GS, Kapetanakis A, Ratnavel N, Azzopardi D, Robertson NJ; Cooling on Retrieval Study Group. Passive cooling for Initiation of therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010 Nov;95(6):F40812.
- *Kendall* GS, Mathieson S, Meek J, Rennie JM. Recooling for rebound seizures after rewarming in neonatal encephalopathy. *Pediatrics.* 2012 Aug;130(2):e451-5.
- *Kimura* A, Sakurada S, Ohkuni H, Todome Y, Kurata K. Moderate hypothermia delays proinflammatory cytokine production of human peripheral blood mononuclear cells. *Crit Care Med.* 2002;30(7):1499-1502.
- *Klinger* G, Beyene J, Shah P, Perlman M. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005 Jan;90(1):F49-52
- *Kluckow* M. Functional echocardiography in assessment of the cardiovascular system in asphyxiated neonates. *J Pediatr.* 2011 Feb;158(2 Suppl):e13-8.

5.0 Bibliografia

- *Kumar J, Prasad Anne R, Meena J, Sundaram V, Dutta S, Kumar P.* To feed or not to feed during therapeutic hypothermia in asphyxiated neonates: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pediatrics*, April 2023.
- *Kuratani J, Pearl PL, Sullivan L, Riel-Romero RM, Cheek J, Stecker M, San-Juan D, Selioutski O, Sinha SR, Drislane FW, Tsuchida TN.* American Clinical Neurophysiology Society Guideline 5: Minimum Technical Standards for Pediatric Electroencephalography. *J Clin Neurophysiol*. 2016 Aug;33(4):320-3.
- *Laffey JG, Kavanagh BP.* Medical progress—hypocapnia. *New Engl J Med*. 2002;347:43–53.
- *Lago P; Garetti E; Pirelli A; Merazzi D; Savant Levet P; Bellieni CV; Pieragostini L; Ancora G.* Linee guida per la Prevenzione ed il Trattamento del Dolore nel Neonato, d Società Italiana Neonatologia; Edito-re: Biomedica, 2017.
- *Lago P, Spada C, Lugli L, Garetti E, Pirelli A, Savant Levet P, Ancora G, Merazzi D; Pain Study Group of Italian Society of Neonatology.* Pain management during therapeutic hypothermia in newborn infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatr*. 2020 Mar;109(3):628-629.
- *Lakshminrusimha S, Shankaran S, Laptook A, McDonald S, Keszler M, Van Meurs K, et al.* Pulmonary Hypertension Associated with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy-Antecedent Characteristics and Comorbidities. *The Journal of pediatrics*. 2018;196:45–51 e3.
- *Lally PJ, Montaldo P, Oliveira V, Soe A, Swamy R, Bassett P, Mendoza J, Atreja G, Kariholu U, Pattnayak S, Sashikumar P, Harizaj H, Mitchell M, Ganesh V, Harigopal S, Dixon J, English P, Clarke P, Muthukumar P, Satodia P, Wayte S, Abernethy LJ, Yajamanyam K, Bainbridge A, Price D, Huertas A, Sharp DJ, Kalra V, Chawla S, Shankaran S, Thayyil S; MARBLE consortium.* Magnetic resonance spectroscopy assessment of brain injury after moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: a prospective multicentre cohort study. *Lancet Neurol*. 2019 Jan;18(1):35-45.
- *Lamblin MD, Walls Esquivel E, André M.* The electroencephalogram of the full-term newborn: review of normal features and hypoxic-ischemic encephalopathy patterns. *Neurophysiol Clin*. 2013 Dec;43(5-6):267-87.
- *Landry MA, Doyle LW, Lee K, Jacobs SE.* Axillary temperature measurement during hypothermia treatment for neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012 May 3.
- *Lantos L, Berenyi A, Morley C, Somogyvari Z, Belteki G.* Volume guarantee ventilation in neonates treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy during inter-hospital transport. *J Perinatol*. 2021 Mar;41(3):528-534.
- *Lapointe A, Barrington KJ.* Pulmonary hypertension and the asphyxiated newborn. *J Pediatr*. 2011 Feb;158(2 Suppl):e19-24.

5.0 Bibliografia

- *Laptook A*, Tyson J, Shankaran S, McDonald S, Ehrenkranz R, Fanaroff A, Donovan E, Goldberg R, O'Shea TM, Higgins RD, Poole WK; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Elevated temperature after hypoxic ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. *Pediatrics*. 2008 Sep;122(3):491-9.
- *Laptook AR*, Shankaran S, Tyson JE, Munoz B, Bell EF, Goldberg RN, Parikh NA, Ambalavanan N, Pedroza C, Pappas A, Das A, Chaudhary AS, Ehrenkranz RA, Hensman AM, Van Meurs KP, Chalak LF, Khan AM, Hamrick SEG, Sokol GM, Walsh MC, Poindexter BB, Faix RG, Watterberg KL, Frantz ID 3rd, Guillet R, Devaskar U, Truog WE, Chock VY, Wyckoff MH, McGowan EC, Carlton DP, Harmon HM, Brumbaugh JE, Cotten CM, Sánchez PJ, Hibbs AM, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Effect of Therapeutic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age on Death or Disability Among Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Oct 24;318(16):1550-1560.
- *Lee YK*, Penn A, Patel M, Pandit R, Song D, Ha BY. Hypothermia-treated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: Optimal timing of quantitative ADC measurement to predict disease severity. *Neuroradiol J*. 2017 Feb;30(1):28-35. doi: 10.1177/1971400916678229. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27881816; PMCID: PMC5564338.
- *Lee-Kelland R*, Jary S, Tonks J, Cowan F, Thorensen M, Chakkarapani E. School age outcomes of children without cerebral palsy cooled for neonatal HEI in 2008-2010. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020;105:F8-F13 IV D
- *Leon RL*, Krause KE, Sides RS, Koch MB, Trautman MS, Mietzsch U. Therapeutic Hypothermia in Transport Permits Earlier Treatment Regardless of Transfer Distance. *Am J Perinatol*. 2020 Oct 14.
- *Li T*, Xu F, Cheng X, Guo X, Ji L, Zhang Z, Wang X, Blomgren K, Simbruner G, Zhu C. Systemic hypothermia induced within 10 hours after birth improved neurological outcome in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Hosp Pract (1995)*. 2009 Dec;37(1):147-52.
- *Lida Y*, Nishi S, Asada A. Effect of mild therapeutic hypothermia on phenytoin pharmacokinetics. *The Drug Monit*. 2001;23:192-7.
- *Lin ZL*, Yu HM, Lin J, Chen SQ, Liang ZQ, Zhang ZY. Mild hypothermia via selective head cooling as neuroprotective therapy in term neonates with perinatal asphyxia: an experience from a single neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2006 Mar;26(3):180-4.
- *Lingappan K*, Kaiser JR, Srinivasan C, Gunn AJ. Relationship between PCO2 and unfavorable outcome in infants with moderate- to-severe hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Res*. 2016;80:204-8.

5.0 Bibliografia

- *Lista* G, Castoldi F, Caviglioli F, Bianchi S, Fontana P, La Verde A. "Ventilatory management of asphyxiated infant during hypothermia". J Matern Fetal Neonatal Med. 2011Oct;24 Suppl 1:678.
- *Liu* J, Li J, Gu M. The correlation between myocardial function and cerebral hemodynamics in term infants with hypoxic ischemic encephalopathy. J Trop Pediatr. 2007 Feb;53(1):44 8. Epub 2006 Oct 17.
- *Liu* X, Borooah M, Stone J, Chakkarapani E, Thoresen M. Serum gentamicin concentrations in encephalopathic infants are not affected by therapeutic hypothermia. Pediatrics. 2009 Jul;124(1):310 5.
- *Lynn* A, Beeby P. Cord and placenta arterial gas analysis: the accuracy of delayed sampling. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007 Jul;92(4):F281 5.
- *Lopez Laporte* MA, Wang H, Sanon PN, Barbosa Vargas S, Maluorni J, Rampakakis E, et al. Association between hypocapnia and ventilation during the first days of life and brain injury in asphyxiated newborns treated with hypothermia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019;32:1312–20.
- *Low* JA. Determining the contribution of asphyxia to brain damage in the neonate. J Obstet Gynaecol Res. 2004 Aug;30(4):276 86.
- *Lugli* L, Guidotti I, Pugliese M, Roversi MF, Bedetti L, Della Casa Muttini E, Cavalleri F, Todeschini A, Genovese M, Ori L, Amato M, Miselli F, Lucaccioni L, Bertoni N, Candia F, Maura T, Iughetti L, Ferrari F, Berardi A. Polygraphic EEG Can Identify Asphyxiated Infants for Therapeutic Hypothermia and Predict Neurodevelopmental Outcomes. Children (Basel). 2022 Aug 9;9(8):1194.
- *MacLennan* A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. BMJ. 1999 Oct 16;319(7216):1054-9.
- *Maiwald* CA, Annink KV, Rüdiger M, Benders MJNL, van Bel F, Allegaert K, Naulaers G, Bassler D, Klebermaß-Schrehof K, Vento M, Guimarães H, Stiris T, Cattarossi L, Metsäranta M, Vanhatalo S, Mazela J, Metsvaht T, Jacobs Y, Franz AR; ALBINO Study Group. Effect of allopurinol in addition to hypothermia treatment in neonates for hypoxic-ischemic brain injury on neurocognitive outcome (ALBINO): study protocol of a blinded randomized placebo-controlled parallel group multicenter trial for superiority (phase III). BMC Pediatr. 2019 Jun 27;19(1):210.
- *Malin* GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010 May 13;340:c1471.
- *Marics* G, Csekő A, Vásárhelyi B, Zakariás D, Schuster G, Szabó M. Prevalence

5.0 Bibliografia

and etiology of false normal aEEG recordings in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *BMC Pediatr.* 2013 Nov 22;13:194.

- *Markus M* et al. Fluid Supply and Feeding Practices in Cooled Asphyxiated Newborns. *Children* 2021;8,899.
- *Mathew JL, Kaur N, Dsouza JM.* Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2022 Apr 9;12:04030.
- *McNamara PJ, Giesinger RE, Lakshminrusimha S.* Dopamine and Neonatal Pulmonary Hypertension-Pressing Need for a Better Pressor? *J Pediatr.* 2022 Jul;246:242-250.
- *Mitra S, Kendall GS, Bainbridge A, Sokolska M, Dinan M, Uria-Avellanal C, Price D, Mckinnon K, Gunny R, Huertas-Ceballos A, Golay X, Robertson NJ.* Proton magnetic resonance spectroscopy lactate/N-acetylaspartate within 2 weeks of birth accurately predicts 2-year motor, cognitive and language outcomes in neonatal encephalopathy after therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019 Jul;104(4):F424-F432.
- *Mok TYD* et al. A retrospective study on the incidence of acute kidney injury in asphyxiated newborns treated with TH. 2020;10:15682.
- *Monnelly V, Becher J.* Sudden unexpected postnatal collapse. *Early Hum Dev.* 2018;126:28–31.
- *Montaldo P, Caredda E, Pugliese U, Zanfardino A, Delehay C, Insera E, Capozzi L, Chello G, Capristo C, Miraglia Del Giudice E, Iafusco D.* Continuous glucose monitoring profile during therapeutic hypothermia in encephalopathic infants with unfavorable outcome. *Pediatr Res.* 2020 Aug;88(2):218-224.
- *Murray DM, Boylan GB, Ryan CA, Connolly S.* Early EEG findings in hypoxic-ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years. *Pediatrics.* 2009 Sep;124(3):e459-67.
- *Murray DM, O'Connor CM, Ryan CA, Korotchikova I, Boylan GB.* Early EEG Grade and Outcome at 5 Years After Mild Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics.* 2016 Oct;138(4):e20160659.
- *Natarajan G, Shankaran S, Laptook AR, McDonald SA, Pappas A, Hintz SR, Das A; NICHD Neonatal Research Network (NRN) Whole Body Hypothermia Subcommittee.* Association between sedation-analgesia and neurodevelopment outcomes in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Perinatol.* 2018 Aug;38(8):1060-1067.
- *Novak I, Morgan C, Adde I, et al.* Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy. *Advances in Diagnosis and Treatment . JAMA Pediatr* 2017; 171:897-907. IA

5.0 Bibliografia

- *O'Dea* M, Sweetman D, Bonifacio SL, El-Dib M, Austin T, Molloy EJ. Management of Multi Organ Dysfunction in Neonatal Encephalopathy. *Front Pediatr*. 2020 May 15;8:239.
- *O'Mara* K, Weiss MD. Dexmedetomidine for sedation of neonates with HIE undergoing therapeutic hypothermia: a single-center experience. *AJP Rep* 2018;8: e168–73.
- *Ojha* S, Dorling J, Battersby C, Longford N, Gale C. Optimising nutrition during therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019 May;104(3):F230–F231.
- *Okumuş* N, Beken S, Aydın B, Erol S, Dursun A, Fettah N, Dilli D, Zenciroğlu A. Effect of therapeutic hypothermia on C-reactive protein levels in patients with perinatal asphyxia. *Am J Perinatol*. 2015 Jun;32(7):667–74.
- *Olofsson* P. Umbilical cord pH, blood gases, and lactate at birth: normal values, interpretation, and clinical utility. *Am J Obstet Gynecol*. 2023 May;228(5S):S1222–S1240.
- *Ottolini* KM et al. Positive fluid balance is associated with death and severity of brain injury in neonates with hypoxic–ischemic encephalopathy. *J Perinatol* 2021;41:1331–1338.
- *Pappas* A, Shankaran S, Laptook AR, Langer JC, Bara R, Ehrenkranz RA, Goldberg RN, Das A, Higgins RD, Tyson JE, Walsh MC; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Hypocarbica and adverse outcome in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2011 May;158(5):752758.e1.
- *Parmentier* CEJ, de Vries LS, Toet MC, van Haastert IC, Koopman C, Weeke LC, Groenendaal F. Increased Use of Therapeutic Hypothermia in Infants with Milder Neonatal Encephalopathy due to Presumed Perinatal Asphyxia. *Neonatology*. 2020;117(4):488–494.
- *Parmentier* CEJ, de Vries LS, van der Aa NE, Eijssermans RMJC, Harteman JC, Lequin MH, Swanenburg de Veye HFN, Koopman C, Groenendaal F. Hypoglycemia in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy is associated with additional brain injury and worse neurodevelopmental outcome. *J Pediatr*. 2022 Feb 1:S0022-3476(22)00082-8.
- *Parmentier* CEJ, de Vries LS, Groenendaal F. Magnetic Resonance Imaging in (Near-)Term Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Mar 6;12(3):645.
- *Pejovic* N, Herlenius E. Unexpected collapse of healthy newborn infants: risk factors, supervision and hypothermia treatment. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2013;102:680–8
- *Pejovic* N, Herlenius E. Unexpected collapse of healthy newborn infants: risk factors, supervision and hypothermia treatment. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2013;102:680–8

5.0 Bibliografia

- *Perlman JM*, Hyperthermia in the delivery: potential impact on neonatal mortality and morbidity. *Clinic Perinatol* 2006;33:55-63.
- *Perlman JM*. Summary proceedings from the neurology group on hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2006 Mar;117(3 Pt 2):S28-33.
- *Perretta L*, Reed R, Ross G, Perlman J. Is there a role for therapeutic hypothermia administration in term infants with mild neonatal encephalopathy? *J Perinatol*. 2020 Mar;40(3):522-529.
- *Pinchefskey EF* et al. Nutrition and management of glycemia in neonates with neonatal encephalopathy treated with hypothermia. *Sem Fet Neonatal Med* 2021.
- *Pirot AL*, Fritz KI, Ashraf QM, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Effects of severe hypocapnia on expression of Bax and Bcl-2 proteins, DNA fragmentation, and membrane peroxidation products in cerebral cortical mitochondria of newborn piglets. *Neonatology*. 2007;91:20-7.
- *Polderman K*. Induced Hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet* 2008; 371:1955-69.
- *Prempunpong C*, Efanov I, Sant'Anna G. Serum calcium concentrations and incidence of hypocalcemia in infants with moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy: effect of therapeutic hypothermia. *Early Hum Dev* 2015;91: 535-40.
- *Prempunpong C*, Efanov I, Sant'Anna G. The effect of the implementation of therapeutic hypothermia on fluid balance and incidence of hyponatremia in neonates with moderate or severe hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatr* 2013;102:e507-13.
- *Rakesh K*, Vishnu Bhat B, Adhisivam B, Ajith P. Effect of therapeutic hypothermia on myocardial dysfunction in term neonates with perinatal asphyxia - a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Sep;31(18):2418-2423.
- *Ramenghi LA* et al. Risonanza magnetica cerebrale nel neonato. *PLADA s.r.l - Bio Dieterba* 2003
- *Rao R*, Lee KS, Zaniletti I, Yanowitz TD, DiGeronimo R, Dizon MLV, Hamrick SE, Natarajan G, Peeples ES, Murthy K, Mathur AM, Massaro A. Antimicrobial therapy utilization in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE): a report from the Children's Hospital Neonatal Database (CHND). *J Perinatol*. 2020 Jan;40(1):70-78.
- *Rao R*, Trivedi S, Vesoulis Z, Liao SM, Smyser CD, Mathur AM. Safety and Short-Term Outcomes of Therapeutic Hypothermia in Preterm Neonates 34-35 Weeks Gestational Age with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr*. 2017 Apr;183:37-42.

5.0 Bibliografia

- *Reiss J, Sinha M, Gold J, Bykowski J, Lawrence SM.* Outcomes of Infants with Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy Who Did Not Receive Therapeutic Hypothermia. *Biomed Hub.* 2019 Oct 10;4(3):1-9.
- *Robertson C, Finer N.* Term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: outcome at 3.5 years. *Dev Med Child Neurol.* 1985;473-484.
- *Robertson CM, Finer NN, Grace MG.* School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. *J Pediatr.* 1989;114:753-760.
- *Róka A, Melinda KT, Vászrhelyi B, Machay T, Azzopardi D, Szabó M.* Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and prolonged hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2008 Apr;121(4):e844-9.
- *Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, Brocklehurst P, Halliday H, Levene M, Strohm B, Thoresen M, Whitelaw A, Azzopardi D.* Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010 Jan;9(1):39-45.
- *Sabir H, Jary S, Tooley J, Liu X, Thoresen M.* Increased Inspired Oxygen in the First Hours of Life is Associated with Adverse Outcome in Newborns Treated for Perinatal Asphyxia with Therapeutic Hypothermia. *J Pediatr.* 2012 Sep;161(3):40916.
- *Sarnat HB, Sarnat MS.* Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976 Oct;33(10):696-705.
- *Schreglmann M, Ground A, Brigitte Vollme, Mark J. Johnson.* Systematic review: long-term cognitive and behavioural outcomes of neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in children without cerebral palsy. *Acta Paediatrica* 2020;109:20-30. IA
- *Schulzke SM, Rao S, Patole SK.* A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy - are we there yet? *BMC Pediatr.* 2007 Sep 5;7:30.
- *Segar JL, Chock VY, Harer MW, Selewski DT, Askenazi DJ;* Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Fluid management, electrolytes imbalance and renal management in neonates with neonatal encephalopathy treated with hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2021 Aug;26(4):101261.
- *Sehgal A, Wong F, Mehta S.* Reduced cardiac output and its correlation with coronary blood flow and troponin in asphyxiated infants treated with therapeutic hypothermia. *Eur J Pediatr.* 2012 Jun 6.

5.0 Bibliografia

- *Seitz* M, Köster C, Dzietko M, Sabir H, Serdar M, Felderhoff-Müser U, Bendix I, Herz J. Hypothermia modulates myeloid cell polarization in neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *J Neuroinflammation*. 2021 Nov 13;18(1):266.
- *Selewski* DT, Jordan BK, Askenazi DJ, Dechert RE, Sarkar S. Acute kidney injury in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia. *J Pediatr*. 2013;162(4):725-9.e1.
- *Shah* PS, Perlman M. Time courses of intrapartum asphyxia: neonatal characteristics and outcomes. *Am J Perinatol*. 2009 Jan;26(1):39-44.
- *Shah* PS. Hypothermia: a systematic review and meta analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010 Oct;15(5):238-46.
- *Shalak* LF, Laptook AR, Velaphi SC, Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics*. 2003 Feb;111(2):351-7.
- *Shang* Y, Mu L, Guo X, Li Y, Wang L, Yang W, et al. Clinical significance of interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and high-sensitivity C-reactive protein in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Exp. Ther. Med.* (2014) 8:1259-62
- *Shankaran* S et al NICHD. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:2085-92 II B.
- *Shankaran* S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, Fanaroff AA, Poole WK, Wright LL, Higgins RD, Finer NN, Carlo WA, Duara S, Oh W, Cotten CM, Stevenson DK, Stoll BJ, Lemons JA, Guillet R, Jobe AH; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole body hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005 Oct 13;353(15):1574-84.
- *Shankaran* S, Laptook AR, Pappas A, McDonald SA, Das A, Tyson JE, et al. Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *Jama*. 2014;312(24):2629-39.
- *Shankaran* S. Prevention, diagnosis, and treatment of cerebral palsy in near term and term infants. *Clin Obstet Gynecol*. 2008 Dec;51(4):829-39. Review.
- *Shany* E, Benzaquen O, Friger M, Richardson J, Golan A. Influence of antiepileptic drugs on amplitude integrated electroencephalography. *Pediatr Neurol*. 2008 Dec;39(6):387-91.
- *Shastri* AT, Samarasekera S, Muniraman H, Clarke P. Cardiac troponin I concentrations in neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatr*. 2012 Jan;101(1):26-9.

5.0 Bibliografia

- *Shellhaas* RA, Dillon CH, Barks JDE, Mehta V. Effect of therapeutic hypothermia on neonatal Phenobarbital pharmacokinetics. *Ann Neurol*. 2009;66:S125.
- *Shoemaker* MT, Rotemberg JS. Levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *J Child Neurol*. 2007;22:95-8.
- *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*. 2010 Oct;126(4):e771-8.
- *Smit* E, Liu X, Jary S, Cowan F, Thoresen M. Cooling neonates who do not fulfill the standard cooling criteria - short- and long-term outcomes. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2015;104:138-45.
- *Soar*, J, et al. 2019 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations: summary from the Basic Life Support; Advanced Life Support; Pediatric Life Support; Neonatal Life Support; Education, Implementation, and Teams; and First Aid Task Forces. *Circulation*. 2019;140:e826-e880.
- *Stafford* TD, Hagan JL, Sitler CG, Fernandes CJ, Kaiser JR. Therapeutic Hypothermia During Neonatal Transport: Active Cooling Helps Reach the Target. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2017 Jun;7(2):88-94.
- *Strohm* B, Hobson A, Brocklehurst P, Edwards AD, Azzopardi D; UK TOBY Cooling Register. Subcutaneous fat necrosis after moderate therapeutic hypothermia in neonates. *Pediatrics*. 2011 Aug;128(2):e450-2.
- *Sun* J, Li J, Cheng G, Sha B, Zhou W. Effects of hypothermia on NSE and S-100 protein levels in CSF in neonates following hypoxic/ischaemic brain damage. *Acta Paediatr*. 2012 Aug;101(8):e316-20.
- *Szakmar* E, Jermendy A, El-Dib M. Respiratory management during therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Perinatol*. 2019 Jun;39(6):763-773.
- *Tam* EWY, Kamino D, Shatil AS, Chau V, Moore AM, Brant R, Widjaja E. Hyperglycemia associated with acute brain injury in neonatal encephalopathy. *Neuroimage Clin*. 2021;32:102835.
- *Tanigasalam* V, Bhat V, Adhisivam B, Sridhar MG. Does therapeutic hypothermia reduce acute kidney injury among term neonates with perinatal asphyxia?--a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(15):2545-8.
- *Tanigasalam* V, Plakkal N, Vishnu Bhat B, Chinnakali P. Does fluid restriction improve outcomes in infants with hypoxic ischemic encephalopathy? A pilot randomized controlled trial. *J Perinatol*. 2018;38:1512-7.

5.0 Bibliografia

- *Tann* CJ, Martinello KA, Sadoo S, Lawn JE, Seale AC, Vega-Poblete M, et al. Neonatal encephalopathy with group B streptococcal disease worldwide: systematic review, investigator group datasets, and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* (2017) 65(Suppl. 2):S173–89. doi: 10.1093/cid/cix662.
- *Task Force SUPC* della Società Italiana di Neonatologia. Indicazioni sulla prevenzione e gestione del Sudden Unexpected Postnatal Collapse. 2022.
- *Thayyil* S, Pant S, Montaldo P, Shukla D, Oliveira V, Ivain P, et al. Hypothermia for moderate or severe neonatal encephalopathy in low-income and middle-income countries (HELIX): a randomised controlled trial in India, Sri Lanka, and Bangladesh. *Lancet Glob Health.* 2021;9:e1273-85.
- *Thoresen* M, Hellström-Westas L, Liu X, de Vries LS. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics.* 2010 Jul;126(1):e131-9.
- *Thoresen* M, Stone J, Hoem NO, Brun C, Satas S, Tooley J. Hypothermia after perinatal asphyxia more than doubles the plasma half life of phenobarbitone. *Ped Res.* 2003;53 873.
- *Thoresen* M, Whitelaw A. Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2000; Jul;106(1Pt1):929.
- *Thyagarajan*, B.; Tillqvist, E.; Baral, V.; Hallberg, B.; Vollmer, B.; Blennow, M. Minimal enteral nutrition during neonatal hypothermia treatment for perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy is safe and feasible. *Acta Paediatr.* 2015, 104, 146–151.
- *Ting* JY, Manhas D, Innis SM, Albersheim S. Elevated triglycerides levels in two infants with hypoxic-ischemic encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia and receiving parenteral nutrition. *JPEN - J Parenter Enter Nutr* 2014;38(6):758–60.
- *Tocco* NM, Hodge AE, Jones AA, Wispe JR, Valentine CJ. Neonatal therapeutic hypothermia-associated hypomagnesemia during parenteral nutrition therapy. *Nutr Clin Pract* 2014;29(2):246–8.
- *Torre Monmany* N, Behrsin J, Leslie A. Servo-controlled cooling during neonatal transport for babies with hypoxic-ischaemic encephalopathy is practical and beneficial: Experience from a large UK neonatal transport service. *J Paediatr Child Health.* 2019 May;55(5):518-522. umbilical cord blood gas and acid base analysis. *Obstet Gynecol.* 2006;108:1319-22.
- *Tortora* D, Severino M, Rossi A. Arterial spin labeling perfusion in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020 Oct;25(5):101130.

5.0 Bibliografia

- *Triulzi F* Pediatric Neuroradiology brain – Chapter 6. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2005.
- *Ur Rahman S*, Canpolat FE, Oncel MY, et al. Multicenter randomized controlled trial of therapeutic hypothermia plus magnesium sulfate versus therapeutic hypothermia plus placebo in the management of term and near-term infants with hypoxic ischemic encephalopathy (the Mag Cool study): a pilot study. *J Clin Neonatol* 2015; 4: 158–63
- *van Leuven K*, Groenendaal F, Toet MC, Schobben AF, Bos SA, de Vries LS, Rademaker CM. Midazolam and amplitude-integrated EEG in asphyxiated full-term neonates. *Acta Paediatr.* 2004 Sep;93(9):1221-7.
- *van Wincoop M*, de Bijl-Marcus K, Lilien M, van den Hoogen A, Groenendaal F. Effect of therapeutic hypothermia on renal and myocardial function in asphyxiated (near) term neonates: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 Feb 25;16(2):e0247403.
- *Vento M*, Escrig R, Saenz P, Izquierdo I, Sastre J, Vina J. Does oxygen concentration used for resuscitation influence outcome of asphyxiated newly born infants treated with hypothermia? *Pediatrics.* 2006; Jun;117(6):23268;
- *Vesoulis ZA*, Liao SM, Rao R, Trivedi SB, Cahill AG, Mathur AM. Re-examining the arterial cord blood gas pH screening criteria in neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018 Jul;103(4):F377-F382.
- *Walsh BH*, Neil J, Morey J, Yang E, Silvera MV, Inder TE, Ortinau C. The Frequency and Severity of Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Infants with Mild Neonatal Encephalopathy. *J Pediatr.* 2017 Aug;187:26-33.e1.
- *Weeke LC*, Vilan A, Toet MC, van Haastert IC, de Vries LS, Groenendaal F. A Comparison of the Thompson Encephalopathy Score and Amplitude-Integrated Electroencephalography in Infants with Perinatal Asphyxia and Therapeutic Hypothermia. *Neonatology.* 2017;112(1):24-29.
- *Westgate J*, Garibaldi JM, Greene KR. Umbilical cord blood gas analysis at delivery: a time for quality data *Br J Obstet Gynaecol.* 1994 Dec;101(12):1054
- *White CR*, Doherty DA, Kohan R, Newnham JP, Pennell CE. Evaluation of selection criteria for validating paired umbilical cord blood gas samples: an observational study. *BJOG.* 2012 Jun;119(7):857-65.
- *Wisnowski JL*, Wintermark P, Bonifacio SL, Smyser CD, Barkovich AJ, Edwards AD, de Vries LS, Inder TE, Chau V; Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Neuroimaging in the term newborn with neonatal encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2021 Oct;26(5):101304.
- *Wu YW*, Mathur AM, Chang T, McKinstry RC, Mulkey SB, Mayock DE, Van Meurs

5.0 Bibliografia

- KP, Rogers EE, Gonzalez FF, Comstock BA, Juul SE, Msall ME, Bonifacio SL, Glass HC, Massaro AN, Dong L, Tan KW, Heagerty PJ, Ballard RA. High-Dose Erythropoietin and Hypothermia for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Phase II Trial. *Pediatrics*. 2016 Jun;137(6):e20160191.
- *Wu* YW, Comstock BA, Gonzalez FF, Mayock DE, Goodman AM, Maitre NL, Chang T, Van Meurs KP, Lampland AL, Bendel-Stenzel E, Mathur AM, Wu TW, Riley D, Mietzsch U, Chalak L, Flibotte J, Weitkamp JH, Ahmad KA, Yanowitz TD, Baserga M, Poindexter BB, Rogers EE, Lowe JR, Kuban KCK, O'Shea TM, Wisnowski JL, McKinstry RC, Bluml S, Bonifacio S, Benninger KL, Rao R, Smyser CD, Sokol GM, Merhar S, Schreiber MD, Glass HC, Heagerty PJ, Juul SE; HEAL Consortium. Trial of Erythropoietin for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Newborns. *N Engl J Med*. 2022 Jul 14;387(2):148-159.
 - *Wyatt* JS, Gluckman PD, Liu PY, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, Polin RA, Robertson CM, Thoresen M, Whitelaw A, Gunn AJ; CoolCap Study Group. Determinants of outcomes after head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2007 May;119(5):91221.
 - *Wyckoff* MH, et al. 2021 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations: Summary From the Basic Life Support; Advanced Life Support; Neonatal Life Support; Education, Implementation, and Teams; First Aid Task Forces; and the COVID-19 Working Group. *Resuscitation*. 2021 Dec;169:229-311.
 - *Wyckoff* MH, et al.; Neonatal Life Support Collaborators. Neonatal Life Support 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Resuscitation*. 2020 Nov;156:A156-A187.
 - *Xiong* M, Yang Y, Chen G-Q, Zhou W-H. Post-ischemic hypothermia for 24h in P7 rats rescues hippocampal neuron: association with decreased astrocyte activation and inflammatory cytokine expression. *Brain Res Bull*. 2009;79(6):351-357.
 - *Yeh* P, Emary K, Impey L. The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: analysis of 51,519 consecutive validated samples. *BJOG*. 2012 Jun;119(7):824-31.
 - *Zanini* et al. Standard Organizzativi per l'Assistenza Perinatale. Edizioni iDea, Roma 2021.
 - *Zhou* WH, Cheng GQ, Shao XM, Liu XZ, Shan RB, Zhuang DY, Zhou CL, Du LZ, Cao Y, Yang Q, Wang hypoxic ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr*. 2010 Sep;157(3):367 72, 372.e1 3.

Finito di stampare nel mese di Novembre 2023
presso "Arti Grafiche Editoriali" srl – Roma

