



Università
degli Studi
della Campania
Luigi Vanvitelli

Scuola di Medicina e
Chirurgia

Dipartimento della
Donna, del Bambino e
di Chirurgia Generale e
Specialistica

Corso di Laurea Triennale in
Infermieristica Pediatrica

Tesi di Laurea in Pediatria

**Gestione infermieristica del paziente
trattato con Ipotermia terapeutica**

Candidata
***Giuseppina
Langellotti***
Matr.A64/000241

Relatore
***Prof.
Gennaro De
Falco***

Correlatore
***Prof.
Sergio
Quintiliano
Nappo***

A.A. 2019/2020



Università
degli Studi
della Campania
Luigi Vanvitelli

Scuola di Medicina e
Chirurgia

Dipartimento della
Donna, del Bambino e
di Chirurgia Generale e
Specialistica

Corso di Laurea Triennale in
Infermieristica Pediatrica

Tesi di Laurea in Pediatria

**Gestione infermieristica del paziente
trattato con Ipotermia terapeutica**

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"
R.P.S. CHIRURGIA PEDIATRICA
Resp. *Prof. Alfonso Papparella*

Candidata
**Giuseppina
Langellotti**
Matr.A64/000241

Relatore
**Prof.
Gennaro De
Falco**

Correlatore
**Prof.
Sergio
Quintiliano
Nappo**

A.A. 2019/2020

A mio padre e a mio nonno,
ovunque voi siate mi avete
dato la forza di non mollare mai!

Indice

Introduzione	1
---------------------------	----------

CAPITOLO 1: Ipotermia terapeutica

1.1 Cenni storici	2
1.2 Encefalopatia ipossi-ischemica	4
1.3 Vantaggi e svantaggi	9

CAPITOLO 2: Studi clinici e sperimentali

2.1 Task force Italiana	12
2.2 Studi sull'efficacia dell'ipoterma	14
2.3 Tempi di inizio	14
2.4 Profondità e durata del trattamento	16
2.5 Velocità di riscaldamento	17
2.6 Ipotermia nei neonati con encefalopatia ipossico-ischemica lieve	18
2.7 Assistenza durante il travaglio e rianimazione	20

CAPITOLO 3: Protocollo ipotermico

3.1 Criteri di inclusione	23
3.2 Metodi di raffreddamento	24
3.3 Monitoraggio della temperatura	26
3.4 Procedura e fasi dell'ipoterma	28

CAPITOLO 4: Gestione infermieristica

4.1	Trasferimento del paziente in un centro HUB	31
4.2	Procedura infermieristica	34
4.3	Monitoraggio e follow-up	37
4.4	Complicanze dell'ipotermia	39
4.5	Terapie aggiuntive	44
	Conclusione	46
	Bibliografia	48

Introduzione

Molteplici sono le motivazioni che spingono un laureando a scegliere l'argomento per la propria tesi. In questo caso la ragione per cui si è affrontato questo tema va ricercata nel tirocinio pratico effettuato presso le unità operative della TIN dell'ospedale del Cardarelli e del Monaldi, dove sono entrata a contatto con una tecnica che fino ad ora mi era quasi completamente sconosciuta. In questo elaborato si cercherà di discutere dell'ipotermia terapeutica come nuova risorsa per ridurre i danni neurologici da insufficiente flusso sanguigno in seguito ad encefalopatia ipossico-ischemica nel neonato e danni neurologici da deprivazione circolatoria in seguito ad arresto cardiaco nel bambino. L'encefalopatia ipossico-ischemica (EII) è la principale causa che induce il neonato ad essere sottoposto ad un trattamento di ipotermia terapeutica; è un tipo di encefalopatia che interessa prevalentemente il neonato a termine e si stima un'incidenza media di 1,5 ogni mille nati vivi. Più della metà di questi neonati va incontro a morte o sopravvive con disabilità neurologiche. È però bene precisare che il trattamento ipotermico rallenta la progressione del danno neurologico contenendolo, ma non è tuttavia in grado di annullarlo. Quando il danno alla nascita è stato molto grave gli esiti sono purtroppo inevitabili. Nonostante numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia di questa tecnica, l'applicazione di protocolli per tale metodica non è stata ancora raggiunta in tutte le realtà ospedaliere, sia in Italia che nel resto dell'Europa. L'obiettivo di questa tesi è quello di divulgare i benefici dell'ipotermia terapeutica come tecnica innovativa.

1. Ipotermia terapeutica

L'ipotermia terapeutica, nota anche come ipotermia protettiva, è un trattamento medico che abbassa la temperatura corporea di un paziente al fine di ridurre il rischio di lesione ischemica al tessuto dopo un periodo di insufficiente flusso sanguigno. In quanto, raffreddando il capo o l'intero corpo del neonato, si limita l'attività delle cellule cerebrali destinate alla morte per mancanza di ossigeno, permettendo così una sorta di "risparmio energetico". Consumando meno, le cellule diventano più resistenti e non vanno in necrosi. Il meccanismo può essere fisiologico, ad esempio per quei mammiferi che presentano una fase di letargo invernale, patologico mettendo in crisi i meccanismi di termoregolazione dell'individuo o infine indotto, in quei casi in cui l'ipotermia viene utilizzata a scopo clinico per ridurre le normali reazioni biochimiche rallentando il metabolismo generale e permettendo tempi di intervento più dilatati in diverse pratiche mediche.

1.1 Cenni storici

L'interesse per l'ipotermia, come supporto terapeutico, risale a più di 5000 anni fa. Infatti come è scritto in un antico trattato sulla medicina e la chirurgia dell'epoca portato alla luce da Edwin Smith, la riduzione della temperatura corporea era, già allora, una tecnica di cura. Lo stesso padre della medicina, Ippocrate consigliava neve e imballaggi di ghiaccio per ridurre l'emorragia nei feriti. Il raffreddamento totale del corpo venne utilizzato per la cura del tetano 500 anni prima della nascita di Cristo. Alla fine del 1700, James Currie, medico scozzese, effettuò i primi 13 esperimenti sistematici sugli esseri umani per

determinare gli effetti dei vari metodi di raffreddamento sulla temperatura corporea, sulle pulsazioni e sulla respirazione. Currie usò con successo il raffreddamento tramite l'applicazione di acqua fredda (idroterapia) per il trattamento di diversi disturbi clinici. Nel 1803 i medici russi utilizzarono la neve, coprendo la persona per intero, nel tentativo di rianimarla. De Larroy, capo medico durante le campagne belliche di Napoleone, osservò che i soldati feriti portati vicino al fuoco morivano più rapidamente di quelli posti ad una maggiore distanza dalla fonte di calore. Il moderno interesse clinico verso il raffreddamento corporeo programmato, al fine di indagarne l'eventuale azione terapeutica, nacque fra il 1930 ed il 1940, anni in cui si moltiplicarono le osservazioni in merito al miglior outcome delle vittime di arresto cardiocircolatorio sottoposte, casualmente prima, e volutamente poi, ad un periodo di ipotermia, rispetto ai casi-controllo. Il primo studio scientifico riguardante l'utilizzo dell'ipotermia terapeutica in pazienti con traumi cranici gravi fu pubblicato nel 1945. In questi anni i pazienti furono trattati con ipotermia profonda, basandosi sull'erronea convinzione che l'importante riduzione della temperatura fosse il requisito necessario per l'efficacia del trattamento, inoltre la tecnologia di allora non consentiva un controllo ottimale della temperatura del paziente, esponendolo a complicanze anche mortali. Nel 1950 Bigelow presentò il primo studio sperimentale sul raffreddamento programmato in ambito cardiocirurgico che, nove anni dopo, integrò con l'analisi delle modalità e delle tempistiche di riscaldamento. Nello stesso anno Rosomoff, con uno studio caso-controllo su cani, mise in luce i vantaggi del trattamento con ipotermia moderata durante e dopo ischemia cerebrale focale. All'inizio degli anni ottanta si cominciò in

modo sistematico ad analizzare gli effetti dell'ipotermia terapeutica sugli animali. Le specie studiate furono quelle più simili all'uomo per caratteristiche neurologiche e metaboliche dell'encefalo e per affinità della risposta del parenchima cerebrale al "brain injury": topi, maiali, conigli e cani. Il cardine di questi trials fu la valutazione dell'evoluzione della penombra ischemica cerebrale dopo trauma indotto, in gruppi di animali caso-controllo, trattati in regime di ipotermia moderata o di normotermia. I risultati furono univoci nell'attestare la riduzione del danno cerebrale secondario e dell'infarcimento della penombra ischemica nei gruppi trattati con raffreddamento corporeo, decretando perciò l'efficacia del trattamento. Si attribuirono tali effetti alla riduzione del metabolismo cerebrale del 5-7% per la riduzione di ogni grado Celsius. Posti i cardini di efficacia scientifica dell'argomento, dagli anni novanta si moltiplicarono gli studi sull'uomo, sempre incentrati sul tema dell'ipotermia come metodologia di protezione tissutale a seguito di insulto prima ischemico e poi da ri-perfusione. I due studi considerati dalla comunità scientifica le pietre miliari che decretarono definitivamente l'efficacia clinica dell'ipotermia terapeutica furono pubblicati nel 2002 su "New England Journal of Medicine", uno ad opera di Bernard e l'altro dell'"Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group".

1.2 Encefalopatia ipossi-ischemica

L'encefalopatia ipossi-ischemica è la principale patologia nella quale l'approccio terapeutico più promettente sembra essere l'ipotermia terapeutica, praticata entro le prime ore dell'evento ipossico-ischemico. I principali effetti neuro-protettivi dell'ipotermia

consistono nella riduzione del deficit energetico intracellulare, nell'inibizione del rilascio del glutammato e dopamina, nella riduzione della produzione di radicali liberi e ossido nitrico tossico e nel modificare il destino di cellule programmata alla morte aiutando la loro sopravvivenza. Molti studi controllati e randomizzati hanno dimostrato che l'ipotermia terapeutica migliora la sopravvivenza senza disabilità in questi bambini e riduce significativamente il verificarsi della disabilità più grave, la paralisi cerebrale.

L'asfissia perinatale colpisce da 1 a 4 per mille nati a termine. Costituisce la principale causa di mortalità e nei sopravvissuti può determinare conseguenze neurologiche permanenti a cui si associano gradi di disabilità anche gravi. L'asfissia può coinvolgere diversi organi e apparati nel neonato, ma è soprattutto il coinvolgimento del sistema nervoso centrale con l'insorgenza di encefalopatia a condizionare la prognosi. L'encefalopatia ipossi-ischemica, infatti, rappresenta il più grande contributo alla disabilità complessiva a livello mondiale, la cui incidenza è 3-4 per 1000 nati vivi a termine ed è una delle cause più comunemente riconosciute di paralisi cerebrale infantile. Essa si manifesta con difficoltà ad iniziare a mantenere la respirazione, depressione del tono e dei riflessi, ridotto livello di coscienza e spesso convulsioni. Nonostante i progressi compiuti in campo ostetrico-neonatologico negli ultimi decenni, l'incidenza delle sequele neurologiche non ha subito sostanziali variazioni. L'encefalopatia ipossi-ischemica di grado moderato-severo è gravata da una mortalità compresa tra il 10 e il 60% e tra i sopravvissuti il 25% sviluppa sequele neurologiche. Fino a pochi anni fa era possibile assistere il piccolo con questa patologia esclusivamente con una

terapia di sostegno delle funzioni vitali e un trattamento sintomatico delle complicanze. Oggi il trattamento ipotermico consente di contenere efficacemente i danni neurologici.

L'asfissia è l'insieme degli eventi che si verificano in caso di alterato funzionamento dell'organo degli scambi gassosi e cioè della placenta (asfissia o sofferenza fetale) o del polmone (sofferenza neonatale). Il danno cerebrale asfittico può avvenire quindi prima, durante e dopo il parto, a causa di una ridotta disponibilità di ossigeno e di substrati energetici quali glucosio secondarie ad ipossia-ischemia. Le caratteristiche distintive dell'encefalo rispetto agli altri organi consistono nelle maggiori richieste energetiche e nel fine controllo del circolo ematico, tali da poter adeguatamente soddisfare le richieste metaboliche tissutali, volti a preservare l'integrità delle connessioni sinaptiche neuronali. Per autoregolazione del circolo cerebrale si intende il fenomeno per cui il flusso ematico è mantenuto costante a fronte di variazioni, entro certi limiti, della pressione arteriosa sistemica mediante modificazioni del calibro dei vasi e quindi della resistenza vascolare grazie a meccanismo "miogenico" e meccanismo metabolico. Ad una riduzione del contenuto arterioso di ossigeno corrisponde una risposta vasodilatatoria che si realizza in circa 30-60 secondi con un meccanismo riconducibile ad un aumento di fattori vasodilatatori quali H^+ e K^+ , adenosina, prostanoide e alla riduzione di sostanze vasocostrittrici, quali calcio ioni, indotti dall'ipossia con perdita dell'autoregolazione cerebrale. Nei neuroni, l'immediata conseguenza di un evento ipossico-ischemico è la deplezione intracellulare di ATP, a cui segue un deficit funzionale delle "pompe ioniche" necessarie all'omeostasi del potenziale di membrana ed

un'alterazione dei meccanismi cellulari che regolano la liberazione e la ricaptazione dei neurotrasmettitori a livello sinaptico. Elevate concentrazioni extracellulari di neurotrasmettitori eccito-tossici, specialmente del glutammato, innescano a loro volta eventi biochimici che esitano nella morte neuronale. Questa cascata neurotossica è mediata dall'attivazione da parte del glutammato dei suoi recettori sinaptici, soprattutto del tipo NMDA (N-metil-D-aspartato), responsabili dell'accumulo intracellulare di ioni calcio, della formazione di radicali liberi e della conseguente distruzione cellulare. Una volta innescato questo processo può rimanere attivo per ore e giorni dopo l'insulto ischemico. L'insorgenza di insufficienza energetica dopo l'ipossia-ischemia è strettamente associata alla comparsa del danno cerebrale istologico che, nei neonati, è correlato all'esito dello sviluppo neurologico a 1-4 anni di età. Tra l'evento iniziale e la necrosi neuronale, quindi, intercorre un intervallo di tempo sufficientemente ampio per poter attuare strategie neuroprotettive che limitano il danno cerebrale ("Therapeutic window"). Il meccanismo biochimico responsabile degli effetti tossici del glutammato sugli oligodendrociti della sostanza bianca differisce da quello operante sui neuroni: esso non è mediato dall'attivazione dei recettori per il glutammato ma da un trasporto intracellulare del glutammato attraverso un sistema di scambio trans membrana glutammato-cistina. La deplezione di cistina causa una riduzione intracellulare di glutatione, che è un prodotto della cistina dotato di attività antiossidante; la morte cellulare è quindi secondaria ad un danno ossidativo. Riassumendo si può affermare che durante l'asfissia perinatale avviene un'ipoperfusione con perdita dell'autoregolazione del flusso cerebrale seguita da una riperfusione, come avviene ad

esempio dopo la rianimazione neonatale. La risposta fetale all'asfissia consiste in una redistribuzione della gittata cardiaca con iperperfusione degli organi vitali (cuore, surreni, cervello). Nel caso di asfissia prolungata e grave i meccanismi di autoregolazione si perdono, il cuore diventa insufficiente, con conseguente ipotensione sistemica e diminuzione della perfusione cerebrale. Il metabolismo diventa anaerobio e utilizza sia la via della glicolisi anaerobia che l'ossidazione degli acidi grassi che in assenza di ossigeno non è completa e quindi in circolo si accumulano acido lattico, chetoacidi, acido urico con conseguente acidosi mista ed esaurimento del metabolismo energetico cellulare. In questa fase di insufficienza energetica primaria avviene l'insulto neuronale primario seguito da necrosi. Dopo tale evento, dopo una rianimazione efficace, vi è un periodo latente, transitorio di durata circa di 6 ore in cui viene ristabilito il metabolismo energetico cerebrale. Dopo alcune ore si verifica un deterioramento secondario caratterizzato da accumulo di radicali liberi dell'ossigeno, sintesi di ossido nitrico, perdita di autoregolazione del flusso cerebrale, infiammazione ed edema cerebrale. In questa fase si verifica la morte neuronale per apoptosi, un processo di distruzione cellulare che richiede energia (insufficienza energetica secondaria) e può durare diversi giorni con comparsa di convulsioni o stato epilettico. Tale modello bifasico di morte cellulare in seguito all'insulto ipossico ischemico è stato dimostrato con la Risonanza Magnetica in Spettroscopia. Le principali lesioni anatomicopatologiche nel neonato possono essere: la necrosi neuronale selettiva (diffusa, corteccia e nuclei della base, nuclei della base e tronco-encefalo), il danno cerebrale parasagittale, la leucomalacia periventricolare nel pretermine o la necrosi focale e multifocale. La

comprensione di meccanismi patogenetici biochimici del danno neuronale ha aperto nuove opportunità terapeutiche che possono inserirsi nella “Therapeutic window” che segue la rianimazione del neonato asfittico prima della fase secondaria di danno energetico metabolico pienamente in atto.

1.3 Vantaggi e Svantaggi

L'ipotermia è una procedura terapeutica la cui finalità è quella di raffreddare il corpo e, con esso, il cervello, del neonato affetto da encefalopatia ipossico-ischemica a temperature comprese tra 32° e 34°C. Se il cervello viene tenuto a queste temperature immediatamente dopo l'asfissia, il danno a carico delle cellule nervose è minore e la prognosi neurologica a distanza è migliore. Il punto chiave è che tutti gli eventi avversi che determinano il danno cellulare sono temperatura dipendenti, cioè peggiorano all'aumentare della temperatura corporea, quindi con la febbre, mentre rallentano la loro progressione fino anche ad arrestarsi alla riduzione della temperatura corporea. I vantaggi dell'ipotermia terapeutica sono dovuti ad una sequenza di eventi che si attuano con l'abbassamento della temperatura corporea a \square 33,5°C e sono:

- Il metabolismo cerebrale diminuisce dal 6% al 10% per ogni riduzione di un grado centigrado della temperatura corporea e la riduzione del metabolismo cellulare indotto dall'ipotermia è solo uno dei meccanismi che sottendono agli effetti protettivi, ed in particolar modo neuro-protettivi dell'ipotermia;
- L'ipotermia inoltre agisce anche sul metabolismo glucidico che comporta una diminuita secrezione di insulina e una moderata

resistenza all'insulina, eventi che possono portare a iperglicemia eventualmente da correggere con la somministrazione di insulina. Per questi motivi la glicemia deve essere frequentemente controllata in modo da garantire quel monitoraggio glicemico che consente di migliorare l'esito del paziente intensivo sottoposto a trattamento ipotermico;

- La risposta infiammatoria è un'azione fisiologica e l'ipotermia agisce limitando la finestra temporale della reazione infiammatoria, riducendo e mitigando la produzione dei radicali liberi dell'ossigeno consentendo una maggiore efficacia dei processi fisiologici antiossidanti. Pertanto l'ipotermia terapeutica anche se non inibisce completamente la formazione di tali sostanze tossiche, riduce drasticamente la loro produzione e concentrazione, favorendo la ricostituzione cellulare;
- L'ipotermia riduce significativamente le interruzioni della barriera ematoencefalica e diminuisce anche la permeabilità vascolare dopo l'ischemia-riperfusion, attenuando la probabilità di formazione dell'edema intracellulare. Infatti la diminuzione dell'integrità delle membrane cellulari, la compromissione delle varie pompe ioniche e l'incremento delle disfunzioni mitocondriali, contribuiscono allo sviluppo di acidosi intracellulare, un fattore che stimola processi potenzialmente lesivi a livello cerebrale.

Si può affermare che l'ipotermia terapeutica sia un trattamento abbastanza sicuro, a bassa incidenza di eventi avversi. Gli eventi avversi più frequenti sono la bradicardia e la carenza di piastrine che

possono essere entrambi risolvibili nel caso in cui il paziente è costantemente monitorato. Frequenti sono anche le ustioni da freddo che si possono manifestare sulla cute del neonato molto delicata che, anche in questo caso, possono essere evitate con un'attenta assistenza infermieristica, semplicemente variando i punti di contatto della cute sul materassino refrigerato, muovendo il piccolo abitualmente. Bisogna porre particolare attenzione soprattutto agli effetti collaterali sistemici che sembrano essere proporzionali al grado di raffreddamento e la maggior parte si verificano a temperature inferiori a 34°C. Molte di queste comportano l'aumento del tasso di mortalità soprattutto nei neonati pretermine. Questo argomento verrà trattato in maniera più approfondita nel capitolo 4, sotto-capitolo 4.4

2. Studi clinici e sperimentali

Si pone per tutte le neonatologie italiane il problema di organizzare un sistema che consenta il trattamento in tempi e modi adeguati dei neonati che ne presentino le indicazioni, tenendo presente che se l'ipotermia in sé non è una procedura difficoltosa, lo è invece la gestione del neonato in ipotermia che deve essere effettuato esclusivamente nei reparti di Terapia Intensiva Neonatale di III livello, con presenza di personale infermieristico altamente specializzato con elevato rapporto paziente infermiere e guardia neonatologica 24/24. Compito delle singole politiche regionali l'individuazione dei cosiddetti centri HUB (assistenza ad elevata complessità) con intorno una serie di Centri SPOKE (rete di centri e servizi a minor complessità) che hanno il compito di selezionare il paziente e metterli nelle condizioni migliori per raggiungere il Centro HUB di riferimento quando viene superata una determinata soglia di gravità clinico-assistenziale.

2.1 Task force italiana

Si è pertanto sentita l'esigenza da parte del Gruppo di Studio di Neurologia Neonatale e follow-up della SIN di creare una task force sulla ipotermia neonatale che intende avviare una rete italiana di centri che attuano o attueranno tale metodica permettendo di raccogliere e analizzare dati italiani nell'ambito del Neonatal Encephalopathy Registry (NER), del Vermont Oxford Network. Tale task force, composta da professionisti italiani con esperienza in ambito di tale trattamento, revisionata la letteratura scientifica e analizzando linee guida locali, ha prodotto quindi raccomandazioni per l'assistenza al

neonato con encefalopatia ipossi-ischemica candidato al trattamento ipotermico. Tali raccomandazioni nascono per raggiungere un obiettivo fondamentale: assicurare il massimo grado di appropriatezza degli interventi, riducendo al minimo quella parte di variabilità nelle decisioni cliniche che è legata alla carenza di conoscenze e alla soggettività nella definizione delle strategie assistenziali. La stesura di tali raccomandazioni risponde anche alle raccomandazioni e suggerimenti del gruppo ILCOR (International Liason Committee on Resuscitation). E' prevista una revisione del lavoro in attesa della pubblicazione dei risultati di almeno 3 importanti trials multicentrici internazionali (TOBY trial, ICE trial, NeonEURO Network) e in attesa della validazione delle raccomandazioni da parte del gruppo di Studio della Qualità delle Cure della SIN. Esistono al momento attuali incertezze su alcuni punti:

- Non è noto se sia efficace nei neonati con le forme di estrema gravità di encefalopatia ipossi-ischemica;
- Non è noto se sia clinicamente efficace oltre le sei ore di vita;
- Non è completamente noto se sia più vantaggiosa l'ipotermia selettiva o quella totale;
- Non sono note le interazioni con gli altri farmaci impiegati nel neonato con encefalopatia ipossi-ischemica;
- Non è noto l'effetto a lungo termine in quanto il follow-up viene effettuato fino a 18 mesi.

I numerosi trials in corso cercheranno di dare risposta a questi quesiti, tra i quali il TOBY e l'ICE- Trial.

2.2 Studi sull'efficacia dell'ipotermia

Gli attuali protocolli per l'ipotermia terapeutica non sono completamente neuro-protettivi ma hanno dimostrato che l'efficacia sperimentale di questa tecnica dipende fortemente dalla tempistica di inizio, dalla profondità e dalla durata del raffreddamento. Questo ci permette di affermare che i risultati possono essere ottimizzati ulteriormente in quanto l'ipotermia terapeutica è diventata una cura di routine per l'encefalopatia ipossi-ischemica da moderata a grave. In un recente studio controllato e randomizzato riguardante le strategie di raffreddamento, è stato evidenziato che il tasso di mortalità o disabilità nei bambini di 18 mesi d'età, trattati con l'abbassamento della temperatura a 33,5°C per 72 ore, è del 29,3% rispetto al 44% tipico dei bambini trattati con il vecchio protocollo. Inoltre, in questi nuovi protocolli è stata evidenziata una ridotta gravità della paralisi cerebrale e una minore incidenza dell'epilessia a 2 anni di età. In conclusione, studi recenti suggeriscono che gli attuali protocolli per l'ipotermia terapeutica sono quasi ottimali e che la chiave per migliorare i risultati della neuro-protezione consiste nella diagnosi precoce e nell'inizio dell'ipotermia subito dopo la nascita.

2.3 Tempi di inizio

Ritardare l'inizio del raffreddamento riduce drasticamente la sua efficacia. Molti studi hanno dimostrato che il raffreddamento iniziato entro le prime 6 ore di vita migliora notevolmente la neuro-protezione come dimostra la risoluzione dell'edema citotossico. Tuttavia, un successivo studio di coorte su 65 neonati ha mostrato che 43 neonati, in cui la tecnica è stata avviata prima delle 3 ore di vita, hanno

presentato un miglioramento psicomotorio significativamente migliore con un punteggio dell'indice di sviluppo (PDI mediano : 90) superiore rispetto ai pazienti in cui la tecnica è iniziata dopo le 3 ore di vita (PDI mediano : 78).

Gli studi preclinici e clinici suggeriscono costantemente che l'ipotermia dovrebbe essere iniziata il prima possibile o comunque entro le prime 6 ore di vita affinché si ottengano dei risultati ottimali. Tuttavia, alcuni bambini non possono essere sottoposti all'ipotermia terapeutica entro questo intervallo di tempo, a causa di un ritardo della diagnosi o a causa della nascita in centri che non possono fornire supporti per questa tecnica. Per questo motivo sono stati effettuati degli studi per verificare i benefici che i bambini potessero riportare se fossero stati sottoposti comunque al raffreddamento anche dopo le 6 ore di vita. In questi studi controllati e randomizzati sono stati reclutati 168 neonati a termine, che presentavano encefalopatia ipossischemica in cui il trattamento fosse iniziato prima della 24esima ora di vita, nella maggior parte dei casi il tempo mediano dell'inizio del raffreddamento è stato di circa 16 ore dopo la nascita. Dopodiché sono stati valutati i risultati dello sviluppo neurologico dei bambini a 18-22 mesi che hanno dimostrato una probabilità del 56% di ridurre il tasso di mortalità o la disabilità di almeno 2% o 3%. Ci sono evidenze scientifiche che ci portano a pensare che probabilmente si potrà ampliare la finestra terapeutica, non solo per quel che riguarda il tempo di inizio dell'ipotermia, ma anche per l'età gestazionale del neonato. Sono inoltre in corso di sperimentazione farmaci, che associati all'ipotermia, appaiono potenziarne gli effetti positivi.

2.4 Profondità e durata del trattamento

La profondità critica dell'ipotermia richiesta per la neuro-protezione può essere influenzata da più fattori tra cui il ritardo dell'inizio della tecnica e la gravità e la natura del danno. Un ampio studio clinico controllato e randomizzato ha confermato che il raffreddamento dei neonati con encefalopatia ipossi-ischemica da moderata a grave a 32°C invece che 33,5°C non ha ridotto ulteriormente il tasso di mortalità o di invalidità manifestatosi a 18 mesi di età. Quindi la maggior parte degli studi clinici suggerisce che esiste una gamma relativamente ampia di temperature di raffreddamento benefiche per il cervello dopo un danno ipossico-ischemico ma non dovrebbe essere necessario ridurre la temperatura interna dell'organismo di oltre 3,5°C. Quindi la profondità ottimale che viene utilizzata nei protocolli attuali è di 33,5°C.

I protocolli attuali richiedono che l'ipotermia deve essere continuata per 72 ore. Tuttavia, non è chiaro se una tempistica più breve o più prolungata potrebbe essere rispettivamente sufficiente o potenzialmente più efficace. Studi clinici controllati e randomizzati suggeriscono che l'ipotermia continua per 72 ore è necessaria per ottimizzare gli effetti della neuro-protezione. Ad esempio, il raffreddamento cerebrale iniziato 3 ore dopo l'ischemia cerebrale e continuato fino a 48 ore, ha fornito una protezione parziale in quanto si è dimostrato meno efficace per il recupero della potenza dell'elettroencefalogramma e per la sopravvivenza neurale rispetto al raffreddamento fino a 72 ore. Anche nel raffreddamento con un tempo più lungo non c'è stato alcun effetto complessivo significativo ne

riguardo il tasso di mortalità e la disabilità manifestatosi a 18 mesi di età.

2.5 Velocità di riscaldamento

Gli studi clinici randomizzati e controllati raccomandano di riscaldare i neonati lentamente, non più di 0,5°C per ora in quanto un rapido riscaldamento potrebbe destabilizzare la funzione cardiovascolare o innescare delle crisi epilettiche. Tuttavia, non vi sono ancora dei veri e propri studi effettuati sugli umani ma vi sono prove limitate di studi animali che dimostrano che il riscaldamento rapido può comportare l'affermarsi di eventi dannosi, come stress ossidativo o il rilascio di eccito-tossine, mentre il riscaldamento lento può migliorare i risultati di neuro-protezione. Alcuni studi sui gerbilli sottoposti ad un trattamento ipotermico hanno dimostrato che un rapido riscaldamento di 4°C / ora è stato associato a un disaccoppiamento transitorio del flusso sanguigno del cervello e ad una perdita della neuro-protezione nella regione CA1 dell'ippocampo, cosa che non si è verificata con l'attuazione di un riscaldamento lento. Quindi sono necessari ulteriori studi per testare la velocità ottimale di riscaldamento clinico dopo 72ore di trattamento ipotermico, infatti questi dati suggeriscono fortemente che è stata posta maggiore attenzione alla durata complessiva e ai metodi di raffreddamento rispetto alla velocità di riscaldamento dopo un trattamento ipotermico.

2.6 Ipotermia nei neonati con encefalopatia ipossi-ischemica lieve

La maggior parte degli studi controllati e randomizzati hanno escluso dal trattamento ipotermico i neonati che presentavano una forma di encefalopatia ipossi-ischemica lieve poiché non era noto se fossero a rischio di presentare degli effetti avversi e per questo motivo il potenziale beneficio del trattamento ipotermico in questi pazienti non è noto. Alcuni studi di coorte hanno, però, evidenziato che questi bambini, che sono stati classificati come encefalopatia ipossi-ischemica lieve, presentano un rischio significativo di sviluppare delle invalidità. Questa evidenza è piuttosto variabile in quanto, è stata identificata da esami neurologici che risultano essere meno formali rispetto a quelli utilizzati negli studi prospettici. Probabilmente alcuni di questi bambini, che secondo i criteri di Sarnat & Sarnat sono stati classificati con encefalopatia ipossi-ischemica lieve, potrebbero essere classificati con encefalopatia ipossi-ischemica moderata entro le prime 24 ore di vita. Ma secondo i protocolli attuali la gravità dell'encefalopatia deve essere classificata in base ai criteri clinici che si presentano nelle prime 6 ore di vita. Pertanto, data la natura in evoluzione di questa patologia, non è possibile definire con precisione un'encefalopatia lieve nelle prime 6 ore di vita o affermare che questi pazienti non possano presentare delle disabilità in futuro. Infatti una meta-analisi, che includeva degli studi con criteri di classificazione della gravità dell'encefalopatia ipossi-ischemica ben definita alla nascita e la valutazione standardizzata dello sviluppo neurologico a 18 mesi di età, ha suggerito che 86 su 341 dei bambini classificati con encefalopatia ipossi-ischemica lieve nelle prime 6 ore di vita ha

presentato un esito avverso, definito come la morte, paralisi cerebrale o con un punteggio dei test di sviluppo neurologico superiore ad una deviazione standard (DS) al di sotto della media. Uno studio di coorte prospettico molto recente, basato su neonati che sono stati classificati come encefalopatia ipossi-ischemica lieve, secondo i criteri di Sarnat & Sarnat, nelle prime 6 ore di vita e non soddisfacendo, quindi, i requisiti per essere sottoposti al trattamento ipotermico, ha rilevato che il 16% dei bambini ha presentato una disabilità in media intorno al 19° mese di vita. Mentre un altro studio di coorte prospettico, basato su neonati con encefalopatia ipossi-ischemica lieve che non sono stati trattati con l'ipotermia in quanto non soddisfano i requisiti di inclusione, ha suggerito che questi pazienti hanno presentato degli effetti avversi e degli esiti neuromotori a 5 anni di età. E', quindi, interessante notare che, sebbene la sopravvivenza senza lo sviluppo di disabilità fosse molto maggiore dopo l'encefalopatia ipossi-ischemica lieve rispetto a quella classificata come moderata o grave, i pazienti sopravvissuti non hanno mostrato differenze significative per quanto riguarda i risultati cognitivi tra coloro che avevano presentato un'encefalopatia ipossi-ischemica lieve rispetto a quella moderata. E poiché questa popolazione di neonati che presentano una forma lieve nelle prime 6 ore di vita è molto eterogenea, il rapporto tra il rischio clinico e i benefici non è ancora chiaro. Il trattamento di tutti questi casi aumenterebbe il numero di bambini separati dai genitori e sottoposti ad un trattamento invasivo, ad una sedazione e ad un ritardo dell'alimentazione orale. Inoltre non vi sono studi che affermano che in questi pazienti è possibile interrompere il trattamento ipotermico prima e quindi questa tecnica dovrebbe essere continuata per 72 ore.

2.7 Assistenza durante il travaglio

È possibile dedurre dagli studi presenti che il miglioramento dei risultati dell'ipotermia terapeutica risulta essere collegato al tempo di inizio del trattamento, in quanto prima viene iniziato il trattamento e migliori saranno i risultati. Ciò suggerisce fortemente che, un aspetto chiave della gestione neonatale deve essere quello di evitare la piressia durante il travaglio e la rianimazione. La temperatura del feto risulta essere maggiore rispetto a quella della madre che funge da dissipatore di calore per il feto. Pertanto, la piressia materna andrebbe ad aumentare la temperatura fetale che comporterebbe un maggior rischio di lesione neurali durante l'ipossia-ischemia. Nei babuini gravidi l'aumento della temperatura materna tra i 41-42°C comportano un aumento dell'attività uterina e il gradiente di temperatura tra feto e madre passa da 0,47°C a 0,75°C. Questo cambiamento comporta grave acidosi fetale e ipossia, ipotensione e tachicardia. Sebbene non ci siano studi controllati e randomizzati sul controllo della temperatura durante il travaglio è comunque possibile affermare che la presenza di febbre materna durante il travaglio è associata ad un peggioramento dei danni neurali che possono provocare la morte, convulsioni, encefalopatia e ictus al neonato. Pertanto gli studi sul controllo della piressia durante il travaglio dovrebbero essere sviluppati urgentemente. Per quanto riguarda la rianimazione del neonato asfittico sarebbe opportuno spegnere i riscaldatori soprattutto quando vi è un sospetto di encefalopatia. In questo caso il neonato va gestito inizialmente con una lieve ipotermia passiva, seguita poi dall'attuazione del vero trattamento ipotermico, con rigoroso monitoraggio della temperatura. Inoltre, controllando la piressia,

l'ipotermia terapeutica viene iniziata molto prima dopo la nascita. Infatti i neonati raffreddati passivamente durante il trasporto hanno raggiunto la temperatura di 33,5°C circa 2 ore più velocemente rispetto ai bambini che sono non stati raffreddati fino all'arrivo nel centro di riferimento.

3. Protocollo ipotermico

L'ipotermia terapeutica è una procedura che ha permesso di ridurre il tasso di mortalità e la disabilità dello sviluppo neurologico nei neonati affetti da encefalopatia ipossi-ischemica. Molti studi hanno dimostrato che, in seguito ad un trattamento ipotermico totale, i bambini sopravvissuti senza anomalie neurologiche rispetto al gruppo di controllo (45% contro 28%) presentano un punteggio del quoziente intellettivo di 85 o di un valore superiore. Coerentemente con questi risultati, questi studi hanno dimostrato anche che a 18 mesi di età questi bambini presentavano un rischio ridotto di riscontrare la paralisi cerebrale (21% contro 36%) o una disabilità grave (22% contro 37%). Si definisce ipotermia, lo stato termico del paziente che presenta una temperatura centrale uguale o inferiore ai 35°C. Questa tecnica può essere indotta a scopo clinico per ridurre le normali reazioni biochimiche rallentando il metabolismo generale e permettendo tempi di intervento più dilatati in diverse pratiche mediche. Relativamente a questo tipo di ipotermia, si definiscono quattro diversi livelli:

- L'ipotermia profonda, con temperatura centrale del paziente inferiore ai 30°C;
- L'ipotermia moderata-profonda, con temperatura centrale del paziente compresa tra i 30 e i 31,9°C;
- L'ipotermia moderata, con temperatura centrale del paziente compresa tra i 32 e i 33,9°C;
- L'ipotermia lieve, con temperatura centrale del paziente compresa tra i 34 e i 35,9°C.

3.1 Criteri di inclusione

L'asfissia perinatale e l'encefalopatia ipossi-ischemica sono associate ad alti tassi di morbilità e mortalità in tutto il mondo. Le prove e le linee guida attuali suggeriscono che dovrebbero essere trattati con ipotermia terapeutica i neonati che sono vicini o prossimi al termine, con un'encefalopatia ipossi-ischemica in evoluzione da moderato a grave. Per raggiungere il consenso e formulare delle raccomandazioni, è stata organizzata una Task Force a Taiwan dalla Child Neurology Society e della Society of Neonatology. Lo scopo di questa riunione era quello di formulare delle raccomandazioni per i neonatologi, i neurologi pediatrici e i pediatri in modo tale che questi siano in grado di individuare i neonati che possono essere sottoposti ad un trattamento ipotermico. I criteri per indurre l'ipotermia nei neonati rimangono gli stessi del 2010, e questa tecnica dovrebbe essere eseguita in conformità con i protocolli pubblicati basati sui numerosi test clinici (approfonditi nel capitolo precedente). Vengono sottoposti ad ipotermia terapeutica i pazienti nati a ≥ 36 settimane di età gestazionale e che presentano un'encefalopatia ipossi-ischemia in evoluzione da moderata a grave. Il trattamento dovrebbe essere iniziato entro le 6 ore dalla nascita e continuato per 72ore con una temperatura interna mirata intorno a $33,5^{\circ}\text{C}$ e con una fase di riscaldamento lenta, che comporta un ritorno alla normale temperatura in almeno 4ore. I pazienti di solito presentano sintomi o segni perinatali acuti di danni cerebrali, prove di significativa compromissione fetale ed encefalopatia clinica in corso dopo la nascita. Per effettuare la diagnosi di encefalopatia ipossi-ischemica e valutare la gravità del danno (lieve, moderato o severo) deve essere

effettuata l'elettroencefalografia integrata in ampiezza (aEEG) che deve essere utilizzata per 20 minuti durante l'ipotermia selettiva (Cool-Cap) e per 30 minuti durante l'ipotermia sistemica (total body → TOBY). Affinché il neonato venga sottoposto al trattamento ipotermico deve soddisfare tutti e tre i seguenti criteri, che vengono indicati con le lettere A, B e C:

- (A) neonato nati con età gestazionale ≥ 36 settimane;
- (B) inizio del trattamento entro le prime 6 ore dalla nascita;
- (C) evidenza di encefalopatia in evoluzione da moderata/grave

E almeno una delle seguenti condizioni:

- acidosi grave con $\text{PH} \leq 7,00$ o deficit di basi ≥ 16 mmol/L entro 1 ora dalla nascita, valutata attraverso un prelievo ematico sia dal cordone ombelicale sia da un campione arterioso o venoso;
- punteggio di Apgar ≤ 5 a 10 min;
- rianimazione ≥ 10 min dopo la nascita.

3.2 Metodi di raffreddamento

Lo scopo dell'ipotermia terapeutica è quello di abbassare la temperatura delle strutture cerebrali più vulnerabili all'insulto ipossischemico. Due sono i metodi che possono essere utilizzati:

- L'ipotermia selettiva del capo associata ad una lieve ipotermia sistemica, è caratterizzata da una temperatura rettale di 34-35°C con tempo di raggiungimento della temperatura target di 45 minuti attraverso incrementi e decrementi di temperatura di 0,5°C. Questa tecnica permette il cooling solamente delle

strutture cerebrali che si trovano nelle aree periferiche; se si combina con il raffreddamento moderato del corpo permette il raggiungimento anche delle aree centrali delle strutture cerebrali. Tale trattamento avviene con il sistema Olympic Cool Cap con cappuccio isolante, costituito da un cappuccio ad acqua, da un dispositivo di ritenzione e da una caratteristica isolante.



- L'ipotermia sistemica è caratterizzata da una temperatura rettale di 33-34 °C. Questa tecnica permette il cooling di tutte le strutture cerebrali sia periferiche che centrali. Tale trattamento è semplificato grazie all'utilizzo dell'unità POLAR AIR model 600, un dispositivo ad aria forzata per il raffreddamento del paziente: tale apparecchiatura aspira l'aria dell'ambiente attraverso un filtro e la riscalda o la raffredda alla temperatura specificata. Un tubo convoglia quindi l'aria a temperatura controllata nella coperta Bair Hugger posizionata attorno al paziente.

C'è limitata prova della superiorità di una tecnica rispetto all'altra. Ad esempio, è stato evidenziato in uno studio di coorte una significativa

riduzione delle lesioni corticali gravi con il raffreddamento selettivo della testa rispetto al raffreddamento dell'intero corpo mentre le lesioni sottocorticali erano ugualmente ridotte in entrambi i tipi di raffreddamento. Siccome, però, l'insulto ipossi-ischemico coinvolge soprattutto le strutture profonde quali il talamo, la capsula interna e i gangli basali, è preferibile utilizzare la tecnica dell'ipotermia sistemica e quindi del raffreddamento dell'intero corpo che ci permette di tenere meglio sotto un controllo continuo la temperatura del paziente.

3.3 Monitoraggio della temperatura

Per monitorare la temperatura cutanea del neonato all'interno dell'incubatrice è necessario collegare il sensore di temperatura al bambino. Il modulo sensore è fornito di due porte di connessione: la temperatura rilevata da una sonda di colore giallo posizionata tra l'ombelico e il processo xifoideo sulla porta di connessione 1, sempre visualizzata sul display e la temperatura rilevata dalla sonda di colore bianco posizionata sulla fontanella e collegata alla porta di connessione 2, visualizzata sul display solo se richiesto. Inoltre viene posizionata una terza sonda rettale di colore grigio collegata al monitor che permette di visualizzare sempre e in maniera costante la temperatura interna. Occorre prestare attenzione al mantenimento di una temperatura rettale costante. La somministrazione di sedativi, anticonvulsivanti, oppiacei, rilassanti muscolari e l'ipossia possono ridurre la temperatura corporea e causare un'eccessiva ipotermia che potrebbe favorire l'instabilità del neonato e l'insorgenza di effetti collaterali. I sistemi con servo controllo della temperatura possono prevenire le eccessive oscillazioni di temperatura.

L'unità di controllo Allon è un sistema rivoluzionario che controlla la temperatura corporea dei pazienti in tutte le fasi di trattamento. Il sistema è costituito da una pompa, un controller per la temperatura e da uno scambiatore di temperatura che forniscono acqua calda o fredda alla Thermo-Wrap indossata dal paziente attraverso degli appositi tubi di collegamento. La temperatura dell'acqua viene impostata dall'operatore in funzione della temperatura effettiva del paziente. Il macchinario è fornito infatti di sensori di temperatura di superficie esterna ed interna che forniscono un feedback continuo all'unità centrale per regolare costantemente la temperatura dell'acqua all'interno del materassino e di conseguenza la temperatura del paziente. L'operatore sceglie l'esatto nucleo di temperatura desiderata e la macchina fa il resto. Il Wrap è disponibile in varie dimensioni e forme per soddisfare le esigenze di qualsiasi procedura medica, copre interamente il bambino ed è fornito di strisce adesive che possono essere regolate facilmente senza pregiudicare il suo utilizzo. Il sistema di pompaggio interno dell'acqua, garantisce un flusso costante per facilitare il trasferimento di energia al paziente. La temperatura dell'acqua è regolata in base al feedback del macchinario e ai sensori di temperatura posizionati sul paziente che vengono collegati al macchinario tramite appositi adattatori.



3.4 Procedura e fasi dell'ipotermia

Nella pratica clinica, l'ipotermia terapeutica consiste in quattro fasi distinte:

- Fase di induzione, ha come obiettivo quello di raggiungere la temperatura target ($33,5^{\circ}\text{C}$) a livello centrale nel più breve tempo possibile. Questa fase deve essere iniziata quanto più velocemente. In tale situazione termica, il metabolismo si riduce del 50-65%, diminuendo di conseguenza il consumo di ossigeno e la produzione di anidride carbonica della stessa percentuale, dati importanti da considerare quando si imposta il ventilatore, per evitare di incorrere in ipocapnia. Il paziente va monitorato frequentemente, durante questa fase, in quanto si è riscontrata l'insorgenza di poliuria con squilibri elettrolitici (perdita di sodio, potassio e magnesio), dovuta ad aumento del ritorno venoso, disfunzioni dei tubuli renali e a modificazioni ormonali. Infine è importante effettuare un attento controllo

farmacologico del brivido, per evitare l'aumento del metabolismo e di conseguenza anche dell'ossigeno;

- Fase di mantenimento, una volta raggiunto il target termico con la fase di induzione, la temperatura deve essere strettamente assicurata e mantenuta stabile, con minime fluttuazioni tollerabili (al massimo di 0,2-0,5°C). E' in questa fase che l'ipotermia esprime il massimo del suo effetto terapeutico. Nel caso dell'encefalopatia ipossico-ischemica del neonato sono raccomandate 72 ore di mantenimento dell'ipotermia;
- Fase di riscaldamento o "rewarming", terminata la finestra temporale della fase di mantenimento, inizia la fase di riscaldamento del paziente o "rewarming". In questa fase, la temperatura centrale del paziente viene riportata a 37°C. Si tratta di una fase estremamente delicata. Questa fase deve svilupparsi molto lentamente con un gradiente di riscaldamento compreso tra i 0,2 e 0,5 °C all'ora. Infatti, un rewarming troppo rapido potrebbe comportare il completo annullamento degli effetti benefici indotti dall'ipotermia e potrebbe contribuire al peggioramento dell'esito del paziente. La lentezza del processo di ritemperamento, garantisce che tutti gli effetti protettivi indotti dall'ipotermia non vengano meno. Il riscaldamento può essere di due tipi: passivo o attivo. Nel primo caso si interrompe il raffreddamento e si lascia il paziente a temperatura ambiente oppure può essere utilizzata una coperta termica per velocizzare il processo. Nel secondo caso, se si utilizzano dispositivi di riscaldamento esterno commerciali viene impostata la "velocità rewarming". Uno dei principali vantaggi di questi apparecchi è un migliore controllo del tasso di variazioni di

temperatura. In questo periodo è di fondamentale importanza porre l'attenzione sulla possibilità dell'insorgenza di aritmie, provocate dalla fuoriuscita di potassio dalle cellule, accumulatosi durante la fase di raffreddamento;

- Fase di normotermia terapeutica, dopo il raggiungimento della normotermia, è estremamente importante che il paziente rimanga sotto stretto controllo termico, evitando i picchi febbrili, nei giorni immediatamente successivi al rewarming. Il trattamento che assicuri il mantenimento dei 37°C deve essere protratto almeno fino a 72 ore dal ripristino di una circolazione spontanea.

4. Gestione infermieristica

Attualmente, l'ipotermia rappresenta il trattamento di prima scelta esclusivamente nei reparti di Terapia Intensiva Neonatale o Pediatrica (Centri di III livello assistenziale). In particolare è indispensabile la presenza di personale infermieristico altamente specializzato con elevato rapporto infermiere/paziente e guardia Medico-Intensiva 24 ore su 24. La collaborazione tra l'equipe medico-infermieristica è di fondamentale importanza data la criticità delle prime ore e la giusta coordinazione tra le figure assistenziali (medico ed infermiere) porterà sicuramente ad ottimizzare il proprio operato.

4.1 Trasferimento del paziente in un centro HUB

Compito delle singole politiche regionali l'individuazione dei cosiddetti centri HUB (assistenza ad elevata complessità → centri di III livello) con intorno una serie di Centri SPOKE (rete di centri e servizi a minor complessità) che hanno il compito di selezionare il paziente e metterli nelle condizioni migliori per raggiungere il Centro HUB di riferimento quando viene superata una determinata soglia di gravità clinico-assistenziale. I compiti del centro di I e II livello sono:

- Individuare i neonati da trasferire sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione (livello di evidenza 1, forza della raccomandazione A);
- Nei neonati che soddisfano i criteri di inclusione occorre evitare il riscaldamento, spegnendo il lettino da rianimazione e iniziando una lieve ipotermia passiva, misurando la temperatura rettale e cercando di mantenerla di circa 35°C (livello di evidenza 2, forza della Raccomandazione C);

- Contattare immediatamente il Centro di riferimento del III livello che dispone di trattamento ipotermico che deve essere iniziato, se necessario, entro le 6 ore di vita, in modo tale che questo inizi a preparare la postazione;
- Assicurarsi di una stabilizzazione respiratoria, cardiocircolatoria e metabolica prima del trasferimento. In quanto i neonati asfittici, soprattutto se raffreddati, hanno un ridotto metabolismo con ridotta produzione di CO₂ e tendenza ad iperventilare per compensare l'acidosi metabolica e pertanto sono a rischio di ipocapnia;
- Compilare correttamente i dati sulla cartella ostetrico-neonatale, raccogliere il consenso informato e consegnare ai genitori un modulo informativo sull'ipotermia;
- Evitare, se non indispensabile, la terapia sedativa/antiepilettica in quanto tale trattamento può influenzare la lettura dei tracciati a EEG ed aEEG (livello di evidenza 2, forza della raccomandazione C);
- Durante il trasporto il neonato va posizionato in culla mantenendo una temperatura rettale di 35 °C valutata almeno ogni 15 minuti. Tale temperatura va mantenuta eseguendo un'ipotermia "passiva" che può essere ottenuta con spegnimento del riscaldamento della termoculla e se non fosse sufficiente utilizzando dei sacchetti di ghiaccio secco o di gel raffreddati o guanti monouso in lattice riempiti con acqua fredda, posizionati intorno al neonato, evitando il contatto diretto con la pelle;

- Monitorizzare la frequenza cardiaca, la saturazione e la temperatura rettale. E' necessario munirsi di presidi in grado di riscaldare il neonato (coperte, carta stagnola) in caso di eccessivo raffreddamento. Una riduzione della frequenza cardiaca è attesa nel neonato asfittico; l'ipotermia può ridurre ulteriormente la FC di 14 bpm ogni grado centigrado di riduzione della temperatura. Aumentare di 1 grado la temperatura del paziente se la FC scende al di sotto di 80 bpm. Evitare l'ipertermia (livello di evidenza 2, forza della raccomandazione C).

Una volta che il neonato arriva nel centro di III livello bisogna iniziare il prima possibile il trattamento ipotermico. Però, prima della somministrazione della terapia sedativa o antiepilettica bisogna valutare per almeno 30 minuti mediante EEG o aEEG il danno cerebrale. L'aEEG è una forma semplificata dell'elettroencefalogramma, che presenta solo 2 canaliche e che può rilevare solo alterazioni maggiori dell'attività cerebrale senza poter studiare le varie zone cerebrali; è infatti sensibile ai cambiamenti di ampiezza e non ai cambiamenti di frequenza. Ha il vantaggio di poter essere eseguito nell'arco di 24 ore e va completato con EEG convenzionale. I pattern patologici alla valutazione dell'aEEG che indicano la necessità di iniziare il trattamento ipotermico (livello di evidenza 1, forza della raccomandazione B) sono:

- Attività moderatamente anormale (margine superiore >10 mcV e margine inferiore <5 mcV);
- Attività severamente anormale (margine superiore <10 mcV e margine inferiore <5 mcV). Questo tracciato a basso voltaggio

può essere accompagnato da burst di punte ad alto voltaggio che appaiono come singoli picchi sopra l'attività di base;

- Presenza di convulsioni (10-40 mcV e tracciato a dente di sega).

Le anomalie importanti all'elettroencefalogramma standard che indicano la necessità di iniziare un trattamento ipotermico sono:

- Burst suppression (caratterizzato da periodi di inattività, sotto 10-15 mcV) interrotta da burst di attività anomala;
- Basso voltaggio continuo <25 mcV
- Voltaggio continuo <10 mcV
- Presenza di attività elettrica convulsiva

In caso della presenza di anche uno dei seguenti pattern patologici bisogna iniziare subito l'ipotermia selettiva o sistemica, per la durata totale di 72 ore, con monitoraggio continuo della temperatura cutanea e rettale profonda (sonda inserita a livello del plesso venoso profondo situato a circa 6 cm dall'orifizio anale). Se dallo studio funzionale cerebrale non emerge indicazione al trattamento, il neonato viene ritrasferito entro 24-48 ore al Centro Nascita per il prosieguo delle cure (Back –transport).

4.2 Procedura infermieristica

L'equipe medico chirurgica allertata per tempo, ha avuto tempo sufficiente per organizzare l'accoglienza e in modo particolare il personale infermieristico avrà provveduto alla preparazione dei materiali e dei presidi necessari a garantire l'inizio dell'Ipotermia Terapeutica. L'assistenza medico-infermieristica lavora in sinergia e in coordinamento, ognuno con le proprie competenze e conoscenze,

allo scopo di garantire un'assistenza finalizzata e di qualità, per cui si procederà al:

- Posizionamento del catetere ombelicale o di un'altra via venosa centrale. Può essere utile una via arteriosa per il monitoraggio della pressione arteriosa e per l'esecuzione dei prelievi;
- Trattamento delle eventuali convulsioni. Esistono protocolli basati su opinioni di esperti che adottano i seguenti farmaci: fenobarbital o fenitoina (di solito come prima scelta) oppure benzodiazepine (midazolam, lorazepam);
- Attuazione della cura nel neonato. Sarà di competenza infermieristica minimizzare gli stimoli esterni (luce, rumori, manipolazioni); porre attenzione al controllo posturale e ove possibile, prevedere variazioni posturali, che hanno scopo preventivo, curativo e riabilitativo e che sono indispensabili a prevenire il rischio di insorgenza delle lesioni da decubito, aggravate dal fatto che l'intera superficie cutanea del neonato poggia sul materassino, indispensabile per attuare l'ipotermia. L'infermiere deve essere a conoscenza di tale rischio e della gravità che esso comporta attuando tutte le misure preventive a riguardo;
- Iniziare la sedo-analgesia con morfina o fentanile in infusione continua;
- Mantenimento di livelli glicemici > 40 mg/dl e di una adeguata pressione arteriosa (PA media > 40 mmHg). In caso di ipotensione bisogna somministrare dopamina e dobutamina;
- Supporto farmacologico cardiovascolare su base clinico-strumentale (valutazione ecocardiografica);

- Gestione attenta dei liquidi in quanto, il neonato asfittico è a rischio di sviluppare un'insufficienza renale e una sindrome da inappropriata secrezione di adiuretina: in prima giornata di vita , infatti bisogna iniziare con 30-50 ml/kg/die, poi adattare l'apporto sulla base del bilancio idrico (da effettuarsi ogni 12 ore) e della valutazione cardiocircolatoria;
- Gestione degli elettroliti: nel neonato asfittico è frequente l'iponatremia da diluizione;
- Nutrizione enterale sospesa, in quanto la motilità intestinale risulta compromessa dall'ipotermia terapeutica. Al termine del trattamento ipotermico iniziare con cautela l'alimentazione per os;
- Trattamento con doppio antibiotico a copertura di una possibile sepsi. Bisogna adattare i dosaggi tenendo conto della possibile disfunzione epatica e renale;
- Attenzione al rischio di ipertensione polmonare nel neonato asfittico che può essere favorita dall'ipotermia e a volte risulta essere reversibile con il riscaldamento;
- L'assistenza ventilatoria va individualizzata. L'ipotermia in sé non rappresenta un'indicazione sufficiente alla ventilazione meccanica;
- Mantenimento delle condizioni di asepsi durante tutte le procedure in quanto a causa del trattamento ipotermico la probabilità di sviluppare infezioni aumenta;
- Adeguata, opportuna e corretta informazione riguardo le manovre medico-assistenziali fornite al neonato, ai genitori.

Questa rappresenta una competenza e una responsabilità non solo medica ma anche infermieristica.

4.3 Monitoraggio e follow-up

Una qualità fondamentale dell'assistenza infermieristica durante un trattamento ipotermico, consiste nel monitoraggio di vari parametri che ci permettono di continuare in maniera sicura il trattamento, in quanto, nel caso in cui il paziente dovesse presentare delle alterazioni importanti, bisognerebbe interrompere il trattamento ipotermico e di conseguenza non si raggiungerebbe una situazione di neuroprotezione nei confronti del danno ipossico-ischemico. I parametri che bisogna monitorare sono:

- Valutazione del peso, della diuresi (si tratterà di oliguria se la diuresi risulta essere $< 1\text{cc/kg/ora}$) e del bilancio liquidi ogni 8-12 ore;
- Rilevazione dei parametri vitali: FC, FR, SatO₂ ed altri in base alla necessità clinica;
- Monitoraggio continuo della temperatura interna, della temperatura cutanea e della temperatura dello scalpo. Quest'ultima solo in caso di ipotermia selettiva;
- Monitoraggio della pressione arteriosa cruenta o rilevazione della pressione arteriosa incruenta ogni ora;
- ECG ogni 24 ore, per valutare il ritmo cardiaco, soprattutto il tratto QT che potrebbe risultare allungato e che rappresenta segni di ischemia cardiaca;
- Valutazione della cute ogni 2 ore con conseguenti cambi posturali in relazione al tipo di apparecchiatura utilizzata;

- Monitoraggio laboratoristico (PCR, emocromo, emocoltura, coagulazione, emogasanalisi, creatininemia, azotemia, elettroliti, troponina);
- Registrazione continua dell'aEEG durante l'intero trattamento ipotermico;
- Ecografia cerebrale dopo le prime 24 ore, ripetuta ogni 48 ore per la prima settimana e poi su indicazione specifica;
- Elettroencefalogramma durante e a termine dell'ipotermia.



Il follow-up consiste nell'attuazione di una risonanza magnetica dell'encefalo entro il primo mese di vita e in un follow-up neuropsicomotorio almeno fino ai due anni di vita in modo tale da verificare l'efficacia del trattamento ipotermico andando a valutare la comparsa di eventuali disabilità.

4.4 Complicanze dell'ipotermia

Studi clinici controllati e randomizzati hanno dimostrato sicurezza ed efficacia dell'ipotermia terapeutica per i neonati a termine che presentano encefalopatia ipossi-ischemica e ciò ha indotto numerosi centri di TIN, che non hanno partecipato ai trial clinici, a offrire tale terapia senza rendersi conto del potenziale pericolo associato all'overcooling al di fuori di protocolli regionali standardizzati. L'esperienza mostra che occorrono mesi di preparazione, training, e approccio multidisciplinare prima che un programma di raffreddamento venga attuato all'interno di un reparto di TIN. L'overcooling è associato comunemente al raffreddamento inadeguatamente controllato che spesso avviene durante il trasporto del neonato, con grave asfissia, dai centri periferici alla TIN a causa di inadeguati controlli da parte di personale inesperto, oppure a causa di sistemi di raffreddamento non servo-controllati. È noto che i neonati asfittici hanno già di per sé un'alterata termoregolazione e uno studio ha riportato che durante il trasporto, in cui veniva attivata già un'ipotermia lieve passiva, ci sia almeno una temperatura registrata $< 30^{\circ}\text{C}$ nel 14% dei casi e $< 32^{\circ}\text{C}$ nel 34% dei casi e molto spesso i pazienti overcooling erano sottoposti ad un controllo intermittente della temperatura e non continuo. Gli effetti collaterali sistemici dell'ipotermia sembrano essere proporzionali al grado di raffreddamento e la maggior parte si verificano a temperature $< 34^{\circ}\text{C}$; la cosiddetta "cold-injury syndrome" include l'aumento di mortalità, soprattutto nei pretermine, sviluppo di sclerema, eritema cutaneo, acrocianosi, emorragia polmonare, insufficienza renale, aumento della viscosità del sangue e coagulazione vascolare disseminata,

ipoglicemia, disordini elettrolitici e dell'equilibrio acido-base, aumento del rischio di infezioni e disturbi cardiovascolari. L'arresto cardiaco e la tachiaritmia ventricolare sono stati riportati soprattutto nei neonati con TR < 34 durante la trasfusione di sangue non riscaldata. I meccanismi degli effetti dell'overcooling sugli esiti cerebrali non sono noti ma potrebbero essere legati alla disfunzione miocardica che porterebbe alla riduzione della gittata cardiaca, ipotensione sistemica e perfusione cerebrale ridotta. Le complicanze sistemiche dell'ipotermia terapeutica in una TIN con un setting controllato sono stati studiati nel corso di studi pilota e studi clinici controllati e randomizzati. Anche se questi studi suggeriscono che tale metodica è generalmente sicura, è importante essere comunque a conoscenza di queste possibili complicanze in modo tale da saper come intervenire. La presenza di queste complicanze, se non riescono ad essere gestite, comportano l'interruzione del trattamento ipotermico. Le principali complicanze sistemiche sono:

- Complicanze cardiovascolari. Attuali meta-analisi di tutti i trials sull'ipotermia neonatale documentano che il solo effetto cardiovascolare dell'ipotermia è la bradicardia sinusale fisiologica poiché rallenta il pacemaker atriale e la conduzione intracardiaca; l'intervallo QT può essere allungato e talvolta può esserci ipotensione. È fondamentale monitorare continuamente la pressione arteriosa e cercare di mantenere un valore medio $\geq 40-45$ mmHg;
- Complicanze polmonari. Durante l'ipotermia terapeutica, il tasso metabolico si riduce dal 5% all'8% quando la temperatura corporea scende di 1°C. Per ogni diminuzione di 1°C si verifica

un aumento del PH di 0,015 e una diminuzione della PCO₂ e della PO₂ rispettivamente del 4% e del 7%. Quindi i valori ematici devono essere adeguatamente corretti tenendo presente il grado di temperatura interna del corpo in quanto, un abbassamento eccessivo di anidride carbonica altera l'autoregolazione cerebrale e riduce la perfusione cerebrale. Un'iperossiemia grave (PO₂ > 200mmHg) e un'ipocapnia grave (PCO₂ < 20 mmHg), durante le prime 2 ore di vita, sono state associate ad esiti avversi nei neonati con encefalopatia ipossischemica. Inoltre, il tasso di mortalità o l'invalidità a 18-22 mesi di età aumentavano con una durata cumulativa maggiore di esposizione a PCO₂ <35 mmHg. Alcuni studi riportano un aumento dell'ipertensione polmonare persistente che ha richiesto il trattamento con l'ossido nitrico ma in altri studi, quali il TOBY trial, è stato dimostrato che non vi è differenza di incidenza dell'ipertensione polmonare persistente nei trattati e non trattati;

- Complicanze ematologiche. Le alterazioni della coagulazione indotte dall'ipotermia includono disfunzioni piastriniche, aumentata attività fibrinolitica, allungamento del tempo di protrombina e di tromboplastina parziale e trombocitopenia. L'ipotermia può causare uno spostamento intracellulare di potassio ed un eventuale correzione aggressiva dell'ipokaliemia può portare ad una iperkaliemia durante la fase di rimbalzo. L'ipocalcemia, l'ipoglicemia e l'ipomagnesemia sono comuni nei bambini asfittici ma sembra non esserci alcuna differenza significativa tra il gruppo dei trattati e dei non trattati con ipotermia terapeutica. La ridotta perfusione tissutale durante

l'ipotermia causa l'acidosi lattica; inoltre l'ipotermia sposta la curva di dissociazione dell'emoglobina a sinistra riducendo la disponibilità di ossigeno ai tessuti contribuendo all'acidosi metabolica. Comunque in nessuno dei tre grandi trials randomizzati sono stati riportati aumenti di complicanze emorragiche. L'ipotermia severa non causa emorragie cerebrali in modelli animali e uno studio italiano mostra che l'ipotermia severa sistemica fino a un target di temperatura rettale di 30° C sembra essere sicura;

- Complicanze renali. È noto che l'ipotermia sopprime l'ormone antidiuretico e in modelli animali si associa anche ad una diminuzione della perfusione urinaria e di filtrazione glomerulare. Tuttavia meta-analisi di cinque trials non hanno mostrato differenze statisticamente significative nel tasso di oliguria;
- Effetti immunologici. Numerosi studi hanno dimostrato un effetto immunosoppressivo e anti infiammatorio. Tuttavia meta-analisi di cinque trials, che riportano gli effetti dell'ipotermia sulla sepsi, non mostrano nessun aumento del rischio di infezione, probabilmente mascherato dall'uso routinario degli antibiotici nel neonato asfittico trattato con ipotermia;
- Brivido. Con questo termine si intende un'improvvisa ed involontaria contrazione dei muscoli, secondaria a vari fattori tra cui il freddo. Per evitare questa complicanza, che provoca un aumento del metabolismo corporeo con lo scopo di produrre calore, si consiglia un attento controllo infermieristico volto ad individuare le manifestazioni principali. Il trattamento prevede l'utilizzo di farmaci che abbassano la soglia di comparsa del

brivido, come ad esempio il paracetamolo, o che lo sopprimono, come i sedativi o gli oppiacei. Un ulteriore metodo per il controllo del brivido è rappresentato dallo skin counterwarming: ossia il riscaldamento mirato alle zone in cui si ha maggior presenza di termocettori, come le estremità (mani e piedi) ed il viso, per migliorare il controllo delle contrazioni involontarie.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali correlati ai due differenti metodi di raffreddamento, numerosi studi hanno dimostrato che l'unica differenza rilevante tra il TOBY trial e il COOL-CAP trial è il metodo utilizzato per ottenere il raffreddamento. Infatti, nessuna differenza significativa è stata dimostrata nell'incidenza di aritmie e coagulopatie; nel gruppo TOBY maggiore è stata l'incidenza di ipotensione (pressione arteriosa media ≤ 40 mmHg) ma non è nota la percentuale di neonati trattati che hanno avuto bisogno di boli di fluidi e inotropi. Inoltre, numerosi sono i farmaci utilizzati nel neonato asfittico (anticonvulsivanti, antibiotici, inotropi, ecc.) trattato con ipotermia e sicuramente il metabolismo e l'escrezione di tali farmaci potrebbe essere modificato dal raffreddamento. Infatti, il metabolismo del fenobarbital, della morfina, del vecuronio nel fegato risulta essere rallentato per l'effetto dell'ipotermia sugli enzimi temperatura dipendenti del Citocromo P450. Pertanto in corso di tale trattamento occorre monitorizzare i farmaci anticonvulsivanti, sedativi e paralizzanti per evitare dosi tossiche visto anche l'associazione con disfunzioni epatiche negli asfittici. I farmaci che vengono escreti immutati, quali la gentamicina, attraverso i reni appaiono essere

meno influenzati dal trattamento dell'ipotermia ma vanno adeguati nel dosaggio in relazione all'insufficienza renale di base.

4.5 Terapie aggiuntive

L'ipotermia non protegge completamente un cervello danneggiato che soprattutto nelle forme gravi di danno ipossico-ischemico non può essere salvato. Sono necessari farmaci durante e dopo l'ipotermia che possono migliorare la neuro-protezione, estendendo la finestra terapeutica o provvedendo ad una protezione sinergica. D'altro canto è importante considerare che i farmaci somministrati durante il periodo neonatale potrebbero essere tossici per il cervello immaturo. Inoltre durante l'ipotermia, l'escrezione dei metaboliti può essere modificata. Le convulsioni sono comunemente associate all'encefalopatia ipossi-ischemica e quindi i farmaci antiepilettici sono molto usati e il loro meccanismo di azione può contribuire alla neuro-protezione. Infatti sembra che gli eventi neuronali e sinaptici causati dall'insufficienza energetica primaria da ischemia cerebrale siano simili a quelli causati dalla scarica neuronale abnorme indotta da convulsioni epilettiche. Pertanto tali farmaci sono stati testati come strategia neuro-protettiva nell'encefalopatia ipossi-ischemica. Ci sono forti prove che il processo infiammatorio che si verifica in seguito al danno ipossico-ischemico aumenta il tasso di mortalità delle cellule nella fase latente e vi sono alcune prove che affermano che possono svolgere un ruolo fondamentale anche l'ossigeno, i radicali liberi e le eccito-tossine. Quindi è ragionevole considerare che gli agenti che modulano questi processi potrebbero aumentare l'efficacia del trattamento ipotermico. Ci sono numerosi studi in corso. Tra questi abbiamo uno studio di fase II su neonati che presentano encefalopatia ipossi-ischemica e che

vengono trattati con ipotermia terapeutica, che dimostra che l'aggiunta dell'utilizzo del trattamento con anticonvulsivante, il topiramato, non ha comportato l'affermarsi di eventi avversi ma non ha migliorato significativamente il tasso di mortalità o di disabilità neurologica rispetto al solo trattamento ipotermico. Più incoraggiante è un piccolo studio effettuato su 30 neonati che presentavano encefalopatia ipossi-ischemica e sottoposti, oltre al trattamento ipotermico, anche alla somministrazione della melatonina, un ormone endogeno, che ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza a 6 mesi di età senza presentare anomalie neurologiche o dello sviluppo. Tuttavia questi risultati sono preliminari e devono essere convalidati da studi più ampi. Uno dei farmaci neuroterapici più promettenti è l'eritropoietina ricombinante (rEpo) che presenta effetti antiapoptotici, antiossidanti, anti-eccitotossici ed antinfiammatori. Inoltre promuove la proliferazione, la maturazione e la differenziazione di oligodendrociti e neuroni, che potrebbe contribuire a promuovere l'attività di neuroprotezione dell'ipotermia terapeutica. Infatti, piccoli studi randomizzati su neonati che presentano encefalopatia ipossi-ischemica hanno dimostrato un netto miglioramento sullo sviluppo neuronale in seguito alla somministrazione di un'unica dose di rEpo.

Conclusioni

Dall'esame di tutti i dati, contenuti all'interno degli articoli presi in considerazione nella tesi, è emerso che l'ipotermia terapeutica è stabilita come la cura standard per migliorare il recupero neurologico nei neonati con encefalopatia ipossi-ischemica in evoluzione da moderata a grave e che soddisfano dei particolari tipi di criteri di inclusione. E' un iter metodico, studiato da pochi anni e non applicabile a tutti i tipi di danni asfittici. Richiede infatti una preparazione del personale non solo medico, ma anche infermieristico per quanto riguarda gli aspetti tecnici, gestionali e di prevenzione dei possibili effetti avversi, ma con le dovute conoscenze ed abilità può rivelarsi un utile strumento a disposizione dei sanitari. In Italia l'ipotermia terapeutica non viene inserita all'interno dei protocolli di tutti gli ospedali, ma solo di alcuni. Affinché avvenga il miglioramento delle aziende ospedaliere, è quindi consigliabile la valutazione e l'inserimento di detta procedura all'interno dei metodi operativi sia per il beneficio che riporta il paziente, sia per un fattore di tipo economico. Infatti risulta più dispendiosa la cura a domicilio o nei reparti di lungodegenza, di un paziente neurologicamente compromesso, che la formazione del personale e l'acquisto dei presidi necessari per eseguire il trattamento ipotermico. Essendo una tecnica abbastanza innovativa, numerosi sono ancora gli studi clinici e sperimentali che devono essere effettuati affinché venga raggiunto il protocollo ottimale ma nonostante ciò, il protocollo attuale risulta essere abbastanza efficace e sicuro. Ulteriori miglioramenti dell'attività di neuro-protezione dell'ipotermia terapeutica possono provenire dal controllo della piressia durante il travaglio e durante e dopo la

rianimazione, dall'iniziare prima il trattamento ipotermico e dall'utilizzo di un co-trattamento con farmaci neuro-protettivi. Infatti le priorità chiave per ulteriori richieste includono: la valutazione dei rischi e dei benefici dell'ipotermia terapeutica nei bambini che presentano un'encefalopatia ipossico-ischemica lieve; Studi sul miglioramento dell'assistenza durante il travaglio, in particolare prove che verificano che prevenire la preeclampsia materna riduca il rischio di encefalopatia ipossi-ischemica neonatale; Studi per identificare e sviluppare interventi neuro-protettivi più efficaci in combinazione con l'ipotermia terapeutica ma anche nelle situazioni in cui il trattamento ipotermico risulta essere inappropriato, come nei neonati estremamente prematuri; Infine identificazione e perfezionamento di biomarcatori come le registrazioni EEG per indentificare in modo più affidabile i neonati affetti da encefalopatia ipossi-ischemica che potrebbero trarre beneficio dal trattamento ipotermico.

Bibliografia

- Ancona G, Pomero P, Ferrari F, (2012), Gruppo di studio Neurologia Neonatale -Società italiana di Neonatologia. Raccomandazioni per l'assistenza al neonato con encefalopatia ipossico-ischemica possibile candidato al trattamento ipotermico. Biomedica.
- Badon P. Cesaro S. (2002), Manuale di Nursing Pediatrico. Casa Editrice Ambrosiana.
- Badon P. Zampieron A. (2010), Procedure infermieristiche in Pediatria. Casa Editrice Ambrosiana.
- Conti G. and others (2012), Neuroprotection and hypothermia in infants and children. Current Drug Targets BSP (11) 925-935
- Cooper DJ. (2011), Induced hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy:
- Erecinska M, Thoresen M, Silver IA (2003), Effect of hypothermia on energy metabolism in mammalian central nervous system. J cereb Blood Flow Metab; 23 500-513
- Lambrechts H, Bali S (2010), Therapeutic Hypothermia for infants ≥ 35 wks with moderate or severe Hypoxic Ischaemic Encephalopathy (HIE). Clinical Guideline Northern Health and Social Care Trust.
- Polderman HK, Callaghan J (2006) , Equipment review: cooling catheters to induce therapeutic hypothermia? Critic care, 10: 234.
- Polderman KH, Herold I. (2009), Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical

consideration,side effect and cooling methods. Crit care Med, 37:1101-1120.

- Seder DB, Van der Hloot TE (2009), Methods of cooling: practical aspect of therapeutic temperature management.Crit Care Med Jul; 37 (7 Suppl.): S 211-222.

Ringraziamenti

Desidero ringraziare innanzitutto il relatore di questa tesi, il Dottore Gennaro De Falco, per la disponibilità, l'attenzione e la gentilezza dimostrata durante la stesura del lavoro e durante tutto il percorso di preparazione alla laurea.

Ringrazio il presidente del corso di laurea di Infermieristica Pediatrica, il Professore Alfonso Papparella per la disponibilità ed il sostegno rivolto a noi studenti.

Ringrazio la mia ex coordinatrice, la Dottoressa Clelia Esposito, che ha contribuito alla mia crescita, non solo durante questo percorso di studio ma anche in quello di vita, dimostrandosi sempre presente e dispensando ottimi consigli.

Ringrazio la mia famiglia che mi è sempre stata accanto e non mi ha mai fatto mancare il suo sostegno ed il suo aiuto durante tutti questi anni, che mi ha sempre sopportato nei giorni prima degli esami nonostante fossi intrattabile. Senza di loro non sarei mai riuscita a diventare quella che sono. Un ringraziamento speciale va a mia nonna che i giorni prima degli esami non riusciva a dormire perché troppo in ansia e che una volta superati era la prima ad esultare con me; ai miei zii che sono stati sempre presenti anche con un semplice messaggio; a mio fratello Bartolo che nonostante i vari litigi, mi ha sempre sopportato durante i miei continui sbalzi di umore; ed infine a mia mamma che mi è sempre stata accanto, aiutando e confortandomi nei momenti difficili, incoraggiandomi, a suo modo, prima di ogni esame e insegnando ad essere forte nel rialzarmi dopo ogni caduta. A lei devo ciò che sono ed è l'unica persona a cui vorrei assomigliare.

Ringrazio tutti i miei amici che mi hanno sopportata ad ogni uscita quando iniziavo a parlare, senza mai fermarmi, di ciò che avevo fatto durante il tirocinio e alle continue diagnosi che effettuavo. A tutti voi così diversi ma così importanti, ognuno per ragioni uniche e speciali senza la quale non riuscirei più a vedermi e consapevole del fatto di aver avuto la fortuna rara di aver trovato degli amici veri. Tra tutti ringrazio Salvatore e Jennifer per aver sopportato con amore tante paranoie e per avermi aiutata in qualsiasi momento di difficoltà. Anche in questo periodo così particolare, che ci ha tenuto lontano fisicamente, hanno trovato il modo di essere sempre presenti.

Ringrazio Natalie, la miglior persona che potessi mai incontrare, per esserci sempre stata in ogni istante, anche nei momenti in cui qualsiasi persona sana di mente sarebbe scappata, per poterla chiamare a qualsiasi ora della notte, tanto sapevo che mi avrebbe risposto ed aiutata in qualsiasi modo. È stata con me ogni giorno prima di un esame anche fino a notte fonda, ascoltandomi ripetere l'intero programma per più volte ed aiutandomi, anche in maniera buffa, a ricordare tutti i termini. Mi ha sempre incoraggiata a non mollare mai e a guardare avanti a testa alta per arrivare fino a questo momento. Questa laurea è anche un po' sua e a parole non riesco a descrivere il bene che le voglio e quanto le sia grata.

Ringrazio tutte le amiche che ho avuto l'onore di conoscere durante i tre anni universitari con la quale ho condiviso centinaia di ore in facoltà, a lezione, al tirocinio, le ansie pre-esame e le attese agli appelli. Senza il loro supporto non avrei saputo affrontare gran parte delle prove superate e grazie a loro, momenti di fatica si sono rilevati occasioni di condivisione e, senza dubbio di gioia. Tra tutte ringrazio

Martina con la quale ho condiviso per ben due anni l'attività del tirocinio e numerose avventure; si è dimostrata una vera amica, dolcissima, che ti supporta sempre e con la quale si può parlare di tutto. Spero che continueremo a far parte l'una della vita dell'altra.

Ringrazio i bambini che ho incontrato in questi anni che nonostante la loro tenera età mi hanno fatto capire le cose veramente importanti della vita, che con un semplice sorriso erano in grado di mostrare tutta la loro forza e dolcezza, che con un semplice gesto riuscivano a farmi dimenticare della stanchezza e di tutti i sacrifici che ho dovuto fare e di avermi fatto capire di aver scelto il percorso giusto.

Ringrazio tutte le infermiere che ho incontrato durante il tirocinio, per avermi passato il loro sapere, per essersi fidate di me e che mi hanno fatto sentire, non una semplice tirocinante, ma parte integrante dell'equipe.

Ringrazio me stessa per tutti i sacrifici che ho fatto, per le gioie e i dispiaceri che mi hanno accompagnata in questo percorso. Per non aver mollato MAI. Per tutto ciò che porto con me, le conoscenze teoriche ma soprattutto le capacità pratiche. Grazie all'esperienza diretta ho capito cosa significa essere un'infermiera pediatrica, mi sono innamorata della mia professione e sono orgogliosa di farne parte.

Ed infine ringrazio mio padre e mio nonno, ai quali dedico la mia tesi e che dal cielo staranno festeggiando insieme a me. Spero che siano orgogliosi dei miei risultati e di quella che sono diventata!