

# Linee Guida Trattamento Intensivo Trauma cranico pediatrico severo

## Gruppo di lavoro

### RESPONSABILE DEL PROGETTO

Leonardo Bussolin (AOU Meyer)

### COMITATO PROMOTORE

Leonardo Bussolin (AOU Meyer), Giorgio Conti (Presidente SARNePI)

### COORDINAMENTO DEI LAVORI

Leonardo Bussolin (AOU Meyer), Martina Falconi (AOU Meyer), Salvatore De Masi (AOU Meyer), Niccolò Parri (AOU Meyer), Maria Carmela Leo (AOU Meyer)

### SEGRETERIA SCIENTIFICA

Salvatore De Masi (AOU Meyer), Niccolò Parri (AOU Meyer)  
Martina Falconi (AOU Meyer), Klaus Peter Biermann (AOU Meyer), Maria Carmela Leo (AOU Meyer)

### ESPERTI DOCUMENTALISTI

Alessandra Bettiol (UNIFI), Ersilia Lucenteforte (UNIFI)

### ORGANIZZAZIONE TECNICA:

Maria Carmela Leo (AOU Meyer)

1 ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI

2 INTRODUZIONE

3 METODOLOGIA

4 RISULTATI

5 GLOSSARIO



**SIARTI**  
PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER



Il presente documento è disponibile per il download e la stampa all'indirizzo [www.siaarti.it/standardclinici](http://www.siaarti.it/standardclinici)



## Versione

Linee Guida Trattamento Intensivo Trauma cranico pediatrico - versione 01  
Pubblicato il 30.05.2019

## PANEL MULTIDISCIPLINARE DEGLI ESPERTI

### SOCIETÀ SCIENTIFICHE

#### Società Italiana di Medicina Emergenza Urgenza Pediatrica (SIMEUP)

Riccardo Lubrano (Presidente)

Raffaele Falsaperla (Rappresentante Delegato)

#### Società Italiana di Neurosonologia ed Emodinamica Cerebrale (SINSEC)

Francesca Melosi (Rappresentante Delegato)

#### Società Italiana di Pediatria (SIP)

Rino Agostiniani (Rappresentante Delegato)

Mangiantini Francesca (Rappresentante Delegato)

#### Società Italiana di Neurochirurgia (SINCH)

Giuseppe Talamonti (Rappresentante Delegato)

#### Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI)

Calderini Edoardo (Rappresentante Delegato)

#### Società di Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica Italiana (SARNePI)

Aldo Mancino (Rappresentante Delegato)

#### Accademia Medica ed Infermieristica di Emergenza e Terapia Intensiva Pediatrica (AMIETIP)

Marco De Luca (Rappresentante Delegato)

2

### ASSOCIAZIONI LAICHE

#### Semi per la SIDS - Onlus

Ada Macchiarini (Rappresentante Delegato)

### ANAL

#### ISI E VALUTAZIONE DELLA LETTERATURA

Salvatore De Masi<sup>1</sup>; Leonardo Bussolin<sup>6</sup>; Martina Falconi<sup>2</sup>;  
Anna Rosati<sup>3</sup>; Maria Carmela Leo<sup>2</sup>; Barbara Spacca<sup>8</sup>; Niccolò Parri<sup>10</sup>;  
Klaus Peter Biermann<sup>1</sup>; Alessandra Grassi<sup>1</sup>; Alessandra Bettiol<sup>4</sup>;  
Ersilia Lucenteforte<sup>5</sup>; Alessandra Pugi<sup>1</sup>; Elisabetta Bigagli<sup>4</sup>;  
Costanza Cecchi<sup>7</sup>; Manuela Grandoni<sup>8</sup>; Marta Pedretti<sup>9</sup>.

<sup>1</sup> Clinical Trial Office, AOUMeyer - Firenze;

<sup>2</sup> Segreteria Tecnico Scientifica del Comitato Etico Pediatrico Regionale, AOUMeyer - Firenze;

<sup>3</sup> Centro Eccellenza Neuroscienze, AOUMeyer - Firenze;

<sup>4</sup> Dipartimento Neurofarba, UNIFI - Firenze;

<sup>5</sup> Biostatistico, UNIPI - Pisa;

<sup>6</sup> Trauma Center e Neuroanestesia e Rianimazione, AOUMeyer - Firenze;

<sup>7</sup> Anestesia e Rianimazione, AOUMeyer - Firenze;

<sup>8</sup> Neurochirurgia, AOUMeyer - Firenze

<sup>9</sup> Collaboratore Esterno;

<sup>10</sup> Pronto Soccorso Trauma Center, AOUMeyer - Firenze

## ESPERTI INDIPENDENTI

**Angileri Sandra**

Neuroanestesia, AOUMeyer - Firenze

**Baldazzi Marzia**

Anestesia, Rianimazione ed Emergenza Territoriale,  
Osp. Maggiore – AUSL di Bologna

**Bertuetti Rita**

Anestesia e Rianimazione, Istituto Anestesia - Brescia

**Biermann Klaus Peter**

Infermiere AOUMeyer – Firenze

**Carai Andrea**

Neurochirurgia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – Roma

**Cecchi Costanza**

Anestesia e Rianimazione, AOUMeyer – Firenze

**Coniglio Carlo**

Anestesia, Rianimazione ed Emergenza Territoriale, Osp. Maggiore –  
AUSL di Bologna

**Conio Alessandra**

Anestesia e Rianimazione, Ospedale Regina Margherita – Torino

**Crescioli Massimo**

Anestesia e Rianimazione, AOUMeyer – Firenze

**D'Amato Luigia**

Anestesia e Rianimazione, Santobono – Napoli

**De Masi Salvatore**

Epidemiologia, AOUMeyer – Firenze

**Grandoni Manuela**

Neurochirurgia, AOUMeyer – Firenze

**Iaccarino Corrado**

Neurochirurgia, AOU di Parma

**Lucenteforte Ersilia**

Biostatistico UNIFI – Pisa

**Magnoni Sandra**

Anestesia e Rianimazione, Ospedale S.Chiera – Trento

**Masotti Anita**

Anestesia e Rianimazione, AOUMeyer – Firenze

**Meneghini Luisa**

Anestesia e Rianimazione, Policlinico - Padova

**Minardi Carmelo**

Anestesia e Rianimazione, Policlinico Catania

**Moscatelli Andrea**

Anestesia e Rianimazione IRCCS Istituto Giannina Gaslini – Genova

**Piazza Serena**

Anestesia e Rianimazione, AOUMeyer – Firenze

**Picardo Sergio Giuseppe**

Anestesia e Rianimazione, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – Roma

**Pittalis Angela**

Anestesia e Rianimazione, IRCCS Burlo Garofalo - Trieste

**Pizzi Simone**

Anestesia e Rianimazione Pediatrica, AOUIOR Presidio Salesi- Ancona

**Pompucci Angelo**

Neurochirurgia, Policlinico Gemelli – Roma

**Rosati Anna**

Neurologia Pediatrica, AOUMeyer – Firenze

**Rizzo Giuliana**

Anestesia e Rianimazione, AOUMeyer – Firenze

**Sagredini Raffaella**

Anestesia e Rianimazione, IRCCS Burlo Garofalo – Trieste

**Silipo Roberta**

Anestesia e Rianimazione, AOUMeyer – Firenze

**Spacca Barbara**

Neurochirurgia, AOUMeyer – Firenze

**Stoppa Francesca**

Anestesia e Rianimazione, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – Roma

**Tuccinardi Germana**

Anestesia e Rianimazione, AOUMeyer – Firenze

### Quesito 1: Indicazione al monitoraggio della pressione intracranica

#### Raccomandazione 1

Il monitoraggio della pressione intracranica (ICP) può essere considerato in pazienti pediatrici con trauma cranico indipendentemente dalla gravità della situazione clinica. I pochi studi disponibili tuttavia non riescono a dimostrare effetti del monitoraggio su outcome clinici, come la sopravvivenza, tranne che in sottopopolazioni particolarmente gravi.

### Quesito 2: Valore soglia per il trattamento dell'ipertensione intracranica

#### Raccomandazione 2

Il trattamento della pressione intracranica (ICP) può essere considerato in pazienti pediatrici con trauma cranico quando l'ICP giunge al valore soglia di 20 mmHg.

#### Raccomandazione 3

Il trattamento della pressione intracranica (ICP) può essere considerato, anche a valori soglia inferiori a 20 mmHg, fino ad un minimo di 15 mmHg, in funzione di un giudizio clinico complessivo che tenga conto dell'età, delle caratteristiche e dell'andamento clinico del singolo paziente.

### Quesito 3: Valori soglia di pressione di perfusione cerebrale

#### Raccomandazione 4

Un valore soglia di pressione di perfusione cerebrale (CPP) di 40 mmHg può essere considerato in pazienti pediatrici con trauma cranico severo.

#### Raccomandazione 5

Valori soglia età specifici di CPP possono essere considerati all'interno del range 40-50 mmHg, considerando valori più elevati negli adolescenti e più bassi nei primi anni di vita.

### Quesito 4: Neuromonitoraggio avanzato

#### Raccomandazione 6

Se il monitoraggio dell'ossigenazione cerebrale è effettuato, il mantenimento della pressione parziale di ossigeno tissutale (PbtO<sub>2</sub>)  $\geq$  10 mmHg, può essere considerato.

#### Raccomandazione 7

L'impiego della near-infrared spectroscopy (NIRS) quale strumento di neuro-monitoraggio avanzato, può, a giudizio del panel, essere considerato.

### Quesito 5: Diagnostica per immagini

#### Raccomandazione 8

In assenza di deterioramento neurologico e/o aumento della pressione intracranica in pazienti pediatrici con trauma cranico severo, la ripetizione della TC non è raccomandata.

### Quesito 6: Terapia iperosmolare

#### Raccomandazione 9

L'impiego della soluzione salina ipertonica al 3% nei pazienti pediatrici con trauma cranico severo e ipertensione endocranica dovrebbe essere considerato. Il range terapeutico dovrebbe essere compreso tra 6.5 e 10 mL/kg da somministrare in bolo seguito dall'infusione continua di 0,1-1 mL/Kg/h. L'osmolarità sierica dovrebbe essere mantenuta al di sotto di 360 mOsm/L.

### Quesito 7: Controllo della temperatura

#### Raccomandazione 10

L'ipotermia terapeutica nei pazienti pediatrici con trauma cranico severo deve essere evitata.

### Quesito 8: Drenaggio del liquido cefalo-rachidiano

#### Raccomandazione 11

Il drenaggio ventricolare può essere considerato nel management della ipertensione intracranica (ICP) in pazienti pediatrici con trauma cranico severo in casi selezionati ed in centri specializzati in grado di garantire expertise di alto livello.

#### Raccomandazione 12

Il drenaggio lombare può essere considerato nel management della ipertensione intracranica (ICP) refrattaria in pazienti pediatrici con trauma cranico severo e in assenza di lesioni occupanti spazio e/o shift della linea mediana.

### Quesito 9: Craniotomia decompressiva

#### Raccomandazione 13

La craniotomia decompressiva può essere considerata nei pazienti pediatrici con trauma cranico severo, in caso di ipertensione intra-cranica refrattaria a rapida evolutività.

#### Raccomandazione 14

È raccomandata particolare cautela nella detection della refrattarietà a tutti i precedenti trattamenti dell'ipertensione intra-cranica in pazienti pediatrici con trauma cranico severo, al fine di selezionare pazienti eleggibili alla craniotomia decompressiva per i quali il rapporto rischi/benefici sia favorevole.

#### Raccomandazione 15

È raccomandata la discussione con le famiglie circa l'opportunità, i rischi, i benefici e le possibilità alternative alla craniotomia decompressiva da effettuare su pazienti pediatrici con trauma cranico severo, considerando la possibilità di esiti in stato vegetativo persistente.

### Quesito 10: Iperventilazione

#### Raccomandazione 16

Il ricorso all'iperventilazione profilattica spinta ( $\text{PaCO}_2 < 30 \text{ mmHg}$ ) nelle 48 ore successive al trauma cranico in paziente pediatrico, dovrebbe essere evitato.

#### Raccomandazione 17

In caso di uso dell'iperventilazione profilattica spinta nel paziente pediatrico con trauma cranico severo, può essere considerato il ricorso al neuro-monitoraggio avanzato, finalizzato alla valutazione dell'ischemia cerebrale.

### Quesito 11: Corticosteroidi

#### Raccomandazione 18

L'uso di corticosteroidi per migliorare gli esiti clinici o ridurre l'ipertensione intracranica in pazienti pediatrici con trauma cranico severo non è raccomandato.

**Quesito 12: Analgesici, sedativi e blocco neuromuscolare****Raccomandazione 19**

Riguardo la sedo-analgesia, che peraltro deve essere sempre eseguita, non esistono sufficienti evidenze per raccomandare specifici farmaci analgesici e sedativi nel paziente pediatrico con trauma cranico severo. In assenza di dati su outcome clinici, il panel ritiene che la scelta dei farmaci analgesici e sedativi deve essere lasciata al giudizio clinico.

**Raccomandazione 20**

Non esistono sufficienti evidenze per raccomandare l'impiego di agenti bloccanti neuro-muscolari nel paziente pediatrico con trauma cranico severo. In assenza di dati su outcome clinici, il panel ritiene che la scelta deve essere lasciata al giudizio clinico.

**Raccomandazione 21**

In assenza di evidenze specifiche a supporto dell'efficacia di un monitoraggio del livello di sedazione ed analgesia del paziente pediatrico con trauma cranico severo sottoposto a trattamenti analgesici e sedativi, il panel ritiene che dovrebbe essere considerato un attento monitoraggio clinico.

**Quesito 13: Glucosio e Nutrizione****Raccomandazione 22**

Il controllo glicemico per il monitoraggio del paziente pediatrico con trauma cranico severo dovrebbe essere deciso sulla base di una valutazione clinica individuale.

**Quesito 14: Proflassi antiepilettica****Raccomandazione 23**

Il trattamento profilattico farmacologico anti-epilettico nel paziente pediatrico con trauma cranico severo, non è raccomandato.

**Quesito 15: Barbiturici****Raccomandazione 24**

La somministrazione di alte dosi di barbiturici in pazienti pediatrici con trauma cranico severo e stabilità emodinamica, può essere considerata in presenza di ipertensione intra-cranica.

**Raccomandazione 25**

In corso di somministrazione di alte dosi di barbiturici, il monitoraggio della pressione arteriosa, il monitoraggio EEG e il supporto cardiovascolare devono essere considerati per titolare l'infusione alla burst suppression.

## RACCOMANDAZIONI PER LA RICERCA

**Quesito 3: Valori soglia di pressione di perfusione cerebrale****Raccomandazione R1**

È raccomandato lo sviluppo di studi condotti su popolazioni pediatriche con trauma cranico severo, miranti a stabilire valori soglia di CPP in funzione dell'età. Tali studi potranno essere condotti all'interno della comune pratica clinica (studi osservazionali) e prevedere la valutazione della CPP in riferimento a end point clinici rilevanti.

**Quesito 4: Neuromonitoraggio avanzato****Raccomandazione R2**

È raccomandato lo sviluppo di studi condotti su popolazioni pediatriche con trauma cranico, miranti a stabilire l'efficacia e il timing del monitoraggio della ossigenazione cerebrale.

**Quesito 5: Diagnostica per immagini****Raccomandazione R3**

È raccomandato lo sviluppo di studi volti a definire il ruolo ed il timing dell'MRI nel trauma cranico pediatrico.

**Quesito 6: Terapia iperosmolare****Raccomandazione R4**

È raccomandato lo sviluppo di studi specifici tendenti a valutare l'effetto della terapia iper-osmolare sull'ipertensione intracranica del paziente pediatrico con trauma severo. Tali studi dovranno indagare i diversi dosaggi e le diverse concentrazioni.

**Quesito 13: Glucosio e Nutrizione****Raccomandazione R5**

Sono sollecitati studi prognostici miranti a stimare gli effetti dei diversi valori di glicemia su outcome sfavorevoli nel paziente pediatrico con trauma cranico severo. Sono inoltre sollecitati studi miranti a valutare l'efficacia di interventi di monitoraggio e correzione dell'iperglicemia su outcome clinici nel paziente pediatrico con trauma cranico severo.

Il trauma cranico rappresenta la patologia traumatica più frequente in età pediatrica e tra le cause principali di mortalità e morbidità in questa fascia di età.

Nei Paesi sviluppati il trauma cranico presenta un'incidenza annuale stimata pari 1850 bambini/100.000 per la fascia di età 0-4 anni, di 1100/100.000 per la fascia 5-9 anni e di 1170/100.000 per la fascia 10-14anni [Quayle KS, et al. N Engl J Med. 2014, 371(20):1945-7].

Il trauma cranico viene distinto in lieve, moderato o severo in base al valore del Glasgow Coma Score (GCS). Considerando questo criterio, il trauma cranico è lieve con GCS 14-15, moderato con GCS 9-13 e grave con GCS  $\leq$  8 ed il quadro clinico sarà espressione dell'entità delle lesioni prodotte, che possono essere primarie o secondarie.

Le lesioni primarie sono conseguenza del danno causato dall'energia cinetica dell'agente traumatizzante al momento dell'impatto. Le lesioni secondarie sono complicanze che insorgono a distanza e possono consistere nella sindrome di ipertensione endocranica, innescata da meccanismi di ischemia e anossia, oppure in infezioni del contenuto intracranico (meningiti, ascessi) dovute a contaminazione delle meningi o del cervello, nel caso di traumi aperti e penetranti [Tab. 1].

TABELLA 1

**LESIONI PRIMARIE****Fratture craniche****Emorragie extraparenchimali:**

- > Ematoma epidurale
- > Ematoma subdurale
- > Emorragia subaracnoidea
- > Emorragia intraventricolare

**Lesioni intraparenchimali:**

- > Contusioni corticali
- > Ematoma cerebrale
- > Danno assonale diffuso
- > Lesioni cerebrali profonde e del tronco dell'encefalo

**LESIONI SECONDARIE**

- Rigonfiamento/edema
- Ernie cerebrali
- Lesioni ischemiche
- Infarcimento emorragico
- Infezioni

Un'ulteriore definizione clinica di trauma cranico severo pediatrico viene attribuita a bambini che presentino almeno uno dei seguenti segni o sintomi:

- perdita di coscienza > 5 minuti
- segni neurologici focali
- segni di frattura complicata della volta (depressione o diastasi)
- segni di frattura della base
- GCS < 13 o in rapido calo di 2 punti.

Il quadro evolutivo clinico, i percorsi diagnostici e il trattamento intensivo del trauma cranico severo nel paziente pediatrico differiscono notevolmente rispetto all'adulto per le peculiarità anatomico-funzionali e fisiopatologiche del neonato e del bambino. In particolare, gli aspetti concernenti la gestione intensivologica richiedono competenze specifiche al fine di ridurre la progressione del danno cerebrale primario verso il danno secondario.

Negli ultimi anni, sono stati fatti progressi sulla comprensione del trauma cranico pediatrico severo, come peraltro su quella concernente tutta la patologia traumatica maggiore. Ciò ha portato ad un progressivo miglioramento dell'outcome clinico, anche se il livello di evidenza delle linee guida più recenti rimane

particolarmente basso [Figaji AA, et al. *Childs Nerv Syst* (2017) 33:1651–1661. Kochanek PM, et al. *Pediatr Crit Care Med* (2012) 13(Suppl 1):S1–82], malgrado il numero elevato di lavori dedicati che ogni anno vengono pubblicati. La scarsità, però, di studi qualitativamente accettabili su popolazioni pediatriche rende difficile la gestione clinica del trauma cranico pediatrico e, spesso, induce, in modo del tutto inappropriato, ad estrapolare i dati derivati dagli studi sugli adulti.

Per questi motivi, anche l'analisi sistematica della letteratura più recente sull'argomento può non produrre raccomandazioni oltre il livello III per la maggior parte dei quesiti clinici.

Le linee guida sul trauma cranico pediatrico severo proposte dal nostro gruppo sono state elaborate attraverso la revisione delle linee guida americane pubblicate nel 2012 [Kochanek PM, et al. *Pediatr Crit Care Med* 13(Suppl 1):S1–82], delle quali sono stati mantenuti i quesiti clinici con l'inserimento del monitoraggio NIRS (near-infrared spectroscopy).

### Bibliografia

1. Quayle KS, Powell EC, Mahajan P, Hoyle JD Jr, Nadel FM, Badawy MK, Schunk JE, Stanley RM, Miskin M, Atabaki SM, Dayan PS, Holmes JF, Kuppermann NN. Epidemiology of blunt head trauma in children in U.S. emergency departments. *Engl J Med*. 2014 Nov 13;371(20):1945-7.
2. Figaji AA, Graham Fieggen A, Mankahla N, Enslin N, Rohlwink UK. Targeted treatment in severe traumatic brain injury in the age of precision medicine. *Childs Nerv Syst*. 2017 Oct;33(10):1651-1661.
3. Kochanek PM, Carney N, Adelson PD, Ashwal S, Bell MJ, Bratton S, Carson S, Chesnut RM, Ghajar J, Goldstein B, Grant GA, Kissoon N, Peterson K, Selden NR, Tasker RC, Tong KA, Vavilala MS, Wainwright MS, Warden CR. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents--second edition. *Pediatr Crit Care Med*. 2012 Jan;13 Suppl 1:S1-82.

Il presente documento è stato elaborato sulla base di una proposta di un Gruppo Promotore (GP) composto dalle Società SARNePI e SIAARTI con la collaborazione dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer di Firenze.

### 3.1. CHI HA ELABORATO LA LINEA GUIDA

L'elaborazione del documento ha coinvolto diversi gruppi di lavoro:

- il *panel* multidisciplinare di esperti (PdE), che ha selezionato i quesiti clinici di interesse, discusso le prove di efficacia e formulato le raccomandazioni;
- i documentalisti del Settore documentazione dell'Università degli Studi di Firenze, che hanno curato la strategia di ricerca bibliografica;
- un gruppo di revisori della letteratura composto da anestesisti, neurologi, neurochirurghi, farmacisti, biologi, epidemiologi, che ha valutato la letteratura selezionata e compilato le tabelle delle evidenze per ciascun quesito clinico;
- la segreteria scientifica, che sotto la guida del coordinatore, ha curato l'organizzazione, la gestione dei gruppi di lavoro, la programmazione e la supervisione.

### 3.2. DI COSA SI OCCUPA LA LINEA GUIDA

Il documento si occupa del trattamento intensivo del trauma cranico severo (TBI) nel paziente pediatrico. Il documento è destinato agli operatori sanitari (Anestesisti e Rianimatori, Neurochirurghi, Pediatri, Medici dell'emergenza) che entrano in contatto con soggetti in età pediatrica con TBI severo.

### 3.3. FASI DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

Qui di seguito sono riportate le diverse fasi di sviluppo del documento.

10

#### 3.3.1. Gruppo promotore

Il GP ha definito l'argomento di interesse, rappresentato dal trattamento intensivo del TBI severo in età pediatrica. A partire dalla definizione dell'argomento, il GP ha selezionato il PdE che ha gestito lo sviluppo complessivo della Linea Guida (LG). La composizione del PdE è stata definita invitando le principali Società Scientifiche direttamente e indirettamente coinvolte nella gestione del TBI, oltre che un gruppo di specialisti esperti indipendenti e un rappresentante delle Associazioni dei Pazienti.

Il GP ha inoltre concordato con il PdE la decisione di dirigere il lavoro verso un aggiornamento del documento *"Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infant, children and adolescent, second edition (2012)"*, in ragione della completezza e del rigore con cui quel documento è stato redatto.

#### 3.3.2. Costituzione del *panel* multidisciplinare di esperti

Il PdE, costituito sulla base delle indicazioni del GP, comprende rappresentanti delle principali società scientifiche, associazioni laiche ed esperti indipendenti.

Qui di seguito sono riportate le figure professionali coinvolte:

- anestesista rianimatore
- neurologo
- pediatra
- neurochirurgo
- epidemiologo
- farmacista
- infermiere
- rappresentante delle famiglie dei pazienti

### 3.3.3. Adattamento/aggiornamento della linea guida USA

Il PdE ha condiviso la scelta di aggiornare la linea guida USA e si è riunito soltanto nella fase finale di discussione del testo delle raccomandazioni. Tutti i materiali intermedi sono stati condivisi via mail con ciascun membro del PdE.

Le strategie di ricerca adottate nella LG originaria sono state replicate, in data 31/10/2017, sulle banche dati PubMed e Embase.

Sono stati inclusi:

- studi randomizzati controllati (*Randomized Controlled Study-RCT*), revisioni sistematiche e studi osservazionali;
- studi in lingua inglese;
- studi condotti su popolazioni pediatriche (0-18 anni), con età media <18 anni, o su popolazioni miste (pediatriche-adulte) purché fossero disponibili analisi disaggregate per età.

### 3.3.4. Revisione sistematica della letteratura

È stata ricercata la letteratura scientifica relativa ai seguenti quesiti già affrontati dal documento USA aggiornato al 2012:

- **Quesito 1: Indicazione al monitoraggio della pressione intracranica**
- **Quesito 2: Valore soglia per il trattamento dell'ipertensione intracranica**
- **Quesito 3: Valori soglia di pressione di perfusione cerebrale**
- **Quesito 4: Neuromonitoraggio avanzato**
- **Quesito 5: Diagnostica per immagini**
- **Quesito 6: Terapia iperosmolare**
- **Quesito 7: Controllo della temperatura**
- **Quesito 8: Drenaggio del liquido cefalo-rachidiano**
- **Quesito 9: Craniotomia decompressiva**
- **Quesito 10: Iperventilazione**
- **Quesito 11: Corticosteroidi**
- **Quesito 12: Analgesici, sedativi e blocco neuromuscolare**
- **Quesito 13: Glucosio e nutrizione**
- **Quesito 14: Profilassi antiepilettica**
- **Quesito 15: Barbiturici**

Dall'interrogazione delle banche dati è stato generato un elenco di titoli e abstract, sottoposti a un primo screening per la valutazione della pertinenza. Un secondo screening è stato eseguito sui full-text degli articoli selezionati. Gli studi inclusi sono stati sottoposti a una valutazione qualitativa e i dati salienti di ciascuno studio sono stati riepilogati in una tabella delle evidenze (TdE).

La valutazione di qualità di ciascuno studio è stata eseguita da specialisti opportunamente formati, mediante l'uso di strumenti validati.

### 3.3.5. Valutazione di qualità e Sistema di grading

La valutazione di qualità di ciascuno studio è stata assegnata tenendo conto del disegno e della eventuale presenza di bias, secondo il seguente algoritmo:

- > **Studi di Classe I** (RCT di buona qualità con metodo di randomizzazione adeguato, mascheramento dell'allocazione, cecità singola, analisi Intention To Treat, dimensione campionaria adeguata, assenza di ampie perdite al follow up o di perdite differenziali)
- > **Studi di Classe II** (RCT di moderata o scarsa qualità per violazione di uno o più requisiti di buona qualità)
- > **Studi di Classe III** (Studi di Coorte di buona qualità con valutazione dell'outcome in cieco, controllo dei confondenti, assenza di bias di selezione, o utilizzo di dati riproducibili in coorti retrospettive)

- > **Studi di Classe II** (Studi Caso–Controllo di buona qualità con definizione appropriata dei Casi, controllo dei confondenti, assenza di bias di selezione)
- > **Studi di Classe III** (Case-series, registri, o studi di Classe II con violazione di uno o più dei requisiti previsti)

La qualità complessiva delle evidenze è stata valutata utilizzando il metodo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), adottato anche dal documento USA. Il metodo prevede, per ciascun outcome selezionato, la identificazione di eventuali limitazioni nel disegno degli studi, la rilevazione di eterogeneità non spiegata tra i risultati dei diversi studi (*Inconsistency*), di eventuali limitazioni nella generalizzabilità dei risultati (*Indirectness*) e di imprecisione dei risultati stessi (*Imprecision*).

Non è stata effettuata una valutazione formale della rilevanza degli outcome (prevista dal metodo GRADE attraverso una votazione dei membri del panel).

La qualità complessiva delle evidenze per ciascun outcome è così classificata:

> HIGH	+ + + +
> MODERATE	+ + +
> LOW	+ +
> VERY LOW	+

Il disegno dello studio definisce la qualità di partenza, che per gli RCT è fissata al valore HIGH (++++).

Limitazioni nel disegno consistono in:

- problemi seri (-1) o molto seri (-2) nel mascheramento dell'allocazione
- problemi seri (-1) o molto seri (-2) nella cecità
- problemi seri (-1) o molto seri (-2) nell'ampiezza delle perdite al *follow-up*
- problemi seri (-1) o molto seri (-2) nell'analisi *Intention-To-Treat* – ITT.

La identificazione di eventuali limitazioni nel disegno prevede la valutazione degli stessi items previsti dallo strumento "*Risk of Bias*" della Cochrane [Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0].

La presenza di **eterogeneità non spiegata** (*Inconsistency*), si valuta sui risultati che i diversi studi riportano per gli stessi outcome. In presenza di differenze non spiegate nei risultati forniti dai diversi studi, la qualità delle evidenze subisce un downgrade secondo l'algoritmo:

- eterogeneità seria (-1) o molto seria (-2).

L'identificazione di **limitazioni nella generalizzabilità** (*Indirectness*) riguarda lo studio dei determinanti della validità esterna, cioè di quei determinanti che influenzano l'applicabilità dei risultati degli studi analizzati, alle popolazioni cui la LG è destinata. I determinanti della generalizzabilità riguardano generalmente le popolazioni, gli interventi e i confronti. La qualità dello studio subisce un downgrade a causa di problemi legati alla generalizzabilità dei risultati, secondo il seguente algoritmo:

- problemi seri (-1) o molto seri (-2) derivanti da confronti indiretti
- problemi seri (-1) o molto seri (-2) derivanti da differenti popolazioni
- problemi seri (-1) o molto seri (-2) derivanti da differenti interventi
- problemi seri (-1) o molto seri (-2) derivanti da confronti inappropriati
- problemi seri (-1) o molto seri (-2) derivanti da differenti outcome.

L'imprecisione (*Imprecision*) dei risultati degli studi è generalmente funzione della dimensione del campione, delle numerosità assolute degli eventi studiati e dei limiti di confidenza delle stime. In presenza di imprecisione le evidenze subiscono una riduzione del livello di qualità secondo il seguente algoritmo:

- problemi seri (-1) o molto seri (-2) derivanti da dimensione del campione inadeguata
- problemi seri (-1) o molto seri (-2) derivanti da un esiguo numero di eventi
- problemi seri (-1) o molto seri (-2) derivanti da intervalli di confidenza molto ampi.

Le raccomandazioni fornite dal documento originario sono state quindi aggiornate tenendo conto di:

- qualità e quantità delle evidenze già disponibili relativamente a ciascun quesito clinico
- qualità e quantità delle evidenze selezionate dal lavoro di aggiornamento
- parere del PdE.

Il grading delle raccomandazioni è stato espresso attraverso il ricorso a termini espliciti. Il termine “deve” esprime una convinzione maggiore di quella espressa dal termine “**dovrebbe essere**”, che a sua volta esprime una convinzione maggiore di quella espressa dal termine “**può essere**” e la scelta tra i tre termini è funzione diretta della qualità complessiva delle evidenze e del parere del PdE.

Il peso attribuito al parere del PdE è stato inversamente proporzionale alla qualità e quantità delle evidenze disponibili.

Al fine di esplicitare il “clima” all'interno del quale è maturata la raccomandazione formulata, per ciascun quesito sono stati riportati i punti salienti della discussione del PdE.

### 3.3.6. Editing

Per ciascun quesito sono stati presentati:

- i risultati del documento USA.
- i risultati dell'aggiornamento bibliografico
- una breve descrizione della discussione del PdE
- il testo delle raccomandazioni
- la bibliografia relativa a ogni quesito.

Le voci bibliografiche riportate si riferiscono unicamente agli studi inclusi dall'aggiornamento della ricerca bibliografica. Le citazioni bibliografiche a supporto delle raccomandazioni elaborate dalla linea guida USA non sono state riportate in bibliografia.

### Bibliografia

1. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from <http://handbook.cochrane.org>.Cochrane.
2. Kochanek PM, Carney N, Adelson PD, Ashwal S, Bell MJ, Bratton S, Carson S, Chesnut RM, Ghajar J, Goldstein B, Grant GA, Kissoon N, Peterson K, Selden NR, Tasker RC, Tong KA, Vavilala MS, Wainwright MS, Warden CR. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents--second edition. *Pediatr Crit Care Med*. 2012 Jan;13 Suppl 1:S1-82.



4.1. Quesito 1: **Indicazione al monitoraggio della pressione intracranica**

Studi Selezionati dalla ricerca	Primo screening	Studi Inclusi
538	135	6 Osservazionali
<b>Linea Guida Americana</b>		
<i>Use of intracranial pressure (ICP) monitoring may be considered in infants and children with severe traumatic brain injury (TBI).</i>		
Le raccomandazioni sono di debole forza (weak) e basate solo su studi osservazionali di bassa e moderata qualità (classe III)		
<b>Evidenze</b>		
<p>Lo studio di Alkhoury (2014) analizza retrospettivamente la mortalità di 4141 pazienti di età &lt; 17 anni (GCS&lt;9), di cui 318 sottoposti a monitoraggio ICP e 3823 non sottoposti a monitoraggio. Sono osservate differenze nella mortalità soltanto nel sottogruppo con GCS=3.</p> <p>Tellen (2017) e Giana (2012) confermano l'assenza di differenze in termini di sopravvivenza tra soggetti con e senza monitoraggio ICP in ampie coorti di pazienti (3084 e oltre 90000 individui estratti dal National Trauma Data Bank)</p> <p>Lo studio di Roumeliotis (2015) documenta i motivi del mancato monitoraggio in una corte di 64 pazienti con TBI (miglioramento del GCS e stato moribondo).</p> <p>Il lavoro retrospettivo di Wainwright (2012), infine fornisce deboli suggestioni circa il ruolo del monitoraggio della ICP nei pazienti con trauma cranico.</p> <p>Lo studio osservazionale di Young (2016) ha valutato la sopravvivenza di 12 pazienti pediatrici con TBI ricoverati in terapia intensiva e sottoposti a monitoraggio della pressione intracranica (ICP), pressione arteriosa media (MAP) e pressione di perfusione cerebrale (CPP). 8 pazienti sopravvivono a 6 mesi. La mediana dell'ICP era significativamente più bassa nei sopravvissuti rispetto ai non sopravvissuti. Il tempo medio trascorso con ICP superiore a 20 mm Hg era significativamente più basso nei sopravvissuti rispetto ai non sopravvissuti. Il tempo trascorso con una CPP in range +/- 10 mm Hg rispetto alla CPP ottimale era significativamente più lungo nei sopravvissuti.</p>		
<b>Discussione del panel</b>		
<p>Il panel ha discusso circa l'importanza del monitoraggio ICP, sottolineandone la complessità del percorso organizzativo. Sono stati menzionati i numerosi determinanti della scelta del monitoraggio, tra i quali il punteggio al GCS, il timing e la tipologia del trauma. Il panel ha espresso perplessità circa l'opportunità di raccomandare il monitoraggio della ICP soltanto ai soggetti molto gravi.</p>		
<b>Update Linea Guida</b>		
<p>La qualità complessiva delle evidenze è bassa, nessuno studio randomizzato è disponibile e tutti gli studi osservazionali sono retrospettivi. Un'analisi di sottogruppo di un unico studio riporta un possibile ruolo del monitoraggio ICP nel ridurre la mortalità in pazienti molto gravi.</p>		
<b>Raccomandazioni</b>		
<p><b>Raccomandazione 1</b></p> <p>Il monitoraggio della pressione intracranica (ICP) può essere considerato in pazienti pediatrici con trauma cranico indipendentemente dalla gravità della situazione clinica. I pochi studi disponibili tuttavia non riescono a dimostrare effetti del monitoraggio su outcome clinici, come la sopravvivenza, tranne che in sottopopolazioni particolarmente gravi.</p>		

**Bibliografia**

1. Alkhoury F, Kyriakides TC. Intracranial Pressure Monitoring in Children With Severe Traumatic Brain Injury: National Trauma Data Bank-Based Review of Outcomes. *JAMA Surg.* 2014 Jun;149(6):544-8.
2. Bennett TD, DeWitt PE, Greene TH, Srivastava R, Riva-Cambrin J, Nance ML, Bratton SL, Runyan DK, Dean JM, Keenan HT. Functional Outcome After Intracranial Pressure Monitoring for Children With Severe Traumatic Brain Injury. *JAMA Pediatr.* 2017 Oct 1;171(10):965-971.
3. Davidson GH, Maier RV, Arbabi S, Goldin AB, Rivara FP. Impact of operative intervention delay on pediatric trauma outcomes. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012 Jul;73(1):162-7.
4. Roumeliotis N, Pettersen G, Crevier L, Émeriaud G. Childs ICP monitoring in children: why are we not adhering to guidelines? *Nerv Syst.* 2015 Nov;31(11):2011-4.
5. Wainwright MS, Lewandowski R. Bioinformatics analysis of mortality associated with elevated intracranial pressure in children. *Acta Neurochir Suppl.* 2012;114:67-73.
6. Young AM, Donnelly J, Czosnyka M, Jalloh I, Liu X, Aries MJ, Fernandes HM, Garnett MR, Smielewski P, Hutchinson PJ, Agrawal S. Continuous Multimodality Monitoring in Children after Traumatic Brain Injury-Preliminary Experience. *PLoS One.* 2016 Mar 15;11(3):e0148817.

4.2. Quesito 2: **Valore soglia per il trattamento dell'ipertensione intracranica**

Studi Selezionati dalla ricerca	Primo screening	Studi Inclusi
537	175	1 Osservazionale
<b>Linea Guida Americana</b>		
<i>Treatment of intracranial pressure (ICP) may be considered at a threshold of 20 mm Hg.</i>		
Le raccomandazioni sono di debole forza (weak) e basate su 1 RCT e su 4 studi osservazionali di bassa qualità (classe III).		
<b>Evidenze</b>		
Lo studio di Lubrano (2015) arruola prospetticamente 56 bambini con GCS<8 e registra i valori medi di SJO2 ( <i>jugular oxygen saturation</i> ), PJO2 ( <i>jugular oxygen partial pressure</i> ), EVLWi ( <i>extravascular lung water</i> ), PVPi ( <i>pulmonary vascular permeability</i> ), FO ( <i>Fluid Overload</i> ) e CEO2 ( <i>cerebral extraction of oxygen</i> ). Si osserva che tali valori diventano patologici a 15 mmHg di ICP e peggiorano nettamente a 13 mmHg.		
<b>Discussione del panel</b>		
Il panel ha ricordato un documento italiano che raccomanda valori soglia per il trattamento dell'ICP diversi in funzione dell'età. In linea generale il panel concorda con un valore soglia di 20 mmHg, anche se ribadisce l'importanza dell'età e di altri parametri (es. forma dell'onda, presenza di onde plateau) da considerare per prendere decisioni in merito alla soglia di trattamento dell'ICP.		
<b>Update Linea Guida</b>		
La qualità complessiva delle evidenze è bassa e suggerisce l'uso di valori soglia per il trattamento dell'ICP. Valori sensibilmente più bassi sono identificati dall'unico studio incluso (15 mmHg) rispetto a quanto raccomandato dalla linea guida originaria (20 mmHg).		
<b>Raccomandazioni</b>		
<p><b>Raccomandazione 2</b> Il trattamento della pressione intracranica (ICP) può essere considerato in pazienti pediatrici con trauma cranico quando l'ICP giunge al valore soglia di 20 mmHg.</p> <p><b>Raccomandazione 3</b> Il trattamento della pressione intracranica (ICP) può essere considerato, anche a valori soglia inferiori a 20 mmHg, fino ad un minimo di 15 mmHg, in funzione di un giudizio clinico complessivo che tenga conto dell'età, delle caratteristiche e dell'andamento clinico del singolo paziente.</p>		

**Bibliografia**

1. Lubrano R(1), Elli M, Stoppa F, Di Traglia M, Di Nardo M, Perrotta D, David P, Paoli S, Cecchetti C. Variations of the blood gas levels and thermomodulatory parameters during ICP monitoring after severe head trauma in children. *Childs Nerv Syst.* 2015;31(8):1273-81

4.3. Quesito 3: **Valori soglia di pressione di perfusione cerebrale**

Studi Selezionati dalla ricerca	Primo screening	Studi Inclusi
276	31	1 RCT; 9 Osservazionali
<b>Linea Guida Americana</b>		
<p><i>A minimum cerebral perfusion pressure (CPP) of 40 mm Hg may be considered in children with traumatic brain injury (TBI). A CPP threshold 40-50 mm Hg may be considered.</i></p> <p><i>There may be age-specific thresholds with infants at the lower end and adolescents at the upper end of this range.</i></p> <p>Le raccomandazioni sono di debole forza (weak) e basate solo su studi osservazionali di bassa e moderata qualità (classe III).</p>		
<b>Evidenze</b>		
<p>Hutchison (2011) analizza post-hoc i dati di 108 pazienti randomizzati a ipotermia e 117 a normotermia e dimostra un aumento del rischio di outcome sfavorevole (Pediatric Cerebral Performance Category Score of 4-6) nei soggetti con bassa pressione di perfusione cerebrale (CPP) sia nel gruppo dell'ipotermia che in quello della normotermia.</p> <p>Lo studio osservazionale prospettico di Baxter (2014) studia l'impatto dei livelli della pressione di perfusione cerebrale sulla sopravvivenza a breve termine in pazienti con grave trauma cranico. Valori di CPP superiori a 50 o 60 mm Hg negli adulti, superiori a 50 mm Hg tra i 6 e i 17 anni e sopra i 40 mm Hg tra 0 e 5 anni migliorano la sopravvivenza dei pazienti, rispetto a valori soglia inferiori.</p> <p>Mehta (2010) documenta esiti sfavorevoli in soggetti che sperimentano valori di CPP sotto i 45 mm Hg.</p> <p>Guiza (2015) dimostra l'importanza del livello di CPP e del tempo di permanenza a bassi livelli di CPP quali fattori prognostici negativi (GOS a 6 mesi) in una coorte di 99 pazienti pediatrici. Si documenta una maggiore vulnerabilità dei pazienti pediatrici a bassi valori di CPP e un ipotetico valore soglia fissato a 50 mm Hg. In un successivo studio retrospettivo (Guiza, 2016) l'autore identifica nel tempo trascorso all'interno di valori ottimali di CPP e nella differenza tra valori ottimali e valori reali di CPP i due principali determinanti di sopravvivenza di 79 pazienti con TBI.</p> <p>Tre piccoli studi (Lewis, 2015; Nagel, 2016; Brady, 2009) basati su 36, 10 e 21 pazienti misurano il valore prognostico del <i>Pressure-reactivity index</i> correlando i valori di CPP con outcome sfavorevoli ed ottenendo risultati contrastanti, mentre Miller Ferguson (2016) stima modelli predittivi di significato incerto.</p> <p>Lo studio osservazionale di Young (2016), conferma che un <i>multi-modality monitoring</i> è utile nei pazienti con TBI e che ICP, PRx e ΔCPP sono fortemente correlati con l'outcome dei pazienti.</p>		
<b>Discussione del panel</b>		
<p>Il panel ha dibattuto l'importanza di valori soglia di perfusione cerebrale anche in rapporto all'età. Ha sottolineato la complessità del paziente pediatrico, legata alla variabilità fisiologica a sua volta dipendente da numerosi fattori tra cui il peso. Le informazioni dedotte da studi su popolazioni adulte possono essere generalizzabili alla popolazione pediatrica soltanto con cautela, a causa delle frequenti co-morbidità degli adulti, correlate con malattie come l'ipertensione arteriosa.</p> <p>Il panel ha inoltre sollevato il problema della carenza di conoscenze relative alla popolazione in età 0-2 anni, riconoscendo tuttavia la rarità della condizione in quella specifica fascia d'età.</p>		
<b>Update Linea Guida</b>		
<p>La qualità complessiva delle evidenze è bassa, poiché sono disponibili soltanto studi osservazionali di III classe ed un RCT di qualità moderata, che non risponde completamente al quesito in questione.</p> <p>Le evidenze sembrano comunque confermare che è possibile considerare una pressione minima di CPP da classificare in base all'età della popolazione e secondo il seguente algoritmo: valori di CPP superiori a 50 o 60 mm Hg negli adulti, superiori a 50 mm Hg tra i 6 e i 17 anni e sopra i 40 mm Hg tra 0 e 5 anni.</p>		

## Raccomandazioni

**Raccomandazione 4**

Un valore soglia di pressione di perfusione cerebrale (CPP) di 40 mmHg può essere considerato in pazienti pediatrici con trauma cranico severo.

**Raccomandazione 5**

Valori soglia età specifici di CPP possono essere considerati all'interno del range 40-50 mmHg, considerando valori più elevati negli adolescenti e più bassi nei primi anni di vita.

**Raccomandazione R1**

È raccomandato lo sviluppo di studi condotti su popolazioni pediatriche con trauma cranico severo, miranti a stabilire valori soglia di CPP in funzione dell'età. Tali studi potranno essere condotti all'interno della comune pratica clinica (studi osservazionali) e prevedere la valutazione della CPP in riferimento a end point clinici rilevanti.

**Bibliografia**

1. Hutchison JS(1), Frndova H, Lo TY, Guerguerian AM. Impact of hypotension and low cerebral perfusion pressure on outcomes in children treated with hypothermia therapy following severe traumatic brain injury: a post hoc analysis of the Hypothermia Pediatric Head Injury Trial. *Dev Neurosci.* 2010;32(5-6):406-12.
2. Allen BB, Chiu YL, Gerber LM, Ghajar J, Greenfield JP. Age-specific cerebral perfusion pressure thresholds and survival in children and adolescents with severe traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med.* 2014 Jan;15(1):62-70.
3. Brady KM, Shaffner DH, Lee JK, Easley RB, Smielewski P, Czosnyka M, Jallo GI, Guerguerian AM. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity after traumatic brain injury in children. *Pediatrics.* 2009 Dec;124(6):e1205-12.
4. Mehta A, Kochanek PM, Tyler-Kabara E, Adelson PD, Wisniewski SR, Berger RP, Sidoni MD, Bell RL, Clark RS, Bell MJ. Relationship of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure with outcome in young children after severe traumatic brain injury. *Dev Neurosci.* 2010;32(5-6):413-9.
5. Lewis PM, Czosnyka M, Carter BG, Rosenfeld JV, Paul E, Singhal N, Butt W. Cerebrovascular Pressure Reactivity in Children with Traumatic Brain Injury. *Pediatr Crit Care Med.* 2015 Oct;16(8):739-49.
6. Güiza F, Depreitere B, Piper I, Citerio G, Chambers I, Jones PA, Lo TY, Enblad P, Nillson P, Feyen B, Jorens P, Maas A, Schuhmann MU, Donald R, Moss L, Van den Berghe G, Meyfroidt G. Visualizing the pressure and time burden of intracranial hypertension in adult and paediatric traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 2015 Jun;41(6):1067-76.
7. Miller Ferguson N, Shein SL, Kochanek PM, Luther J, Wisniewski SR, Clark RS, Tyler-Kabara EC, Adelson PD, Bell MJ. Intracranial Hypertension and Cerebral Hypoperfusion in Children with Severe Traumatic Brain Injury: Thresholds and Burden in Accidental and Abusive Insults. *Pediatr Crit Care Med.* 2016 May;17(5):444-50.
8. Güiza F, Meyfroidt G, Lo TY, Jones PA, Van den Berghe G, Depreitere B. Continuous Optimal CPP Based on Minute-by-Minute Monitoring Data: A Study of a Pediatric Population. *Acta Neurochir Suppl.* 2016;122:187-91.
9. Nagel C, Diedler J, Gerbig I, Heimberg E, Schuhmann MU, Hockel K. State of Cerebrovascular Autoregulation Correlates with Outcome in Severe Infant/Pediatric Traumatic Brain Injury. *Acta Neurochir Suppl.* 2016;122:239-44.
10. Young AM, Donnelly J, Czosnyka M, Jalloh I, Liu X, Aries MJ, Fernandes HM, Garnett MR, Smielewski P, Hutchinson PJ, Agrawal S. Continuous Multimodality Monitoring in Children after Traumatic Brain Injury-Preliminary Experience. *PLoS One.* 2016 Mar 15;11(3):e0148817.

4.4. Quesito 4: **Neuromonitoraggio avanzato**

Studi Selezionati dalla ricerca	Primo screening	Studi Inclusi
97	12	2 Osservazionali
<b>Linea Guida Americana</b>		
<i>If brain oxygenation monitoring is used, maintenance of partial pressure of brain tissue oxygen (PbtO<sub>2</sub>) ≥10 mm Hg may be considered.</i>		
Le raccomandazioni sono di debole forza (weak) e basate su uno studio prospettico di qualità moderata e su case series di bassa qualità.		
<b>Evidenze</b>		
<p>Uno studio osservazionale prospettico di Figaji (2010) ha esaminato l'effetto dell'aumento nella frazione inspirata di ossigeno (FiO<sub>2</sub>) sull'ossigenazione tissutale cerebrale (PbtO<sub>2</sub>) in 28 bambini di età &lt; 15 anni con TBI severo (GCS ≤8). Sono stati condotti 43 test pre-post variazioni dei valori della pressione parziale arteriosa di ossigeno (PaO<sub>2</sub>), della PbO<sub>2</sub> e del contenuto di ossigeno arterioso (CaO<sub>2</sub>), eseguendo un monitoraggio della pressione intracranica e della PbO<sub>2</sub> tramite posizionamento dei cateteri nella sostanza bianca (gruppo A) o in prossimità della lesione (gruppo B). Gli outcome sono stati valutati a 6 mesi dopo la lesione usando lo score GOS. I risultati mostrano come l'iperossia aumenti significativamente la PbtO<sub>2</sub> e la grandezza dell'incremento è associata con cambiamenti nella PaO<sub>2</sub>. La risposta della PbtO<sub>2</sub> per un dato cambiamento nella PaO<sub>2</sub> è potenziata da una PbO<sub>2</sub> al basale più elevata. Una maggior risposta alla PbO<sub>2</sub> a cambiamenti della PaO<sub>2</sub> è associata ad outcome sfavorevoli. Zuluaga 2010 infine non ha trovato correlazioni tra pressione intracranica e saturazione di ossigeno cerebrale in 30 pazienti non soltanto traumatizzati.</p>		
<b>Discussione del panel</b>		
<p>Il panel ha ritenuto il parametro dell'ossigenazione del tessuto cerebrale (PbtO<sub>2</sub>) ancora poco studiato (sebbene potenzialmente di alto valore prognostico) e come tale meritevole di approfondimenti miranti a stabilirne l'efficacia ed eventualmente il timing. Diversi membri del panel hanno segnalato la near-infrared spectroscopy (NIRS) quale strumento in grado di cogliere modificazioni delle dinamiche intracraniche come ad esempio l'ipertensione intracranica e quindi utile per il neuromonitoraggio avanzato. L'utilità di questa metodica nel trattamento del TBI, rimane tuttavia da definire.</p>		
<b>Update Linea Guida</b>		
La qualità complessiva delle evidenze è bassa. Sono inclusi 2 studi osservazionali di scarsa qualità. Dagli studi non emerge nessuna nuova indicazione in merito all'advanced neuromonitoring.		
<b>Raccomandazioni</b>		
<p><b>Raccomandazione 6</b> Se il monitoraggio dell'ossigenazione cerebrale è effettuato, il mantenimento della pressione parziale di ossigeno tissutale (PbtO<sub>2</sub>) ≥ 10 mmHg, può essere considerato.</p> <p><b>Raccomandazione 7</b> L'impiego della near-infrared spectroscopy (NIRS) quale strumento di neuro-monitoraggio avanzato, può, a giudizio del panel, essere considerato.</p> <p><b>Raccomandazione R2</b> È raccomandato lo sviluppo di studi condotti su popolazioni pediatriche con trauma cranico, miranti a stabilire l'efficacia e il timing del monitoraggio della ossigenazione cerebrale.</p>		

**Bibliografia**

- Figaji AA, Zwane E, Graham Fieggen A, Argent AC, Le Roux PD, Peter JC. The effect of increased inspired fraction of oxygen on brain tissue oxygen tension in children with severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2010 Jun;12(3):430-7.
- Zuluaga MT, Esch ME, Cvijanovich NZ, Gupta N, McQuillen PS. Diagnosis Influences Response of Cerebral NIRS to Intracranial Hypertension in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2010 Jul; 11(4): 514-522.

4.5. Quesito 5: **Diagnostica per immagini**

Studi Selezionati dalla ricerca	Primo screening	Studi Inclusi
1244	62	7 Osservazionali
<b>Linea Guida Americana</b>		
<i>In the absence of neurologic deterioration or increasing intracranial pressure (ICP), obtaining a routine repeat computed tomography (CT) scan &gt;24 hrs after the admission and initial follow up study may not be indicated for decisions about neurosurgical intervention.</i>		
Le raccomandazioni elaborate dalla Linea Guida Americana sono di forza debole e basate su un unico studio ( <i>case series</i> ) di scarsa qualità.		
<b>Evidenze</b>		
<p>Lo studio retrospettivo di Bata (2014) documenta in 71 bambini, di età &lt; 18 anni con TBI severo, la diversa gestione clinica dei pazienti sottoposti a ripetute TC (intubazione e ventilazione, trattamento iperosmolare, sedazione e paralisi e raffreddamento). Nessun impatto sulla gestione clinica è documentato nei pazienti con TBI moderato. Buttram (2015) studia l'accuratezza diagnostica di TC e MRI in 105 bambini con TBI lieve, moderato e severo. Lo studio di Choi (2014) descrive il decorso clinico, il numero di lesioni e la distribuzione delle lesioni emorragiche di 68 pazienti pediatriche di età inferiore ai 18 anni con TBI di varia origine, ricoverati in terapia intensiva. Lo studio impiega la tecnica di MRI chiamata susceptibility-weighted imaging (SWI), per confrontare 3 sottogruppi: 1) focolai emorragici osservati solo in SWI e non FLAIR; 2) focolai emorragici osservati in SWI e FLAIR nelle stesse regioni cerebrali; 3) qualsiasi caso con focolai aggiuntivi in SWI in regioni cerebrali diverse [FLAIR - axial fluid- attenuated inversion recovery].</p> <p>I soggetti del gruppo 3 mostrano un outcome a 6 mesi più sfavorevole (punteggi più elevati al Pediatric Cerebral Performance Category Scale - PCPCS), soltanto tra i soggetti con TBI moderato-severo (GCS&lt;13)</p> <p>Cohen (2015) studia la fattibilità della MRI vs NCCT in 90 pazienti pediatriche (45 per gruppo) con possibile lesione cerebrale traumatica, riportando risultati inconclusivi, mentre Oh (2017) studia gli effetti dell'introduzione della cervical spine MRI (cMRI) nel percorso clinico dell'ospedale.</p> <p>Quallas (2015) e Sheridan (2016), documentano l'accuratezza diagnostica di TC e MRI in popolazioni con TBI, per la detection di CSI (Cervical Spine Injuries) instabili e per la conferma di TBI.</p>		
<b>Discussione del panel</b>		
Il panel ha discusso circa la difficile valutazione del rapporto rischi/benefici delle tecniche di neuroimaging, condividendo la prassi del ricorso alla TC in casi iper-selezionati di trauma cranico. Diversificare l'impiego del neuroimaging in funzione delle diverse tipologie di lesione sembra, inoltre, essere una procedura scarsamente fattibile.		
<b>Update Linea Guida</b>		
La qualità complessiva delle evidenze è bassa, poiché sono stati reperiti soltanto studi osservazionali di moderata/scarsa qualità. Il neuromonitoring con TC può essere considerato nei soggetti con TBI severo.		
<b>Raccomandazioni</b>		
<p><b>Raccomandazione 8</b> In assenza di deterioramento neurologico e/o aumento della pressione intracranica in pazienti pediatriche con trauma cranico severo, la ripetizione della TC non è raccomandata.</p> <p><b>Raccomandazione R3</b> È raccomandato lo sviluppo di studi volti a definire il ruolo ed il timing dell'MRI nel trauma cranico pediatrico.</p>		

**Bibliografia**

1. Bata SC, Yung M. Role of routine repeat head imaging in paediatric traumatic brain injury. *ANZ J Surg.* 2014 Jun;84(6):438-41.
2. Buttram SD, Garcia-Filion P, Miller J, Youssfi M, Brown SD, Dalton HJ, Adelson PD. Computed tomography vs magnetic resonance imaging for identifying acute lesions in pediatric traumatic brain injury. *Hosp Pediatr.* 2015 Feb;5(2):79-84.
3. Choi JJ, Kim BJ, Ha SK, Kim SH, Lim DJ, Kim SD. Comparison of subgroups based on hemorrhagic lesions between SWI and FLAIR in pediatric traumatic brain injury. *Childs Nerv Syst.* 2014 Jun;30(6):1011-9.
4. Cohen AR, Caruso P, Duhaime AC, Klig JE. Feasibility of "rapid" magnetic resonance imaging in pediatric acute head injury. *Am J Emerg Med.* 2015 Jul;33(7):887-90.
5. Oh A, Sawvel M, Heaner D, Bhatia A, Reisner A, Tubbs RS, Chern JJ. Changes in use of cervical spine magnetic resonance imaging for pediatric patients with nonaccidental trauma. *J Neurosurg Pediatr.* 2017 Sep;20(3):271-277.
6. Qualls D, Leonard JR, Keller M, Pineda J, Leonard JC. Utility of magnetic resonance imaging in diagnosing cervical spine injury in children with severe traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015 Jun;78(6):1122-8.
7. Sheridan DC, Newgard CD, Selden NR, Jafri MA, Hansen ML(1). QuickBrain MRI for the detection of acute pediatric traumatic brain injury. *J Neurosurg Pediatr.* 2017 Feb;19(2):259- 264.

4.6. Quesito 6: **Terapia iperosmolare**

Studi Selezionati dalla ricerca	Primo screening	Studi Inclusi
201	33	1 RCT; 5 Osservazionali
<b>Linea Guida Americana</b>		
<p><i>Hypertonic saline should be considered for the treatment of severe pediatric traumatic brain injury (TBI) associated with intracranial hypertension. Effective doses for acute use range between 6.5 and 10 mL/kg.</i></p> <p>La qualità complessiva delle evidenze è moderata, ed è basata su due studi di “moderate quality” (Classe II) e uno di “poor quality” (Classe III). La forza della raccomandazione è debole (Weak).</p>		
<b>Evidenze</b>		
<p>Lo studio di Lumba (2013) è randomizzato, controllato in doppio cieco. 44 pazienti con età media 12 anni e GCS &gt;13 randomizzati per trattamento con 10 mL/kg di 3% hypertonic saline (HTS) o normal saline (NS). Dopo un’ora di follow up i pazienti mostrano una riduzione del dolore non confermata a 2-3 giorni dal trattamento. Non vi sono informazioni sull’ICP.</p> <p>Una riduzione dell’ICP e un aumento della CPP nei primi 120 minuti post trattamento con 7.5% hypertonic saline (HTS) è dimostrata nello studio osservazionale retrospettivo di Rallis (2017) che include 29 pazienti e studia 136 episodi. I lavori retrospettivi di Bennet, Brenkert, Piper e Roumeliotis non forniscono informazioni rilevanti.</p>		
<b>Discussione del panel</b>		
<p>Il panel ha discusso circa i problemi di generalizzabilità dello studio di Lumba, ritenendo che il dolore siano un outcome di per sé valido e comunque fortemente correlato all’ipertensione intracranica. L’arruolamento di pazienti con trauma cranico moderato è invece stato segnalato come problematico per la generalizzabilità dei risultati dello studio. Sono stati sollevati interrogativi sulle diverse concentrazioni e sui loro effetti, oltre che sul ricorso al mannitolo. Il panel ha comunque condiviso l’opportunità di confermare la raccomandazione riportata nel documento originario e di sollecitare lo sviluppo di studi specifici.</p>		
<b>Update Linea Guida</b>		
<p>La qualità complessiva delle evidenze oscilla tra <i>moderate e low</i>.</p> <p>L’unico RCT disponibile arruola pazienti con trauma cranico moderato e studia esclusivamente l’effetto della terapia salina ipertonica sul dolore. L’effetto sull’ipertensione endocranica è confermato da uno studio osservazionale retrospettivo di bassa qualità.</p>		
<b>Raccomandazioni</b>		
<p><b>Raccomandazione 9</b> L’impiego della soluzione salina ipertonica al 3% nei pazienti pediatrici con trauma cranico severo e ipertensione endocranica dovrebbe essere considerato. Il range terapeutico dovrebbe essere compreso tra <i>6.5 and 10 mL/kg</i> da somministrare in bolo seguito dall’infusione continua di 0,1-1 mL/Kg/h. L’osmolarità sierica dovrebbe essere mantenuta al di sotto di 360 mOsm/L.</p> <p><b>Raccomandazione R4</b> È raccomandato lo sviluppo di studi specifici tendenti a valutare l’effetto della terapia iper- osmolare sull’ipertensione intracranica del paziente pediatrico con trauma severo. Tali studi dovranno indagare i diversi dosaggi e le diverse concentrazioni.</p>		

**Bibliografia**

1. Lumba-Brown A, Harley J, Lucio S, Vaida F, Hilfiker M. Hypertonic saline as a therapy for pediatric concussive pain: a randomized controlled trial of symptom treatment in the emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2014 Mar;30(3):139-45.
2. Bennett TD, Statler KD, Korgenski EK, Bratton SL. Osmolar therapy in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2012 Jan;40(1):208-15.
3. Brenkert TE, Estrada CM, McMorrow SP, Abramo TJ. Intravenous hypertonic saline use in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2013 Jan;29(1):71-3.
4. Piper BJ, Harrigan PW. Hypertonic saline in paediatric traumatic brain injury: a review of nine years' experience with 23.4% hypertonic saline as standard hyperosmolar therapy. *Anaesth Intensive Care.* 2015 Mar;43(2):204-10.
5. Rallis D, Poulos P, Kazantzi M, Chalkias A, Kalampalikis P. Effectiveness of 7.5% hypertonic saline in children with severe traumatic brain injury. *J Crit Care.* 2017 Apr;38:52- 56.
6. Roumeliotis N, Dong C, Pettersen G, Crevier L, Emeriaud G. Hyperosmolar therapy in pediatric traumatic brain injury: a retrospective study. *Childs Nerv Syst.* 2016 Dec;32(12):2363-2368. Epub 2016 Aug 27.

4.7. Quesito 7: **Controllo della temperatura**

Studi Selezionati dalla ricerca	Primo screening	Studi Inclusi
460	50	4 RCT; 2 Osservazionali; 1 Revisioni sistematiche
<b>Linea Guida Americana</b>		
<p><i>Moderate hypothermia (32-33°) beginning early after severe traumatic brain injury (TBI) for only 24 h duration should be avoided. Moderate hypothermia (32-33°) beginning within 8 h after severe TBI for up to 48 h duration should be considered to reduce intracranial hypertension.</i></p> <p><i>If hypothermia is induced for any indication, rewarming at a rate of &gt;0.5°C/h should be considered.</i></p> <p><i>Moderate hypothermia (32-33°) beginning early after severe TBI for 48h duration may be considered*</i></p> <p><i>* (After the completion of these guidelines, the committee became aware that the cool kids trial of hypothermia in pediatric TBI was stopped because of futility).</i></p>		
Le raccomandazioni sono di debole forza (weak) e basate su studi di qualità moderata (due RCT di moderata qualità e una case series)		
<b>Evidenze</b>		
<p>Lo studio randomizzato di Beca (2015) valuta l'efficacia terapeutica dell'ipotermia iniziata precocemente e mantenuta per 72 ore nei bambini con trauma cranico severo. 24 pazienti sono assegnati al gruppo di intervento (raffreddamento 32°-33°) e 26 al gruppo di confronto (normoterapia). Nessuna differenza è riportata a 12 mesi di follow up; neanche Adelson (2013) riesce a dimostrare differenze tra i 38 trattati con normoterapia e i 39 trattati con ipotermia, né in termini di mortalità, né in termini di GOS e GOS-e Peds (GOS - <i>extended pediatrics</i>), né in termini di eventi avversi.</p> <p>Lo studio randomizzato di Li (2009) arruola 22 pazienti allocandoli al trattamento con ipotermia (12) o normoterapia (10). È adottato un metodo per ridurre selettivamente la temperatura cranica. Dopo 24, 48 e 72 ore, i livelli di NSE, S-100 e CK-BB nei pazienti sottoposti ad ipotermia sono ridotti rispetto a quelli del gruppo normotermico (p &lt; 0,01). Lo studio documenta quindi l'effetto neuroprotettivo su outcome non clinici.</p> <p>Anche Bayir (2009) randomizza 13 soggetti a ipotermia e 15 a normoterapia dimostrando l'effetto dell'ipotermia su biomarcatori dello stress ossidativo nel CSF.</p> <p>Nello studio retrospettivo di Sundberg (2011) sono analizzati dati relativi a 226 pazienti pediatrici ed emerge che l'ipotermia è un fattore di rischio per l'aumento della mortalità nei pazienti pediatrici traumatizzati.</p> <p>Crompton (2017) nella sua revisione sistematica conclude che l'ipotermia terapeutica aumenta la mortalità e gli esiti neurologici sfavorevoli nei bambini.</p> <p>Lo stesso emerge nella revisione di Zhang (2015) che documenta un aumento della mortalità e dell'aritmia nei soggetti trattati con ipotermia terapeutica.</p>		
<b>Discussione del panel</b>		
Si discute sull'importanza clinica del quesito e di come sia stato affrontato nella precedente linea guida. C'è un consenso unanime nel considerare come endpoint principale il mantenimento della normoterapia. Il panel sostanzialmente concorda nel non raccomandare l'ipotermia terapeutica.		
<b>Update Linea Guida</b>		
La qualità complessiva delle evidenze è moderata, vista la presenza di RCT e studi osservazionali che oscillano tra la classe II e la classe III con sostanziale concordanza di risultati. Dalle evidenze emerge nettamente che l'ipotermia, nella popolazione pediatrica, è da sconsigliare.		
<b>Raccomandazioni</b>		
<p><b>Raccomandazione 10</b> L'ipotermia terapeutica nei pazienti pediatrici con trauma cranico severo deve essere evitata</p>		

**Bibliografia**

1. Beca J, McSharry B, Erickson S, Yung M, Schibler A, Slater A, Wilkins B, Singhal A, Williams G, Sherring C, Butt W. Hypothermia for Traumatic Brain Injury in Children-A Phase II Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2015 Jul;43(7):1458-66.
2. Adelson PD, Wisniewski SR, Beca J, Brown SD, Bell M, Muizelaar JP, Okada P, Beers SR, Balasubramani GK, Hirtz D. Comparison of hypothermia and normothermia after severe traumatic brain injury in children (Cool Kids): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013 Jun;12(6):546-53.
3. Li H, Lu G, Shi W, Zheng S. Protective effect of moderate hypothermia on severe traumatic brain injury in children. *J Neurotrauma*. 2009 Nov;26(11):1905-9.
4. Bayir H, Adelson PD, Wisniewski SR, Shore P, Lai Y, Brown D, Janesko-Feldman KL, Kagan VE, Kochanek PM. Therapeutic hypothermia preserves antioxidant defenses after severe traumatic brain injury in infants and children. *Crit Care Med*. 2009 Feb;37(2):689-95.
5. Sundberg J, Estrada C, Jenkins C, Ray J, Abramo T. Hypothermia is associated with poor outcome in pediatric trauma patients. *Am J Emerg Med*. 2011 Nov;29(9):1019-22.
6. Crompton EM, Lubomirova I, Cotlarciuc I, Han TS, Sharma SD, Sharma P. Meta-Analysis of Therapeutic Hypothermia for Traumatic Brain Injury in Adult and Pediatric Patients. *Crit Care Med*. 2017 Apr;45(4):575-583.
7. Zhang BF, Wang J, Liu ZW, Zhao YL, Li DD, Huang TQ, Gu H, Song JN. Meta-analysis of the efficacy and safety of therapeutic hypothermia in children with acute traumatic brain injury. *World Neurosurg*. 2015 Apr;83(4):567-73.

4.8. Quesito 8: **Drenaggio del liquido cefalo-rachidiano**

Studi Selezionati dalla ricerca	Primo screening	Studi Inclusi
192	24	2 Osservazionali
<b>Linea Guida Americana</b>		
<p><i>Cerebrospinal fluid (CSF) drainage through an external ventricular drain may be considered in the management of increased intracranial pressure (ICP) in children with severe traumatic brain injury (TBI). The addition of a lumbar drain may be considered in the case of refractory intracranial hypertension with a functioning external ventricular drain, open basal cisterns, and no evidence of a mass lesion or shift on imaging studies.</i></p> <p>Le raccomandazioni sono di forza debole (weak) e basate su 4 case series di scarsa qualità (<i>poor quality</i>).</p>		
<b>Evidenze</b>		
<p>Lo studio osservazionale prospettico di De Andrade 2011 studia gli outcomes neurologici (dopo 5 anni), di 58 pazienti (di cui 11 pediatrici) con edema cerebrale diffuso post-traumatico (GCS 4-12) sottoposti a drenaggio ventricolare continuo del fluido cerebrospinale con monitoraggio intermittente della pressione intracranica. I risultati sono irrilevanti. Uno studio retrospettivo (Ngo, 2009) ha esaminato 66 bambini, di età inferiore a 17 anni, con GCS score=8 sottoposti a drenaggio ventricolare esterno (EVD) per studiarne indicazioni e complicanze. Danno cerebrale traumatico (TBI), fallimento dello shunt ventricolo-peritoneale e idrocefalo sono le indicazioni più frequenti, mentre nel 9.4% si verificano infezioni, nel 6.3% malposizionamenti, nel 4.2% emorragia, seguiti da ostruzione e malfunzionamento.</p>		
<b>Discussione del panel</b>		
<p>Si discute su questa indicazione neurochirurgica che risulta variabile tra i centri. In alcuni centri si preferisce inserire un drenaggio nel ventricolo anche se è una procedura rischiosa e complessa. La maggioranza dei neurochirurghi esegue il monitoraggio per via intraparenchimale sia perché metodicamente più semplice sia perché meno rischioso, anche se il drenaggio ventricolare è più attendibile ed efficace nell'abbassare la pressione intracranica. Si commenta il monitoraggio intermittente eseguito nello studio di De Andrade 2011 che è fortemente discutibile.</p>		
<b>Update Linea Guida</b>		
<p>La qualità complessiva delle evidenze è bassa, poiché sono presenti soltanto due studi osservazionali di scarsa qualità. Anche le raccomandazioni della linea guida statunitense sono essenzialmente basate sul parere di esperti, mancando del tutto studi clinici a supporto. Gli esperti concordano nel considerare il drenaggio lombare nei casi di pressione intracranica non controllata e il drenaggio ventricolare in alcuni casi selezionati e presso centri specializzati.</p>		
<b>Raccomandazioni</b>		
<p><b>Raccomandazione 11</b> Il drenaggio ventricolare può essere considerato nel management della ipertensione intracranica (ICP) in pazienti pediatrici con trauma cranico severo in casi selezionati ed in centri specializzati in grado di garantire expertise di alto livello.</p>		
<p><b>Raccomandazione 12</b> Il drenaggio lombare può essere considerato nel management della ipertensione intracranica (ICP) refrattaria in pazienti pediatrici con trauma cranico severo e in assenza di lesioni occupanti spazio e/o <i>shift</i> della linea mediana.</p>		

**Bibliografia**

1. Andrade AF, Paiva WS, Amorim RL, Figueiredo EG, Almeida AN, Brock RS, Bor-Seng-Shu E, Teixeira MJ. Continuous ventricular cerebrospinal fluid drainage with intracranial pressure monitoring for management of posttraumatic diffuse brain swelling. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011 Feb;69(1):79-84.
2. Ngo QN, Ranger A, Singh RN, Kornecki A, Seabrook JA, Fraser DD. External ventricular drains in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2009 May;10(3):346-51.

4.9. Quesito 9: **Craniotomia decompressiva**

Studi Selezionati dalla ricerca	Primo screening	Studi Inclusi
143	84	6 Osservazionali; 1 Revisione sistematica
<b>Linea Guida Americana</b>		
<p><i>Decompressive craniectomy (DC) with duraplasty, leaving the bone flap out, may be considered for pediatric patients with traumatic brain injury (TBI) who are showing early signs of neurologic deterioration or herniation or are developing intracranial hypertension refractory to medical management during the early stages of their treatment.</i></p> <p>Le raccomandazioni sono di debole forza (weak) e basate su 8 case series, in parte retrospettive, di scarsa qualità (Class III).</p>		
<b>Evidenze</b>		
<p>Gli studi di Desgranges (2014), Guresir (2012), Suarez (2011) e Thomale (2010) analizzano retrospettivamente casistiche esigue senza ottenere risultati degni di rilievo.</p> <p>Lo studio retrospettivo di Prasad (2015) rileva una migliore sopravvivenza in pazienti sottoposti a DC precoce (&lt; 2h dall'aumento dell'ICP) rispetto a quelli sottoposti a DC tardiva (&gt; 2 ore) (58% vs 42%). Prasad suggerisce l'inadeguatezza del limite di 20 mm Hg di ICP per la decompressione chirurgica per i bambini più piccoli. Già Rubiano (2009) in uno studio osservazionale prospettico con controlli storici aveva prodotto risultati simili, documentando una maggiore efficacia della DC in relazione alla tempestività di intervento. La review di Weintraub (2012) include un unico studio randomizzato pediatrico del 2001 che dimostra il beneficio della craniotomia decompressiva in termini di gestione dell'ipertensione endocranica e dell'outcome globale nei bambini.</p>		
<b>Discussione del panel</b>		
<p>Il panel sottolinea che la raccomandazione elaborata dal documento originario si riferisce alla craniotomia secondaria effettuata in pazienti con segni di deterioramento neurologico e ipertensione intracranica refrattaria a trattamenti medici. Lo studio di Rubiano pertanto è afflitto da problemi di generalizzabilità, poiché arruola soggetti trattati entro le prime 12 ore dal trauma.</p> <p>Emerge la difficoltà di selezionare i pazienti eleggibili che necessiterebbero di dati clinici, laboratoristici e di neuroimaging. Il panel ricorda come la soglia di ipertensione intracranica oltre la quale viene formulata l'indicazione sia di 20 mmHg. Il rapporto rischi/benefici, inoltre, dovrebbe essere discusso con le famiglie, considerando la possibilità di esiti in stato vegetativo persistente.</p> <p>Il panel concorda sostanzialmente con la raccomandazione formulata dal documento originario, pur ricordando la sostanziale carenza di evidenze e le difficoltà cliniche e logistico/organizzative nel selezionare i pazienti refrattari ad altri tentativi terapeutici.</p>		
<b>Update Linea Guida</b>		
<p>La qualità complessiva delle evidenze è bassa. Gli unici studi disponibili sono studi osservazionali di scarsa qualità. Emergono suggestioni in merito all'efficacia della craniotomia decompressiva precoce nei pazienti pediatrici con trauma cranico severo con ipertensione refrattaria.</p>		
<b>Raccomandazioni</b>		
<p><b>Raccomandazione 13</b> La craniotomia decompressiva può essere considerata nei pazienti pediatrici con trauma cranico severo, in caso di ipertensione intra-cranica refrattaria a rapida evolutività.</p> <p><b>Raccomandazione 14</b> È raccomandata particolare cautela nella detection della refrattarietà a tutti i precedenti trattamenti dell'ipertensione intra-cranica in pazienti pediatrici con trauma cranico severo, al fine di selezionare pazienti eleggibili alla craniotomia decompressiva per i quali il rapporto rischi/benefici sia favorevole.</p> <p><b>Raccomandazione 15</b> È raccomandata la discussione con le famiglie circa l'opportunità, i rischi, i benefici e le possibilità alternative alla craniotomia decompressiva da effettuare su pazienti pediatrici con trauma cranico severo, considerando la possibilità di esiti in stato vegetativo persistente.</p>		

**Bibliografia**

1. Desgranges FP, Javouhey E, Mottolese C, Migeon A, Szathmari A, Baudin F, de Queiroz M, Cogniat B, Chassard D. Intraoperative blood loss during decompressive craniectomy for intractable intracranial hypertension after severe traumatic brain injury in children. *Childs Nerv Syst.* 2014 Aug;30(8):1393-8.
2. Güresir E, Schuss P, Seifert V, Vatter H. Decompressive craniectomy in children: single-center series and systematic review. *Neurosurgery.* 2012 Apr;70(4):881-8; discussion 888-9.
3. Prasad GL, Gupta DK, Mahapatra AK, Sharma BS. Surgical results of decompressive craniectomy in very young children: A level one trauma centre experience from India. *Brain Inj.* 2015;29(13-14):1717-24.
4. Rubiano AM, Villarreal W, Hakim EJ, Aristizabal J, Hakim F, Díez JC, Peña G, Puyana JC. Early decompressive craniectomy for neurotrauma: an institutional experience. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2009 Jan;15(1):28-38.
5. Pérez Suárez E, Serrano González A, Pérez Díaz C, García Salido A, Martínez de Azagra Garde A, Casado Flores J. Decompressive craniectomy in 14 children with severe head injury: clinical results with long-term follow-up and review of the literature. *J Trauma.* 2011 Jul;71(1):133-40.
6. Thomale UW(1), Graetz D, Vajkoczy P, Sarrafzadeh AS. Severe traumatic brain injury in children--a single center experience regarding therapy and long-term outcome. *Childs Nerv Syst.* 2010 Nov;26(11):1563-73.
7. Weintraub D, Williams BJ, Jane J Jr. Decompressive craniectomy in pediatric traumatic brain injury: a review of the literature. *NeuroRehabilitation.* 2012;30(3):219-23.

4.10. Quesito 10: **Iperventilazione**

Studi Selezionati dalla ricerca	Primo screening	Studi Inclusi
43	3	0
<b>Linea Guida Americana</b>		
<p><i>Avoidance of prophylactic severe hyperventilation to PaCO<sub>2</sub> &lt;30 mm Hg may be considered in the initial 48 hrs after injury.</i></p> <p><i>If hyperventilation is used in the management of refractory intracranial hypertension, advanced neuromonitoring for evaluation of cerebral ischemia may be considered.</i></p>		
<p>Le raccomandazioni sono di debole forza (weak) e basate su uno studio retrospettivo di coorte e su case series, rispettivamente di moderata e povera qualità.</p>		
<b>Evidenze</b>		
Nessuna		
<b>Discussione del panel</b>		
Il panel concorda nel riconfermare il testo della raccomandazione formulato nella linea guida originaria		
<b>Update Linea Guida</b>		
<p>Vista l'assenza di nuove evidenze in merito al quesito in oggetto, si conferma quanto raccomandato dalle precedenti linee guida. Nelle 48 ore iniziali dopo il trauma è preferibile evitare l'iperventilazione profilattica severa a PaCO<sub>2</sub> &lt;30 mm Hg.</p> <p>Se si utilizza l'iperventilazione nella gestione dell'ipertensione intracranica refrattaria, può essere preso in considerazione un neuro-monitoraggio avanzato per monitorare l'ischemia cerebrale.</p>		
<b>Raccomandazioni</b>		
<p><b>Raccomandazione 16</b> Il ricorso all'iperventilazione profilattica spinta (PaCO<sub>2</sub>&lt;30mmHg) nelle 48 ore successive al trauma cranico in paziente pediatrico, dovrebbe essere evitato.</p>		
<p><b>Raccomandazione 17</b> In caso di uso dell'iperventilazione profilattica spinta nel paziente pediatrico con trauma cranico severo, può essere considerato il ricorso al neuro-monitoraggio avanzato, finalizzato alla valutazione dell'ischemia cerebrale.</p>		

**Bibliografia**

1. Kochanek PM, Carney N, Adelson PD, Ashwal S, Bell MJ, Bratton S, Carson S, Chesnut RM, Ghajar J, Goldstein B, Grant GA, Kisson N, Peterson K, Selden NR, Tasker RC, Tong KA, Vavilala MS, Wainwright MS, Warden CR. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents--second edition. *Pediatr Crit Care Med.* 2012 Jan;13 Suppl 1:S1-82.

4.11. Quesito 11: **Corticosteroidi**

Studi Selezionati dalla ricerca	Primo screening	Studi Inclusi
124	4	0
<b>Linea Guida Americana</b>		
<i>The use of corticosteroids is not recommended to improve outcome or reduce intracranial pressure (ICP) for children with severe traumatic brain injury (TBI).</i>		
Le raccomandazioni sono di forza debole (weak) e basate su un solo RCT di qualità moderata.		
<b>Evidenze</b>		
Nessuna		
<b>Discussione del panel</b>		
Il panel concorda nel riconfermare il testo della raccomandazione formulato nella linea guida originaria		
<b>Update Linea Guida</b>		
Vista l'assenza di nuove evidenze in merito al quesito in oggetto, si mantiene invariato quanto raccomandato dalle precedenti linee guida. L'uso di corticosteroidi non è raccomandato per migliorare gli esiti clinici o ridurre la pressione intracranica (ICP) nei bambini con trauma cranico severo (TBI).		
<b>Raccomandazioni</b>		
<b>Raccomandazione 18</b>		
L'uso di corticosteroidi per migliorare gli esiti clinici o ridurre l'ipertensione intracranica in pazienti pediatrici con trauma cranico severo non è raccomandato.		

**Bibliografia**

1. Kochanek PM, Carney N, Adelson PD, Ashwal S, Bell MJ, Bratton S, Carson S, Chesnut RM, Ghajar J, Goldstein B, Grant GA, Kissoon N, Peterson K, Selden NR, Tasker RC, Tong KA, Vavilala MS, Wainwright MS, Warden CR. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents--second edition. *Pediatr Crit Care Med*. 2012 Jan;13 Suppl 1:S1-82.

4.12. Quesito 12: **Analgesici, sedativi e blocco neuromuscolare**

Studi Selezionati dalla ricerca	Primo screening	Studi Inclusi
102	7	1 Osservazionale; 1 Revisione sistematica
<b>Linea Guida Americana</b>		
<p><i>Etomidate may be considered to control severe intracranial hypertension: however the risks resulting from adrenal suppression must be considered.</i></p> <p><i>Thiopental may be considered to control intracranial hypertension.</i></p> <p><i>In the absence of outcome data, the specific indications, choice and dosing of analgesics, sedatives and neuromuscular-blocking agents used in the management of infants and children with severe TBI should be left to the treating physician.</i></p> <p><i>As stated by the FDA, continuous infusion of propofol for either sedation or the management of refractory intracranial hypertension in infants and children with severe TBI is not recommended.</i></p> <p>Le raccomandazioni sono di debole forza e basate su due case series di qualità scarsa.</p>		
<b>Evidenze</b>		
<p>Shein (2016) arruola 16 pazienti e documenta l'uso di Fentanil e Pentobarbital in 196 somministrazioni. Si osserva una riduzione della pressione intracranica con il Fentanil, soluzione salina ipertonica e Pentobarbital e una riduzione della pressione di perfusione cerebrale con il Fentanil ed un aumento dopo somministrazione di soluzione salina ipertonica. La revisione di Spritzer (2015), che include lo studio randomizzato controllato con placebo di Giacino, riporta effetti favorevoli su soggetti di età compresa tra i 16 e i 65 anni con TBI da moderata a severa, trattati con Amantadina rispetto al placebo; il beneficio dell'Amantadina non persiste dopo l'interruzione della somministrazione.</p>		
<b>Discussione del panel</b>		
<p>Il panel ha discusso sui recenti cambiamenti della pratica clinica che hanno reso obsoleta la raccomandazione del documento originario. La diffusa abitudine all'uso di fentanest, midazolam e propofol off-label ne è la prova. È emerso un sostanziale accordo sulla necessità di analgesia e sedazione accompagnate da un attento monitoraggio. L'indicazione al blocco neuromuscolare è invece lasciata a valutazioni individuali. A giudizio del panel il monitoraggio può essere effettuato con l'ausilio di strumenti quali scale cliniche e/o altre metodiche (es. Bispectral Index, potenziali evocati, EEG in continuo), secondo giudizio clinico.</p>		
<b>Update Linea Guida</b>		
<p>La qualità complessiva delle evidenze è bassa, poiché gli unici studi disponibili sono studi osservazionali di scarsa qualità.</p>		
<b>Raccomandazioni</b>		
<p><b>Raccomandazione 19</b> Riguardo la sedo-analgesia, che per altro deve essere sempre eseguita, non esistono sufficienti evidenze per raccomandare specifici farmaci analgesici e sedativi nel paziente pediatrico con trauma cranico severo. In assenza di dati su outcome clinici, il panel ritiene che la scelta dei farmaci analgesici e sedativi deve essere lasciata al giudizio clinico.</p> <p><b>Raccomandazione 20</b> Non esistono sufficienti evidenze per raccomandare l'impiego di agenti bloccanti neuro-muscolari nel paziente pediatrico con trauma cranico severo. In assenza di dati su outcome clinici, il panel ritiene che la scelta deve essere lasciata al giudizio clinico.</p> <p><b>Raccomandazione 21</b> In assenza di evidenze specifiche a supporto dell'efficacia di un monitoraggio del livello di sedazione ed analgesia del paziente pediatrico con trauma cranico severo sottoposto a trattamenti analgesici e sedativi, il panel ritiene che dovrebbe essere considerato un attento monitoraggio clinico.</p>		

**Bibliografia**

1. Shein SL, Ferguson NM, Kochanek PM, Bayir H, Clark RS, Fink EL, Tyler-Kabara EC, Wisniewski SR, Tian Y, Balasubramani GK, Bell MJ. Effectiveness of Pharmacological Therapies for Intracranial Hypertension in Children With Severe Traumatic Brain Injury-- Results From an Automated Data Collection System Time-Synched to Drug Administration. *Pediatr Crit Care Med*. 2016 Mar;17(3):236-45.
2. Spritzer SD, Kinney CL, Condie J, Wellik KE, Hoffman-Snyder CR, Wingerchuk DM, Demaerschalk BM. Amantadine for patients with severe traumatic brain injury: a critically appraised topic. *Neurologist*. 2015 Jan;19(2):61-4.

4.13. Quesito 13: **Glucosio e nutrizione**

Studi Selezionati dalla ricerca	Primo screening	Studi Inclusi
318	30	1RCT; 1 Osservazionale

**Linea Guida Americana**

*The evidence does not support the use of an immune modulating diet for the treatment of severe traumatic brain injury (TBI) to improve outcome.  
In absence of outcome data the specific approach to glycemetic control in the management of infants and children with severe TBI should be left to the treating physician.*

Le raccomandazioni sono di debole forza (weak) e basate su un unico studio randomizzato di qualità moderata.

**Evidenze**

L'unico studio randomizzato (Merhar, 2015) incluso arruola 25 pazienti di età gestazionale > 32 settimane con trauma perinatale di origine anossica. Un osservatore in cieco rispetto al trattamento valuta l'effetto della dieta iperproteica, su circonferenza cranica, peso e altezza. Soltanto gli effetti sul peso risultano significativi nei pazienti trattati con dieta iperproteica (4g/kg/d max 30g/d), quando confrontati con quelli trattati con dieta standard. I livelli serici di urea risultano più elevati nei trattati con dieta iperproteica sia a 10 giorni che a 30 giorni.

Lo studio è di moderata qualità, riportando dati al 3° mese di follow-up ed essendo stato dimensionato per fornire dati a 12 mesi di follow up. L'eziologia del trauma è anossica e come tale genera problemi di generalizzabilità.

Melo (2010) dimostra un eccesso di mortalità a 6 mesi in 286 soggetti (retrospettivamente valutati) con GCS ≤ 8, in funzione di iperglicemia post traumatica, rispetto a soggetti non iperglicemici all'ammissione e che non sviluppano iperglicemia entro le 48 post-TBI (NN). La glicemia sembra un fattore prognostico negativo indipendente in questo studio retrospettivo. Tali risultati sono confermati dallo studio cross-sectional di Seyed Saadat SM (2012) basato su 122 pazienti con GCS ≤ 8 e dallo studio retrospettivo di Elkon B. (2014), basato su 271 soggetti pediatrici.

Correlazioni tra trauma (e severità del trauma) e iperglicemia sono dimostrate dagli studi di Tude Melo JR (2009) e Sharma D. (2009). Smith R.L. (2012), infine, dimostra un'associazione tra iperglicemia tardiva (tra le 49 e le 169 ore post-trauma) e outcome non favorevoli (a 6 mesi), in una popolazione di 57 bambini con storia ricostruita retrospettivamente. Differenze metaboliche non mostrano significato prognostico nei soggetti con TBI severo (GCS<9) nello studio di Haifa Mtaweh (2014).

**Discussione del panel**

Il panel ha discusso il ruolo dei valori di glicemia come indicatore prognostico per il paziente pediatrico con trauma cranico severo. Il lavoro di Merhar è stato giudicato poco rappresentativo della popolazione dei pazienti con trauma contusivo, basandosi su individui con trauma anossico. Inoltre i risultati dello studio sono irrilevanti per quanto attiene all'efficacia della dieta iperproteica. Il valore dell'iperglicemia precoce e tardiva quale fattore prognostico sfavorevole è stato inoltre riconosciuto, anche se gli studi a supporto di tale valore prognostico non dimostrano direttamente l'efficacia del monitoraggio e degli interventi correttivi sulla glicemia nel management del paziente pediatrico con trauma cranico severo.

**Update Linea Guida**

La qualità complessiva delle evidenze è low, poiché gli unici studi disponibili sono studi osservazionali di poor quality e un RCT basato su pazienti con cerebral injury non traumatico e quindi con seri problemi di generalizzabilità. Per quanto riguarda l'iperglicemia sia precoce che tardiva esistono suggestioni riguardo una sua possibile associazione con un peggioramento dell'outcome. Non vi sono evidenze a sostegno dell'efficacia della nutrizione enterale precoce e dell'utilizzo di una dieta iperproteica.

**Raccomandazioni**

**Raccomandazione 22**

Il controllo glicemico per il monitoraggio del paziente pediatrico con trauma cranico severo dovrebbe essere deciso sulla base di una valutazione clinica individuale.

**Raccomandazione R5**

Sono sollecitati studi prognostici miranti a stimare gli effetti dei diversi valori di glicemia su outcome sfavorevoli nel paziente pediatrico con trauma cranico severo.

Sono inoltre sollecitati studi miranti a valutare l'efficacia di interventi di monitoraggio e correzione dell'iperglicemia su outcome clinici nel paziente pediatrico con trauma cranico severo.

**Bibliografia**

1. Merhar SL, Meinen-Derr J, Sprague J, Wessel JJ, Leugers S, Painter J, Valentine CJ. Safety and Tolerability of Enteral Protein Supplementation for Infants With Brain Injury. *Nutr Clin Pract*. 2015 Aug;30(4):546-50.
2. Melo JR, Di Rocco F, Blanot S, Laurent-Vannier A, Reis RC, Baugnon T, Sainte-Rose C, Oliveira-Filho J, Zerah M, Meyer P. Acute hyperglycemia is a reliable outcome predictor in children with severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010 Sep;152(9):1559-65.
3. Mtaweh H, Smith R, Kochanek PM, Wisniewski SR, Fabio A, Vavilala MS, Adelson PD, Toney NA, Bell MJ. Energy expenditure in children after severe traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med*. 2014 Mar;15(3):242-9.
4. Seyed Saadat SM, Bidabadi E, Seyed Saadat SN, Mashouf M, Salamat F, Yousefzadeh S. Association of persistent hyperglycemia with outcome of severe traumatic brain injury in pediatric population. *Childs Nerv Syst*. 2012 Oct;28(10):1773-7.
5. Taha AA, Badr L, Westlake C, Dee V, Mudit M, Tiras KL. Effect of early nutritional support on intensive care unit length of stay and neurological status at discharge in children with severe traumatic brain injury. *J Neurosci Nurs*. 2011 Dec;43(6):291-7.
6. Sharma D, Jelacic J, Chennuri R, Chaiwat O, Chandler W, Vavilala MS. Incidence and risk factors for perioperative hyperglycemia in children with traumatic brain injury. *Anesth Analg*. 2009 Jan;108(1):81-9.
7. Melo JR, Reis RC, Lemos LP Jr, Coelho HM, Almeida CE, Oliveira-Filho J. Hyperglycemia in pediatric head trauma patients: a cross-sectional study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009 Sep;67(3B):804-6.
8. Elkon B, Cambrin JR, Hirshberg E, Bratton SL. Hyperglycemia: an independent risk factor for poor outcome in children with traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med*. 2014 Sep;15(7):623-31.
9. Smith RL, Lin JC, Adelson PD, Kochanek PM, Fink EL, Wisniewski SR, Bayir H, Tyler-Kabara EC, Clark RS, Brown SD, Bell MJ. Relationship between hyperglycemia and outcome in children with severe traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med*. 2012 Jan;13(1):85-91.

4.14. Quesito 14: **Profilassi antiepilettica**

Studi Selezionati dalla ricerca	Primo screening	Studi Inclusi
473	46	1 RCT; 5 Osservazionali
<b>Linea Guida Americana</b>		
<i>Prophylactic treatment with phenytoin may be considered to reduce the incidence of early posttraumatic seizures (PTS) in pediatric patients with severe traumatic brain injury (TBI).</i>		
Le raccomandazioni sono di debole forza (weak) e basate su uno studio osservazionale di bassa qualità (classe III).		
<b>Evidenze</b>		
<p>Pearl (2013) arruola 40 pazienti (6-17 anni) con uno o più fattori di rischio per lo sviluppo di epilessia post-traumatica in uno studio di fase II. 20 pazienti sono trattati con levetiracetam 55 mg/kg/day, b.i.d., per 30 giorni, a partire da 8h dopo il trauma e sono stati seguiti poi per 2 anni. Altri 20 pazienti, non trattati, costituiscono il gruppo di controllo. Non si osservano differenze di incidenza di infezioni, di disordini dell'umore o di problemi comportamentali. Gli studi osservazionali di Christensen (2009) e Bansal (2014) sono retrospettivi e forniscono informazioni sull'associazione tra trauma e crisi.</p> <p>Nello studio osservazionale prospettico di Chung (2016) basato su 34 pazienti con lesioni cerebrali traumatiche moderate-gravi, sottoposti a profilassi con levetiracetam, si registrano crisi post-traumatiche precoci molto frequenti. Lo studio osservazionale retrospettivo di Liesemer (2011) invece, mostra il ruolo protettivo della profilassi con AED nel ridurre l'insorgenza di crisi post-traumatiche precoci (EPTS) in 275 bambini con traumi di varia origine. Lo studio osservazionale retrospettivo di Strazzer (2016) non riesce a dimostrare l'efficacia della profilassi con fenobarbital contro PTE (<i>post-traumatic epilepsy</i>) nei bambini e negli adulti di 30 anni o meno. Si osserva tuttavia un aumento del rischio di PTE dopo sospensione della profilassi.</p>		
<b>Discussione del panel</b>		
Il panel ha discusso i risultati dello studio di Pearl che documenta l'assenza di problemi di sicurezza per pazienti con fattori di rischio per epilessia post-traumatica, ma non sembra dimostrare un miglioramento dell'outcome dei pazienti, come evidenziato anche dallo studio di Chung. Il panel conferma l'abitudine clinica all'uso di fenitoina.		
<b>Update Linea Guida</b>		
La qualità complessiva delle evidenze è bassa, è presente un solo studio interventistico di qualità moderata (non randomizzato) e 5 studi osservazionali di scarsa qualità. Esistono suggestioni sull'aumentato rischio di crisi a seguito della sospensione di trattamenti profilattici post-traumatici.		
<b>Raccomandazioni</b>		
<b>Raccomandazione 23</b>		
Il trattamento profilattico farmacologico anti-epilettico nel paziente pediatrico con trauma cranico severo, non è raccomandato.		

**Bibliografia**

- Pearl PL, McCarter R, McGavin CL, Yu Y, Sandoval F, Trzcinski S, Atabaki SM, Tsuchida T, van den Anker J, He J, Klein P. Results of phase II levetiracetam trial following acute head injury in children at risk for posttraumatic epilepsy. *Epilepsia*. 2013 Sep;54(9):e135-7.
- Christensen J, Pedersen MG, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J, Vestergaard M. Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study. *Lancet*. 2009 Mar 28;373(9669):1105-10.
- Bansal S, Kebede T, Dean NP, Carpenter JL. Predictors of acute symptomatic seizures after intracranial hemorrhage in infants. *Pediatr Crit Care Med*. 2014 Oct;15(8):750-5.
- Chung MG, O'Brien NF. Prevalence of Early Posttraumatic Seizures in Children with Moderate to Severe Traumatic Brain Injury Despite Levetiracetam Prophylaxis *Pediatr Crit Care Med*. 2016 Feb;17(2):150-6.
- Liesemer K, Bratton SL, Zebrack CM, Brockmeyer D, Statler KD. Early post-traumatic seizures in moderate to severe pediatric traumatic brain injury: rates, risk factors, and clinical features. *J Neurotrauma*. 2011 May;28(5):755-62.
- Strazzer S, Pozzi M, Avantaggiato P, Zanotta N, Epifanio R, Beretta E, Formica F, Locatelli F, Galbiati S, Clementi E, Zucca C. Late Post-traumatic Epilepsy in Children and Young Adults: Impropriety of Long-Term Antiepileptic Prophylaxis and Risks in Tapering. *Paediatr Drugs*. 2016 Jun;18(3):235-42.

4.15. Quesito 15: **Barbiturici**

Studi Selezionati dalla ricerca	Primo screening	Studi Inclusi
29	9	2 Osservazionali
<b>Linea Guida Americana</b>		
<p><i>High dose barbiturate therapy may be considered in hemodynamically stable patients with refractory intracranial hypertension despite maximal medical and surgical management. When high dose barbiturate therapy is used to treat refractory intracranial hypertension, continuous arterial blood pressure monitoring and cardiovascular support to maintain adequate cerebral perfusion pressure are required.</i></p> <p>Le raccomandazioni sono di debole forza e basate su due studi osservazionali di scarsa qualità.</p>		
<b>Evidenze</b>		
<p>Mellion (2013) segue retrospettivamente 36 pazienti pediatriche con ipertensione intracranica refrattaria (RICH) trattati con barbiturici per almeno 6 ore, di cui 10 con RICH controllata e 26 con RICH non controllata. I pazienti con RICH controllata hanno migliore sopravvivenza e punteggi più elevati al PCPC (<i>pediatric cerebral performance category</i>) rispetto ai pazienti con RICH non controllata.</p> <p>Nello studio osservazionale di Glick (2011) 6 pazienti trattati con barbiturici immediatamente dopo la chirurgia per 72h sono seguiti per 6 mesi-1 anno. Non sono riportati risultati degni di rilievo.</p>		
<b>Discussione del panel</b>		
<p>Il panel sostanzialmente conferma le raccomandazioni del documento originario, sottolineando l'importanza del monitoraggio EEG in corso di terapia con alte dosi di barbiturici.</p>		
<b>Update Linea Guida</b>		
<p>La qualità complessive delle evidenze è bassa, poiché gli unici studi disponibili sono studi osservazionali di scarsa qualità.</p>		
<b>Raccomandazioni</b>		
<p><b>Raccomandazione 24</b> La somministrazione di alte dosi di barbiturici in pazienti pediatriche con trauma cranico severo e stabilità emodinamica, può essere considerata in presenza di ipertensione intra-cranica.</p> <p><b>Raccomandazione 25</b> In corso di somministrazione di alte dosi di barbiturici, il monitoraggio della pressione arteriosa, il monitoraggio EEG e il supporto.</p>		

**Bibliografia**

- Mellion SA, Bennett KS, Ellsworth GL, Moore K, Riva-Cambrin J, Metzger RR, Bratton SL. High-dose barbiturates for refractory intracranial hypertension in children with severe traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med.* 2013 Mar;14(3):239-47.
- Glick RP, Ksendzovsky A, Greesh J, Raksin P. Initial observations of combination barbiturate coma and decompressive craniectomy for the management of severe pediatric traumatic brain injury. *Pediatr Neurosurg.* 2011;47(2):152-7.

Glossario	
<b>AED</b>	Antiepileptic Drugs
<b>cMRI</b>	Cervical Spine MRI
<b>CPP</b>	Pressione Di Perfusione Cerebrale
<b>CSF</b>	Fluido Cerebrospinale
<b>CSI</b>	Cervical Spine Injuries
<b>EEG</b>	Elettroencefalografia
<b>EPTS</b>	Crisi Post-Traumatiche Precoci
<b>EVD</b>	Drenaggio Ventricolare Esterno
<b>FLAIR</b>	Axial Fluid-Attenuated Inversion Recovery
<b>GCS</b>	Glasgow Coma Score
<b>GOS-e Peds</b>	Glasgow Outcome Score - extended pediatrics
<b>GP</b>	Gruppo Promotore
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
<b>HTS</b>	Hypertonic Saline
<b>GOS</b>	Glasgow Outcome Score
<b>ICP</b>	Pressione Intracranica
<b>LG</b>	Linea Guida
<b>MAP</b>	Pressione Arteriosa Media
<b>MRI</b>	Magnetic Resonance Imaging
<b>NIRS</b>	Near-Infrared Spectroscopy
<b>NS</b>	Normal Saline
<b>PCPC</b>	Pediatric Cerebral Performance Category Scale
<b>PdE</b>	Panel di Esperti
<b>PTE</b>	Epilessia Post-Traumatica
<b>RCT</b>	Randomized Control Trial
<b>RICH</b>	Ipertensione Intracranica Refrattaria
<b>SWI</b>	Susceptibility-Weighted Imaging
<b>TBI</b>	Trauma Cranico Severo
<b>TC</b>	Tomografia computerizzata
<b>TdE</b>	Tabella delle Evidenze

# LINEE GUIDA



**SIAARTI**  
PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER



**S.A.R.N.e.P.I.**  
Società di Anestesia e Rianimazione  
Neonatale e Pediatrica Italiana