

ASFISSIA PERINATALE

Emogasanalisi cordonale (EGA). Equilibrio acido-base fetale e interpretazione dei risultati



SIMONA PESCE

Terapia Intensiva Neonatale, Responsabile Ssd Sten

Dipartimento Materno-Infantile, Aorn San Carlo Potenza Regione Basilicata

L'ACIDEMIA FETALE, misurata mediante rilevamento del pH arterioso ombelicale, rappresenta uno dei marker di asfissia perinatale. Essa infatti risulta essere correlata a un'alterazione degli scambi gassosi a livello placentare, che portano ad un'ipossia che, se prolungata, può a sua volta causare attivazione tissutale del metabolismo anaerobio con conseguente comparsa di acidosi lattica e successivo aumento del deficit di basi.

È ormai consolidato che l'outcome neonatale sia maggiormente correlato alla presenza di acidosi metabolica rispetto all'acidosi respiratoria (3-4). È al momento controverso se il fattore con maggior valore prognostico sia determinato dal pH oppure dal BE (5-6).

1.1 CENNI DI FISIOLOGIA

Il normale funzionamento del metabolismo fetale, così come quello delle età successive (metabolismo aerobio), comporta la produzione di acidi che vengono tamponati per mantenere all'interno dell'organismo l'omeostasi dell'equilibrio

acido-base. Tali acidi possono essere volatili (acido carbonico) o non volatili (acidi organici).

L'acido carbonico (H_2CO_3), prodotto dal metabolismo aerobio mediante la fusione di $CO_2 + H_2O$ da parte dell'anidrasi carbonica eritrocitaria, è dipendente dalla produzione di CO_2 , che a sua volta, è correlata al tasso di consumo fetale di O_2 (10,11). Esso viene a sua volta scisso in CO_2 e H_2O , permettendo l'eliminazione delle molecole di CO_2 tramite la rapida diffusione, in condizioni normali, attraverso la barriera placentare. La ritenzione di CO_2 in caso di alterazione degli scambi gassosi a livello placentare, causa in primo luogo **acidosi respiratoria (riduzione del pH, aumento della pCO_2)**.

Gli acidi organici (acido lattico, chetoacidi) si formano quando uno stato di ipossia fetale prolungato determina l'attivazione del metabolismo anaerobio. Tali acidi, non essendo in grado di diffondere facilmente attraverso la barriera ematoplacentare, si accumulano nell'organismo fetale. Quando tale accumulo eccede la produzione dei

L'asfissia perinatale rappresenta una delle maggiori cause di morbilità e mortalità neonatale e infantile, e presenta un'importante associazione con morte neonatale, encefalopatia ipossico-ischemica, crisi convulsive, paralisi cerebrale e ritardo psicomotorio (1-2).

sistemi tampone, si sviluppa un quadro di **acidosi mista (pH basso, HCO₃ basso, CO₂ elevata)** o solo **metabolica (pH basso, HCO₃ basso, CO₂ normale)**. L'aumento dell'acido lattico come prodotto della glicolisi anaerobica causa un calo del pH tamponato dagli ioni bicarbonato che riducendosi produrranno un alto deficit di basi. I sistemi tampone maggiormente utilizzati dall'organismo sono rappresentati da bicarbonati ed emoglobina (7). Anche la placenta gioca un ruolo significativo nel mantenere l'omeostasi del pH nel feto, proteggendolo contro variazioni del pH materno.

In un vecchio studio del 1984 in cui venivano analizzati gli scambi gassosi materno-fetali utilizzando un modello di placenta umana, si è visto che l'insorgenza di acidosi sul versante materno della circolazione non alterava in modo significativo l'equilibrio acido-base fetale.

Sebbene la fisiologia dell'equilibrio acido-base sia simile a quella post-natale, il feto presenta una ridotta capacità di correggere l'acidemia mediante compenso renale o respiratorio; quest'ultimo inoltre viene garantito dalla placenta, che nella vita fetale supplisce il ruolo dell'apparato respiratorio. La placenta nel feto si comporta da "polmone" e da "rene" infatti, ossigena il sangue fetale ed elimina i metaboliti.

L'ossigenazione fetale dipende da:

- ossigenazione materna
- flusso placentare adeguato
- trasferimento attraverso la placenta e ossigenazione fetale
- rilascio ai tessuti.

Per questo l'ipoperfusione placentare rappresenta la maggior causa di acidosi respiratoria e metabolica, con evoluzione della prima forma nella seconda se la perfusione non viene adeguatamente ripristinata.

1.2 RILEVAZIONE ALLA NASCITA DELL'EMOGASANALISI CORDONALE

La misurazione dell'emogas funicolare venoso ed arterioso è ormai diventata routinaria in molti punti nascita, anche se in molti centri viene riservata solo ai neonati ad alto rischio. Non c'è infatti consenso unanime sulle indicazioni all'esecuzione di tale esame. Il "Royal College of Obstetricians and Gynecologists" ed il "Royal College of Midwives" ne raccomandano l'utilizzo in tutti i parti cesarei o strumentali eseguiti a causa di alterazioni delle condizioni fetali, e consigliano di considerarne l'analisi in tutti i parti indipendentemente dalle condizioni fetali (8).

Non c'è però evidenza che la misurazione routinaria dell'emogas a tutti i nati sia vantaggiosa dal punto di vista costo-beneficio; dovrebbe essere in ogni caso eseguita dopo ogni parto in cui sia sospettato un quadro di acidosi fetale (es. Indice di Apgar < 5 a 5 e 10 min, alterazione CTG, febbre materna, parto operativo, basso peso alla nascita, nati pretermine) (9).

La rilevazione dell'emogas cordonale rappresenta una misura oggettiva della risposta fetale al parto (5) e, oltre ad essere uno dei criteri utilizzati per la diagnosi di asfissia perinatale, rappresenta anche un valido strumento utilizzato in ambito medico-legale per la ricostruzione degli eventi intra-partum in caso di disabilità a lungo termine (10). Quindi L'EGA ci dice come è l'equilibrio acido-base fetale alla nascita e poiché l'equilibrio acido-base intrapartum dipende dall'ossigenazione fetale l'EGA valuta lo stato di ossigenazione intrapartum (International Journal of Gynecology and Obstetrics 131/2015; Figo consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring; Physiology of fetal oxygenation and the main goals of



Il "Royal College of Obstetricians and Gynecologists" ed il "Royal College of Midwives" ne raccomandano l'utilizzo in tutti i parti cesarei o strumentali



FIGURA 1

Valori medi di pH, CO₂, HCO₃ e BE su emogas funicolare arterioso rispettivamente nel neonato a termine e pretermine

Reference range for umbilical artery blood gas values in term newborns

Umbilical arterial blood	Mean	5th to 95th percentile
pH	7.27	7.15 to 7.38
PCO ₂ (mmHg)	50.3	32 to 68
HCO ₃ (mEq/L)	22	15.4 to 26.8
Base excess (mEq/L)	-2.7	-8.1 to 0.9

Values represent findings from umbilical artery cord blood analysis after vaginal delivery of 3522 unselected term infants delivered at Shands Hospital, University of Florida, 1992-1993.
Data from: Riley RJ, Johnson JWC. Collecting and analyzing cord blood gases. Clin Obstet Gynecol 1993; 36:13.

Reference range for umbilical artery blood gas values in preterm newborns

Umbilical arterial blood	Mean	5th to 95th percentile
pH	7.28	7.14 to 7.4
PCO ₂ (mmHg)	50.2	32 to 69.2
HCO ₃ (mEq/L)	22.4	16 to 27.1
Base excess (mEq/L)	-2.5	-7.6 to 1.3

Values represent findings from umbilical artery cord blood analysis after vaginal delivery of 1015 unselected preterm infants delivered at Shands Hospital, University of Florida, 1992-1993.
Data from: Riley RJ, Johnson JWC. Collecting and analyzing cord blood gases. Clin Obstet Gynecol 1993; 36:13.

FIGURA 2

Se pH arteria ombelicale < a 7.20 (Diminuzione del pH = Acidosi)

ACOG Tech Bull 127, 1989

Acidosi	pCO ₂	HCO ₃ ⁻	
RESPIRATORIA	↑ (> 65)	↔ (≥ 22)	↔ (-6.4 ± 1.9)
METABOLICA	↔ (< 65)	↓ (< 22)	↑ (-15.9 ± 2.8)
MISTA	↑ (≥ 65)	↓ (< 22)	↑ (-9.6 ± 2.5)

Acidosi respiratoria fetale: riduzione del pH, aumento della PCO₂, calo della pO₂

Acidosi mista: pH basso, HCO₃ basso, CO₂ elevata

Acidosi metabolica fetale: pH basso, HCO₃ basso, CO₂ normale (valori soglia che correlano maggiormente con esiti sfavorevoli pH < 7 e BD ≥ 12mmol/L).

intrapartum fetal monitoring).

È ormai noto che la misurazione del pH arterioso sia preferibile a quello venoso, in quanto riflette in modo più accurato lo stato acido-base del feto ed è maggiormente correlato ad eventuali morbidità neonatali (7). Il prelievo dal vaso arterioso contiene sangue di provenienza fetale, il sangue della vena ombelicale proviene dalla placenta e conseguentemente da informazioni meno sensibili sull'equilibrio acido-base del neonato.

In condizioni normali, il PH fetale è inferiore rispetto a quello materno di 0,1 unità, la pCO₂ è maggiore, pO₂ e BE sono più bassi. Il feto normale, infatti, comincia il travaglio con un deficit di basi di circa -2 mmol/L per poi avere alla nascita un valore compreso tra -4 e -6 mmol/L circa (Fig.1).

1.3 INTERPRETAZIONE DELL'EGA DA FUNICOLO

Nelle Fig. 1 e 2 sono riportati i valori medi di pH, CO₂, HCO₃ e BE su emogas funicolare arterioso rispettivamente nel neonato a termine e pretermine.

In una review del 1993 i valori medi ottenuti dopo un parto cesareo non in travaglio erano analoghi a quelli presentati nella tabella (fig. 1), relativi al parto vaginale.

La differenza artero-venosa del pH può aggiungere importanti informazioni sull'eziologia dell'acidemia alla nascita: tale differenza aumenta infatti nei casi di ostruzione del flusso ombelicale (ad es. prolasso del funicolo), mentre si riduce nei casi di ipoperfusione placentare (es. distacco di placenta).

L'eccesso basi, o BE, è il valore che permette di discriminare tra acidosi respiratoria e metabolica. Nel caso di acidosi metabolica, il suo valore diventa negativo, per cui si parla di deficit di basi (BD). Il BD dimostra una correlazione lineare con la produzione di acido lattico e correla con il rischio di outcome neurologico sfavorevole. Si accetta come predittivo dell'aumento del rischio di

ASFISSIA PERINATALE

complicanze un BD ≥ 12 mmol/L (in particolare valori tra 12 e 16 mmol/L). Valori medi di lattati dopo un travaglio fisiologico variano da 2.55 a 4.63 mmol/L, ma i dati sono limitati (Tuuli Ob Gyn 2014).

È tuttora in discussione se il BD sia di per sé un fattore predittivo indipendente.

Secondo lo studio di Knutzen et al. del 2015, esso non aggiungerebbe alcuna informazione prognostica rispetto al solo pH. (6)

Si stima che in travaglio fisiologico privo di complicanze il BD aumenti di circa 3 mmol/L in diverse ore (BE alla nascita vedi fig. 1); per contro, in presenza di uno stress fetale che esita, in termini di tracciato CTG, in decelerazioni ripetitive moderate o variabili severe, può aumentare il BD di circa 1 mmol/L ogni 30 minuti, mentre decelerazioni ripetitive tardive o variabili severe atipiche, sarebbero associate ad un aumento del BD di 1 mmol/L ogni 6-15 minuti; infine una bradicardia estrema terminale (come quella che si verifica in caso di rottura uterina, distacco placentare maggiore o occlusione completa del funicolo), può invece aumentare il BD di 1 mmol/L ogni 2-3 minuti. (11)

In caso di asfissia di lunga durata la differenza di BE arterioso e venoso è inferiore a -6 mmol/L, in caso di asfissia di breve durata la differenza di BE arterioso e venoso è superiore a -6 mmol/L (Low et al. *Am J Obstet Gynecol.* 1977; 129:857-72).

Va comunque sottolineato che diversi fattori possono condizionare la risposta fetale all'ipossia, come ad esempio i tempi di insorgenza del danno fetale (processo acuto vs cronico), la presenza di anemia o alterazioni cardiovascolari, l'età gestazionale (termine vs pretermine), la presenza di ipotensione o ipoperfusione.

Anche il lattato arterioso ombelicale è stato studiato come marker di acidosi metabolica fetale. La sua misurazione routinaria non è comunque raccomandata dato il suo scarso valore predittivo. Non è chiaro quale possa essere il valore cut-off di lattato maggiormente correlato ad outcome sfavorevole, anche perché i livelli ematici sono molto variabili a seconda del metodo di misurazione utilizzato. In uno studio di coorte del 2012 (12) un valore di lattato di 5,70 mmol/L risultava avere una sensibilità ed una specificità rispettivamente del 69% e 88% nel predire l'insorgenza di encefalopatia moderata o severa. Altri autori sostengono che valori di lattati superiori a 10 mmol/L sono fortemente correlati ad outcome neonatale avverso a breve termine. (13)

1.4 CORRETTA ESECUZIONE DELL'EMOGASANALISI CORDONALE

(Raccomandazioni per l'assistenza al neonato con encefalopatia ipossico-ischemica candidato al trattamento ipotermico; gruppo di studio di neurologia neonatale della Società Italiana di Neonatologia)

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

MODALITÀ DI PRELIEVO

- A. Sede del prelievo: arteria ombelicale: riflette lo stato fetale vena ombelicale: riflette lo stato placentare.
- B. Tecnica: doppio clampaggio del cordone ombelicale, inizialmente dal lato fetale e successivamente da quello placentare, possibilmente prima del secondamento.



- Un segmento di cordone clampato è stabile per pH, pO₂, pCO₂ fino a 60 minuti. Il prelievo di sangue cordonale in una siringa eparinata è stabile per altri 60 minuti.
- Prelievo con ago e capillare o siringa, entrambi eparinati. Se tale prelievo non fosse possibile è indicato prelievo dal piatto coriale (le arterie cavalcano le vene).



NB nel caso non fosse possibile per motivi tecnici od organizzativi il prelievo cordonale è necessario un campione di sangue dal neonato (capillare arterializzato, arterioso o venoso entro un'ora dalla nascita). In caso di più EGA è attendibile quello più vicino al momento del parto.



Anche il lattato arterioso ombelicale è stato studiato come marker di acidosi metabolica fetale. La sua misurazione routinaria non è comunque raccomandata dato il suo scarso valore predittivo.

La presenza di acidosi (pH < 7.00 e/o BE ≥ 12 mmol/l) da emogasanalisi ottenuta entro 1 ora dalla nascita fa parte dei 4 criteri essenziali necessari per correlare un evento acuto intrapartum alla paralisi cerebrale. L'ipossia intrapartum è definita da almeno uno dei seguenti criteri (A): Punteggio di Apgar < 0 = a 5 a 10 m' di vita, oppure necessità di proseguire la rianimazione con tubo endotracheale o maschera e pallone ancora a 10 m' di vita, oppure acidosi fetale o neonatale da valore di pH e/o BE con valori scritti.

La presenza di almeno uno dei criteri A più l'esame neurologico neonatale alterato tra 30 e 60 m' di vita (criterio B) prevedono l'avvio della valutazione aEEG (per almeno 30 m') e quindi del trattamento ipotermico, entro le 6 ore di vita, in caso di patterns aEEG e/o EEG patologici (attualmente l'ipotermia cerebrale rappresenta il trattamento di scelta dell'encefalopatia ipossico-ischemica).

L'American College of Obstetricians and Gynecologists (Acog), l'American Academy of Pediatrics (AAP), raccomandano di eseguire un'EGA da arteria ombelicale e da vena ombelicale in caso di punteggio di APGAR < 7 a 5 minuti, parto prematuro, ritardo di crescita intrauterino, alterazione della frequenza cardiaca fetale rilevata tramite tracciato cardiocografico, patologia tiroidea materna, febbre intrapartum o gravidanze multiple; il National Institute for Health and Clinical Excellence (Nice) raccomanda di eseguire un'EGA da arteria ombelicale e da vena ombelicale in caso di Apgar score a 1 minuto minore o uguale a 5 (23). Si puntualizza la necessità di eseguire l'EGA sia da vena che da arteria ombelicale per avere la certezza della provenienza del campione. È stato descritto infatti un errore di campionamento nel 18-39% dei casi, in cui i campioni prelevati presentavano valori sovrapponibili, provenendo presumibilmente entrambi dalla vena ombelicale.

La sicurezza che il campione provenga dall'arteria ombelicale si ha solo in presenza di 2 EGA con valori diversi di pH e pCO₂, essendo minore il pH e maggiore la pCO₂ dell'arteria ombelicale.

BIBLIOGRAFIA

1. William KP SA. The correlation of seizures in newborn infants with significant acidosis at birth with umbilical artery cord gas values. *Obstet Gynecol.* 2002;100(3):557-560.
2. Winkler CL, Hauth JC, Tucker JM, Owen JBC. Neonatal complications at term as related to the degree of umbilical artery acidemia. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(2):637-641.
3. Wildschut J, Feron FJM, Hendriksen JGM, et al. Acid-base status at birth, spontaneous motor behaviour at term and 3 months and neurodevelopmental outcome at age 4 years in full-term infants. *Early Hum Dev.* 2005;81:535-544. doi:10.1016/j.earlhumdev.2004.11.006.
4. Goldaber KG, Gilstrap LC 3rd, Leveno KJ, Dax JS, McIntire DD. Pathologic fetal acidemia. *Obstet Gynecol.* 1991;78(6):1103-1107.
5. Georgieva A, Moulden M, Redman CWG. Umbilical cord gases in relation to the neonatal condition: The EverEst plot. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;168(2):155-160. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.01.003.
6. Knutzen L, Svirko E, Impey L. The significance of base deficit in acidemic term neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(3):373.e1-e373.e7. doi:10.1016/j.ajog.2015.03.051.
7. JN B. Maternal-fetal acid-base physiology. *Clin Obs Gynecol.* 1993;36(1):3-12.
8. Royal College of Obstetricians and Gynecologists, Royal College of Midwives, Royal College of Anaesthetists RC of P and CHR of. Safer childbirth. Minimum standards for the organisation and delivery of care in labour. 2007:46.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and American Academy of Pediatrics - Neonatal encephalopathy and neurologic outcome. 2014.
10. Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;340:c1471. doi:10.1136/bmj.c1471.
11. Ross MG, Gala R. Use of umbilical artery base excess: Algorithm for the timing of hypoxic injury. 2002;187(1):1-9. doi:10.1067/mob.2002.123204.
12. White CRH, Doherty DA, Henderson JJ, et al. Accurate prediction of hypoxic-ischaemic encephalopathy at delivery: a cohort study. Accurate prediction of hypoxic-ischaemic encephalopathy at delivery: a cohort study. 2012;7058(February 2016). doi:10.3109/14767058.2011.653421
13. International Journal of Gynecology and Obstetrics 131/2015; Figo consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Physiology of fetal oxygenation and the main goals of intrapartum fetal monitoring.
14. Acog Committee on Obstetric Practice. Acog Committee Opinion N°348. November 2006: umbilical cord blood gas and acid-base analysis. *Obstet Gynecol.* 2006;108:1319-22.